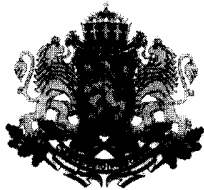


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 98881A

(51) C07D243/12

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 98881				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 27.06.1994				GLAXO S.P.A. , , VERONA , VERONA (IT) ;	
(24) Начало на действие на патента от:				(72) Изобретател(и):	
Приоритетни данни				FINCH , HARRY . , HERTS (IT) ; TRIST , DAVID G . , VERONA (IT) ; TARZIA , GIORGIO . , VERONA (IT) ; FERIANI , ALDO . , VERONA (IT) ;	
(31)	9201180	(32)	21.01.1992	(33)	GB
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 31.03.1995				(74) Представител по индустриална собственост:	
(45) Отпечатано на				Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3	
(46) Публикувано в бюлетин № на				(86) № на PCT заявка:	
(56) Информационни източници:				PCT/ EP93/0 / 0098 , 19.01.1993	
(62) Разделена заявка от рег. №				(87) № и дата на PCT публикация:	
				93/140 / 74 , 22.07.1993	

(54) ПРОИЗВОДНИ НА 1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

(57) Съединенията имат обща формула в която r1 е фенил, с3-7 циклоалкил, с7-11 мостов циклоалкил или с1-балкил, като алкилният радикал може да бъде заместен с хидроксил, фенил, с1-6 алкоксикар бонил, с3-7 циклоалкил или с7-11 мостов циклоалкил; r2 представлява заместен или незаместен фенил, чиито заместители могат да бъдат 1 или 2 халогенни атома, с1-4 алкил, нитро, циано, трифлуорометил, т рифлуорометокси, с1-4 алкилтио или (сн2)пг4, като r4 е хидроксил, с1-4 алкокси, (со2)г5 или пг6г7; r3 е фенил, заместен по избор с един или два халогенни атома; r5 представлява водород или с1-4 алкил; r6 и r7, независимо един от друг, представляват водород или с1-4 алкил; r8 е водороден или халогенен атом; м е 0, 1 или 2; п е 0 или 1, които са антагонисти на гастриновите и в-холецистокенинови ре центори.

15 претенции , 0

BG 98881A

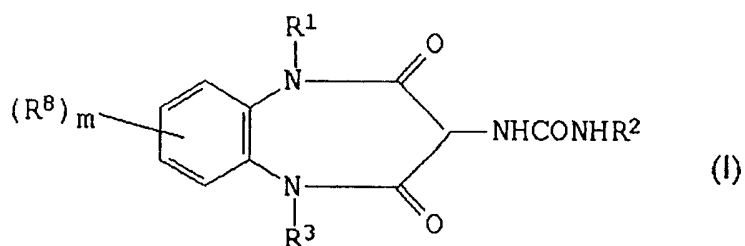
A-278/94-PC

ПРОИЗВОДНИ НА 1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Изобретението се отнася до нови производни на 1,5-дiazефина, до метод за получаването им, до съдържащи ги фармацевтични състави и до използването им в медицината.

По-точно, изобретението се отнася до съединения, които са силни специфични антагонисти на гастрин и/или на холецистокинина (ССК).

И така, изобретението предлага съединения с обща формула (I)



където

R^1 представлява фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{7-11} мостов циклоалкил или C_{1-6} алкил, като алкилният радикал може да бъде заместен с хидроксил, фенил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил или C_{7-11} мостов циклоалкил;

R^2 представлява заместен или незаместен фенил, чиито заместители могат да бъдат 1 или 2 халогенни атома, C_{1-4} алкил, нитро, циано, трифлуорометил, трифлуорометокси, C_{1-4} алкилтио или $(CH_2)_n R^4$, като R^4 е хидроксил, C_{1-4} алкокси, $(CO_2)R^5$ или NR^6R^7 .

R^3 е фенил, заместен по избор с един или с два халогенни атома;

R^5 представлява водород или C_{1-4} алкил;

R^6 и R^7 независимо един от друг представляват водород или C_{1-4} алкил;

R^8 представлява водороден или халогенен атом; m е 0, 1 или 2; n е 0 или 1,

както и техни фармацевтично приемливи соли и солвати.

Очевидно е, че съединенията с формула (I) притежават поне един асиметричен въглероден атом (именно въглеродният атом на трета позиция в диазепиновия пръстен), поради което съединенията от изобретението включват всичките стереомери и техните смеси, в това число и рацемати.

Когато в съединенията с формула (I) като заместител или като част от заместваща група е използван „алкил“, има се предвид, че той може да бъде C_{1-6} алкил с права или с разклонена верига, включващ метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил или третичен бутил, n-пентил, изопентил, неопентил, n-хексил, 1,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил.

По отношение на групата R^1 означението „ C_{3-7} циклоалкил“, като група или част от група, се отнася за моноциклична алкилна група, като циклопропилна, циклобутилна, цикломентилна, циклохексилна или циклохептилна. Означението „ C_{7-11} мостов циклоалкил“ се отнася за групи като адамантилна, норборнанилна или норборненилна.

По отношение на групите R^5 , R^6 и R^7 означението „ C_{1-4} алкил“ включва 3-4-циклоалкил (например циклопропил или циклобутил), както и алкилна група с права или с разклонена верига съгласно дефинираното по-горе.

В дефиницията за съединението с формула (I) халогенът може да представлява флуорен, хлорен, бромнен или йоден заместител.

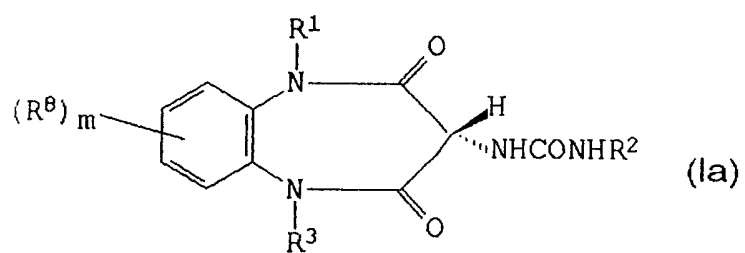
Когато R^2 е фенилна група, заместена с единичен заместител, заместителят може да бъде на орто, на пара и най-добре - на мета позиция.

Когато R^8 е халоген, за предпочитане е той да бъде хлор или флуор.

Когато m е 1 или 2, най-добре е халогенният атом (халогенните атоми), например хлор или флуор, да бъде (бъдат) на 7 и/или на 8 позиция.

Съединенията с формула (I) притежават поне един асиметричен въглероден атом (това е въглеродният атом, заемащ 3 позиция в диазепиновия пръстен), като особено предпочитани

съединения от изобретението са тези, които имат относителната стереохимия, показана във формула (1a)



в която означената с плътна черта връзка означава, че групата лежи над равнината на diazepиновия пръстен, а означената с щрихи връзка означава, че групата лежи под равнината на diazepиновия пръстен.

Когато R^1 представлява алкилна група, заместена с хидроксилна група, за предпочитане е тя да бъде C_{3-6} алкилна група, заместена с хидроксилна група. Примерите за такива групи включват 2-хидроксипропилна, 2-хидрокси-3-метилбутилна и 2-хидрокси-3,3-диметилбутилна, между които особено предпочитани са 2-хидрокси-3-метилбутилната и 2-хидрокси-3,3-диметилбутилната групи.

Когато R^1 представлява алкилна група, заместена с C_{3-7} циклоалкилна група, за предпочитане е тя да бъде C_{2-3} алкилна група, например етилна или 1-метилетилна, заместена с C_{3-6} циклоалкилна група, например циклопентилна.

Когато R^1 е алкилна група, заместена с C_{7-11} циклоалкилна група, тя може да бъде, например, адамантилна група като 1-адамантил- или 2-адамантилна група или 2-норборнанилна група.

Когато R^1 е алкилна група, заместена с мостова C_{7-11} циклоалкилна група, за предпочитане е тя да бъде етилна група или още по-добре - метилна група, заместена с мостова C_{7-11} циклоалкилна група. Примерите за подходящи мостови циклоалкилни групи включват адамантилна, например 1-адамантилна, 2-адамантилна, 2-норборнанилна или 5-норборненилна. Особено предпочитаният радикал R^1 представлява 1-адамантилметил.

Когато R^1 е алкил, заместен с фенил, той може да бъде, например, бензил или фенетил.

Когато R^1 е алкил, заместен с алкоксикарбонил, най-добре е той да бъде метил, заместен с алкоксикарбонил, например метоксикарбонил или t-бутоксикарбонил.

Един предпочитан клас съединения с формула (I) е класът, в който R^1 представлява фенил, адамантил, норборнанил, фенетил, C_{4-6} алкил, например n-бутил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, C_{4-6} хидроксиалкил, например 2-хидроксипропил, 2-хидрокси-3-метилбутил, 2-хидрокси-3,3-диметилбутил, C_{1-2} алкил, заместен с мостова C_{7-10} циклоалкилна група, например 2-норборнанилметил, 5-норборненилметил, 2-адамантилметил, 2-адамантилетил, 2-(1-адамантил)етил, 1-адамантилметил, алкоксикарбонилалкил, например метокси-карбонилметил, или t-бутоксикарбонилметил. или 2-циклопентил-етил.

Особено предпочитан клас съединения с формула (I) е този, в който R^1 е 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-хидрокси-3-метилбутил, 2-хидрокси-3,3-диметилбутил, 2-циклопентилетил, 5-норборненилметил, 1-адамантилметил.

Друг предпочитан клас съединения с формула (I) е този, в който R^2 представлява фенил, заместен по избор с бром, хлор, флуор, метил, метокси, метилтио, трифлуорметокси, циано, диметиламино или $(CH_2)_nCO_2R^5$, където R^5 е водород или етил. Особено предпочитаният радикал R^2 представлява фенил, заместен по избор с метокси-, диметиламино-, циано- или метилтио-група, CO_2H или $CO_2C_2H_5$.

Следващият предпочитан клас съединения с формула (I) е този, в който R^2 представлява фенил, незадължително моно или дизаместен с флуор, най-добре на орто- и/или на пара-позиция(и). Предпочитаният R^3 представлява незаместен фенил или орто-флуорофенил.

Една предпочитана група съединения с формула (I) е групата, при която R^1 представлява C_{4-6} алкил, например , 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-хидрокси-3-метилбутил, 2-хидрокси-3,3-диметилбутил, 2-циклопентилетил, 5-норборненил-

метил, 1-адамантилметил; R^2 представлява фенил, заместен по избор с метокси-, циано-, нитро-, карбоксилна, етоксикарбонилна, метилтио или диметилтио- група, като най-добре е заместителят да се намира на мета-1-позиция; R^3 представлява фенил или орто-флуорофенил; R^6 представлява водород, хлор или флуор; както и техни енантиомери и соли.

Особено предпочитана група съединения с формула (I) е тази, при която R^1 е 3-метилбутил; R^2 е фенил, заместен по избор на мета-позиция с метилтио- или с диметиламино- група; R^3 е фенил или орто-флуорфенил; R^6 е водород, хлор или флуор и m е 0, 1 или 2.

Следващата много предпочитана група съединения с формула (I) е групата, в която R^1 представлява 1-адамантилметил, R^2 е фенил, заместен по избор на мета-позиция с метилна, метокси-, метилтио-, нитро-, диметиламино-, етоксикарбонилна или карбоксилна група; R^3 е фенил и R^6 водород. Особено предпочитаните съединения от тази група са тези, при които R^2 е фенил, заместен по избор с диметиламино-, с етоксикарбонилна или с карбоксилна група.

Предпочитаните съединения съгласно изобретението включват:

N-фенил-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3-метилбутил)-5-фенил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

N-[1-(3,3-диметил-2-хидроксипут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа;

N-фенил-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3,3-диметилбутил)-5-фенил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

N-фенил-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(1-адамантилметил)-5-фенил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

N-[2,4-диоксо-1-(2-хидрокси-3-метилбутил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа;

N-(3-диметиламинофенил)-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3-метилбутил)-5-(2-флуорофенил)-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

N-[1-(1-адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-етоксикарбонилфенил)уреа;

N-[1-(1-адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-[3-(N,N-диметиламино)фенил]уреа;

N-[1-(1-адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-карбоксифенил)уреа;

N-[1-(1-адамантилметил-1 метил)-2,4-диоксо-7-флуоро-5(4-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-диметиламино)фенилуреа,

както и техните (+) енантиомери и соли.

Особено предпочитаните съединения съгласно изобретението включват:

N-[1-(1-адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-карбоксифенил)уреа;

N-фенил-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3-метилбутил)-5-фенил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

N-(3-диметиламинофенил)-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3-метилбутил)-5-(2-флуорофенил)-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

както и техните (+) енантиомери и соли.

Фармацевтично приемливите соли на съединенията с формула (I) включват нормалните соли, получени, например, от фармацевтично приемливи неорганични или органични киселини, както и присъединителни кисели кватернерни амониеви соли. Примерите за подходящи соли включват хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, фосфати, нитрати, перхлориди, фумарати, ацетати, пропионати, сукцинати, гликолати, лактати, малеати, тарта-

рати, цитрати, палмоати, малонати, хидроксималеати, фенил-ацетати, глутамати, бензоати, салицилати, толуолсулфонати, метансулфонати, нафтаден-2-сулфонати, бензенсулфонати и др. Други киселини като оксаловата, въпреки че сами по себе си са неприемливи във фармацевтично отношение, могат удачно да се използват за получаването на соли, приложими като междинни продукти при получаването на съединения съгласно изобретението и на техните фармацевтично приемливи соли.

Съединенията с формула (I), при които R^5 представлява водород, могат да образуват с подходящи катиони фармацевтично приемливи соли. Подходящите фармацевтично приемливи катиони включват тези на алкалните метали (например калиеви и натриеви) и на алкалоземните метали (например калциеви и магнезиеви).

Споменаваните по-надолу съединения съгласно изобретението включват както съединения с формула (I), така и техни фармацевтично приемливи соли и солвати.

Съединенията от изобретението са силни специфични антагонисти на гастрин и/или на холецистокинина (ССК). Действието на съединенията от изобретението като антагонисти на холецистокинина и особено на холецистокинин-В (ССК-В) рецепторите се демонстрира, например, чрез способността на съединенията да инхибират контрактивното действие на холецистокинин-4 (ССК-4) в присъствието на антагонист на холецистокинин-А (ССК-А) в изолиран от илеум на морско свинче лонгитудинален мускул-миентерик плексус.

Действието на съединенията от изобретението като антагонисти на гастрин се демонстрира, чрез способността им да инхибират стимулираната от пентагастрин киселинна секреция в изолирана от плъхове мукоза при използване на метода, описан от J.J. Reeves и R. Stables в J. Pharmac., 86, стр. 677-684, (1985).

Установено е също така, че съединенията от изобретението имат значително по-слаба активност върху рецепторите на холецистокинин-А в сравнение с тяхната активност върху рецепторите на гастрин и/или на холецистокинин-В, което се демонстрира чрез тяхната способност да инхибират съкратителната активност на холецистокинин-8 в изолиран от илеум на морско свинче лонгитудинален мускул-миентерик плексус.

Подготвянето и използването на изолирания от илеум на морско свинче лонгитудинален мускул-миентерик плексус е описано от K.H. Buchheit et al., Nauyn-Schmeideberg's Arch. Pharmacol., 329, стр. 36-41 (1985) и от V.L. Lucaites et al., Pharmacol. Exp. Ther., 256, 695-703, (1991).

По-големият афинитет на съединенията от изобретението по отношение на рецептора на холецистокинин-В в сравнение с рецептора на холецистокинин-А е установен чрез прилагане на анализите на рецепторните връзки на холецистокинина, описани от G. Dal Forno et al., J. Pharmacol. Exp. & Ther., 261, 1056-1063, (1992).

Съединенията от изобретението са приложими за лечение и/или предотвратяване на заболяванията при бозайници, и по специално при хора, когато е необходимо модифициране на действието на гастрин или на холецистокинина. Така съединенията от изобретението са полезни при лечение на заболявания на централната нервна система, в които участват гастрин и холецистокинина. Например, страхови заболявания (в това число състояние на паника, агорафобия, социална фобия, непреодолима натрапчивост, стресово състояние след травми и общи страхови заболявания), късна дискинезия, депресия, Паркинсонова болест или психози. Съединенията от изобретението са приложими и за лечение на стомашно-чревни

заболявания, особено на тези, при които се изисква намаляване на стомашната киселинност. Тези заболявания включват пептична язва, рефлуксен езофагит и синдром на Zollinger Ellison. Те могат да бъдат ефективни също и при лечение на стомашно-чревните заболявания като синдром на чревна възбудимост, увеличена панкреасна секреция, остър панкреатит, нарушения в подвижността, хиперплазия, на антралните G клетки, фундална слузна хиперплазия или стомашно-чревни неоплазми. Съединенията могат да бъдат полезни и при лечението на лекарствената зависимост и злоупотребата с лекарства и абстиненция, синдром на Gilles de la Tourette или дисфункция на регулаторната система на апетита; както и лечение на някои тумори на долната част на хранопровода, стомаха, червата и дебелото черво. Съединенията от изобретението са ефективни също и за директно предизвикване на аналгезия или за повишаване на опиатната или неопиатна косвена аналгезия, както и за анестезия или загуба на чувството за болка.

Чрез обичайните фармацевтични изпитвания е установено, че съединенията от изобретението притежават активност по отношение на страховете състояния, например при мишки - чрез теста на черно-бялата кутия и при плъхове - чрез моделиране на социални взаимодействия.

В друг аспект, изобретението предлага съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол или солват за прилагане в терапията, в частност в хуманната медицина.

От друга страна изобретението предлага използването на съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол или солват за производство на лекарствено средство за лечение на болестни състояния, при които от терапевтично значение е модифицирането на влиянието на гастрин и/или на

холецистокинина.

Съгласно следващия аспект на изобретението се предлага метод за лечение на бозайници, включително хора, и по-специално за лечение на болестни състояния, при които от терапевтично значение е модифицирането на действието на гастрин и/или на холецистокинина, който метод се състои в подаване на пациента на ефективно количество от съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол или солват.

За експерта в тази област е ясно, че понятието "лечение" тук е разширено - от профилактика до лечение на възникнали заболявания или симптоми.

Освен това е известно също, че количеството на съединението от изобретението, необходимо за прилагане при лечението, ще варира в зависимост от природата на заболяването, което ще бъде лекувано, и от възрастта и състоянието на пациента и е в компетенциите на праоспособен лекар или на ветеринарен специалист. Обикновено, обаче, прилаганите дози при лечение на възрастни се движат главно в границите от 0.01 - 2000 mg на ден, например 0.01 - 500 mg на ден.

Желаната доза може да бъде представена под формата на единична доза или на разделени дози, които се приемат на определени интервали, например две, три, четири или повече субдози на ден.

Тъй като съединенията от изобретението се противопоставят на действието на холецистокинина у животни, те могат също така да бъдат използвани като добавки към храната, в дневни дози от около 1 mg/kg до 10 mg/kg, за да повишат приемането на храна от животните.

Въпреки че при прилагане в терапията е възможно съединението от изобретението да бъде подавано в суров вид, за

предпочитане е, то да участва като активна съставка във фармацевтичен състав.

И така, изобретението предлага и фармацевтичен състав, състоящ се от съединение с формула (I) или от негова фармацевтично приемлива сол, заедно с един или повече фармацевтично приемливи носители и, при желание, с други терапевтични и/или профилактични съставки. Носителите трябва да бъдат „приемливи“ в смисъла на съвместимост с другите съставки от рецептурата и на безвредност за приемащия ги.

В изобретението се включват тези състави, които са формулирани специално за орално, трансбукално, парентерално, имплантатно или ректално прилагане. Предпочита се оралното прилагане.

Таблетките и капсулите за орално прилагане могат да съдържат обичайните добавки като свързващи вещества, например сироп, акация, желатин, сорбитол, трагакант, хидроксипропилцелулоза, нишестен клей или поливинилпиролidon; пълнители, например лактоза, захар, микрокристална целулоза, царевично нишесте, калциев фосфат, или сорбитол; смазващи вещества, например хидрогенирано растително масло, магнезиев стеарат, стеаринова киселина, талк, полиетиленгликол или силиций; дезинтигриращи вещества, например картофено нишесте или натриев скорбялен гликолат или умокрящи вещества като натриев лаурилсулфат. Таблетките могат да бъдат покрити по добре познатите в тази област методи. Течните орални състави могат да бъдат под формата на, например, водни или маслени суспензии, течни емулсии, сиропи или елексири, или могат да бъдат представени под формата на сухо вещество, което преди употреба се смесва с вода или с друга подходяща среда. Течните състави могат да съдържат обичайните добавки като

суспендиращи вещества, например сироп, метилцелулоза, глюкозен/захарен сироп, желатин, хидроксиетилцелулоза, карбоксиметилцелулоза, алуминиевостеаратен гел или хидрогенирани ядивни мазнини; емулгиращи вещества, например лецитин, сорбитанмоноолеат или акация; неводни разтворители (които може да съдържат ядивни масла), например алмондово масло, фракционирано кокосово масло, мастни естери, пропиленгликол или етилалкохол; и стабилизиращи вещества, например метил- или пропил-р-хидроксibenзоати или сорбинова киселина. Съединенията могат да бъдат включени и в състави под формата на супозитории, съдържащи, например, обичайните основни вещества като какаово масло или други глицериди.

Съставите за букално прилагане могат да приемат формата на таблетки или пасти, формулирани по обичайния начин.

Съставите съгласно изобретението могат да бъдат формулирани за парентерално прилагане чрез инжектиране или чрез непрекъснато вливане. Съставите за инжектиране могат да бъдат под формата на единични дози в предварително напълнени спринцовки, флакони или ампули или в многодозови опаковки, като в този случай към тях е добавено стабилизиращо вещество. Съставите могат да приемат формата на суспензии, разтвори или емулсии в маслена или водна среда и да съдържат съставки като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи вещества. Друга възможност е активната съставка да бъде под формата на прах, който може да бъде получен чрез лиофилизиране, за да може преди употреба да се разтвори в подходящ разтворител, например стерилна, непирогенна вода.

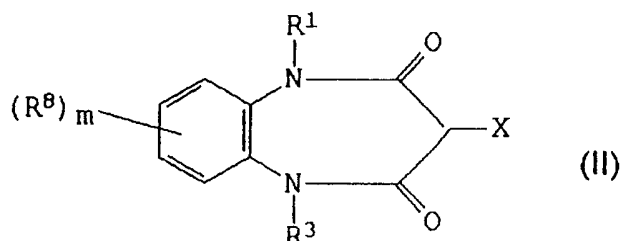
Съставът съгласно изобретението може да бъде формулиран и като депо-форма. Тези състави с дълготрайно действие

могат да бъдат прилагани чрез имплантиране (например подкожно или интрамускулно) или чрез интрамускулно инжектиране. Така например, съединенията от изобретението могат да бъдат под формата на смеси с подходящи полимерни или хидрофобни материали (например емулсия в приемливо масло) или с йонообменни смоли, или под формата на умерено разтворими производни, например умерено разтворима сол.

Съставите съгласно изобретението могат да съдържат между 0.1 - 99% активна съставка, като за таблетките и капсулите подходящото съдържание на активна съставка е 30 - 95%, а за течните форми то е 3 - 50%.

Съединения с обща формула (I) и техните соли могат да бъдат получени по описаните по-долу общи методи. В следващите описания групите R^1 - R^8 са съгласно дефиницията за съединения с формула (I), с изключение на случаите, когато е указано друго.

Съгласно първия общ метод (A) съединения с формула (I) могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (II), в което X представлява групата $-N=C=O$ или $NHCOR^9$, където R^9 е заместена по избор фенокси-група или 1-имидазолна група



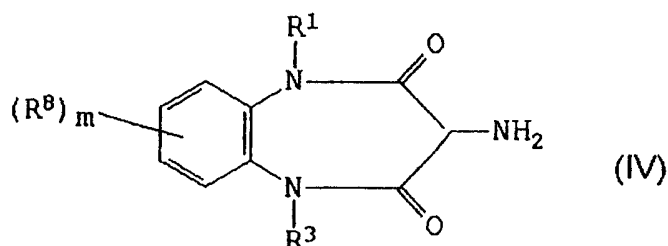
с амин с формула (III)



в присъствието на основа по избор, като третичен амин (например триетиламин). Добре е, реакцията да протече в среда на подходящ разтворител като халогениран въглеродород (например дихлоро-

метан) или етер (например тетраhydroфуран) или амид (например N,N-диметилформамид) при температура, избрана в интервала от стайна температура до температурата на дестилация на разтворителя.

В един вариант на метода (А), когато Х е групата NHCOR^9 и R^9 е 1-имидазолна група, in situ, в присъствието на карбонилдиимидазол при посочените по-горе условия, може да се получи имидазолидът (II), като в случая аминът с формула (III) ще бъде смесен със съединение с формула (IV)



Когато при метода А групата Х е NHCOR^9 и R^9 е заместена по избор фенокси-група, за предпочитане е реакцията с първичния амин (III) да се извърши в присъствието на основа като третичен амин, например триетиламин.

Когато при метода А Х е изоцианатната група - $\text{N}=\text{C}=\text{O}$, за предпочитане е реакцията с първичния амин (III) да се извърши в присъствието на непротонен разтворител като халогениран въглеродород, например метиленхлорид. Удачно е, изоцианатът да бъде получен in situ непосредствено преди добавянето на първичния амин (III).

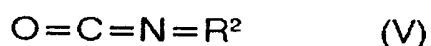
Съединенията с формула (II), при които R^9 е заместена по избор фенокси-група могат да бъдат получени от първичния амин (IV) чрез взаимодействие със съответния заместен по избор хлороформат в присъствието на основа, например пиридин. Реакцията може да се извърши в разтворител като халогениран

въглеродород, например дихлорометан, при температура от 0° до 50°C.

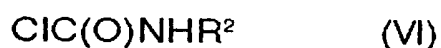
Съединенията с формула (II), при които R⁹ е 1-имидазолна група, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула (IV) с карбонилдиимидазол в присъствие на подходящ разтворител, като халогениран въглеродород (например дихлорометан) или етер (например тетраhydroфуран), при температура в интервала от 0° до 80°C (подходяща е стайната температура).

Съединенията с формула (II), при които X е изоцианатна група - N=C=O, могат да бъдат получени от първичния амин (IV) чрез взаимодействие с фосген (COCl₂) в подходящ разтворител, например метиленхлорид.

Съгласно следващия общ метод В съединения с формула (I) могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула (IV) с изоцианат с формула (V)

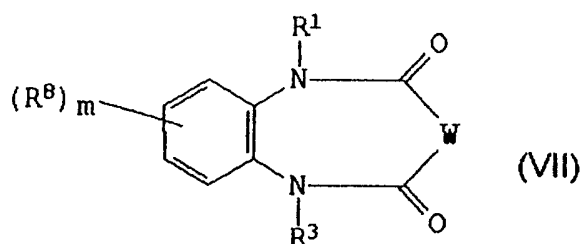


или с карбамоилхлорид с формула (VI)



Обикновено реакцията протича в присъствието на подходящ разтворител, като халогениран въглеродород (например дихлорометан) или етер (например тетраhydroфуран) или нитрил (например ацетонитрил) или на смес от тях, при температура в интервала от 0° до 80°C.

Съединения с формула (IV) могат да се получат при редукция на съединения с формула (VII)



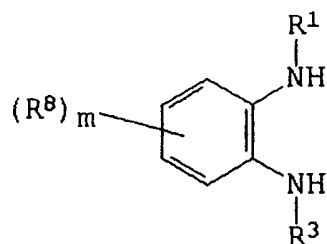
където W е CH-N_3 или C=N-NHPh .

Съединения с формула (VII), при които W е CH-N_3 , могат да бъдат редуцирани до съединения с формула (IV) чрез хидрогениране в присъствие на подходящ катализатор, като паладий, върху основа като въглен или калциев карбонат, или платинов (IV) оксид. Обикновено реакцията протича в присъствие на разтворител, като алканол (наприме етанол), естер (етил-ацетат) или оцетна киселина.

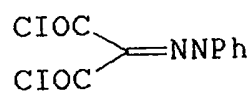
Съединения с формула (VII), при които W е CH=N-NHPh , могат да бъдат редуцирани до съединения с формула (IV) чрез взаимодействие с цинк и оцетна киселина. Реакцията се извършва при температура в интервала от 0° до 50°C .

Съединения с формула (VII), при които W е CHN_3 , могат да бъдат получени от съединения с формула (VII), при които W е CH_2 , чрез обработка със силна основа, като натриев хидрид или калиев третицен бутоксид, и след това - с триизопропилбензен-сулфонилазид. Обикновено реакцията протича в присъствието на разтворител като етер (например тетраhydroфуран), при температура в интервала от -78° до 20°C .

Съединения с формула (VII), при които W е CH=NNHPh , могат да бъдат получени чрез взаимодействие на орто-фенилен-диамин (VIII) с киселинен дихлорид (IX) в среда на подходящ разтворител като етер, (например тетраhydroфуран).

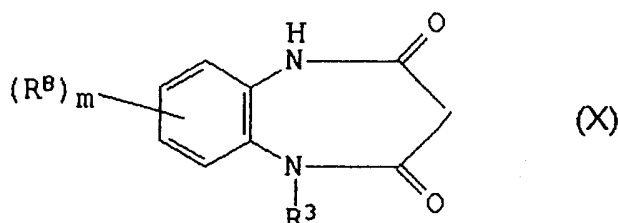


(VIII)



(IX)

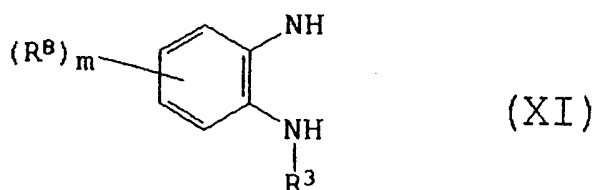
Съединения с формула (VII), при които W е CH_2 , се получават при взаимодействие на съответното съединение (X)



(X)

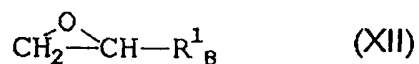
със съединение R^1Y , в което Y е халоген (например хлорен или бромнен атом) или мезилатна група, в условията на силно основна среда. Реакцията може да протече при предварителна обработка на съединението с формула (X) със силна основа, като натриев хидрид, в подходящ непротонен разтворител, като амид (например N,N-диметилформаид), при температура в интервала от 0°C до температурата на дестилация на разтворителя. Когато R^1 в така описаната реакционна схема съдържа хидроксилна група, тя може да присъства в защитена форма, например етерна, като арилметилетер, например бензилов етер.

Съединенията с формула (VIII) са или съществуващи известни съединения или могат да бъдат получени по аналогични методи. Така например съединение с формула (VIII) може да бъде получено чрез алкилиране на амина (XI).



Аминът (XI) може да взаимодейства със съединението R^1Y , в което Y е хлор или бром, в незадължителното присъствие на натриев йодид в среда на разтворител като N,N -диметилформаид.

Съединения с формула (VIII), при които R^1 представлява $-CH_2-CH(OH)R^1_a$, където R^1_a е C_{1-4} алкилна група, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение (XI) с епоксид (XII) в разтворител като алканол, например етанол, в присъствието на киселинен катализатор като p -толуенсулфонова киселина.



Съединения с формула (VIII), при които R^1 е незадължително заместен с алкилна група, могат също да бъдат получени от съединение (XI) при взаимодействие с подходящ алдехид или кетон с едновременна или допълнителна редукция на реакционния продукт. Така например съединение с формула (VIII), при което R^1 е 1,3-диметилбутил, може да бъде получено от съединение (XII) чрез взаимодействие с метилизобутилкетон и следваща редукция с натриев борхидрид.

Съединенията с формула (III), (V) и (VI) са най-общо или известни съединения или могат да бъдат получени съгласно методите, използвани за получаване на тези известни съединения.

Съгласно следващия метод (C) съединение с формула (I) може да бъде превърнато в друго съединение с формула (I), като се използват общоприетите методи.

Така съединения с формула (I), при които R^2 е фенилна група, заместена с карбоксилна група, могат да бъдат получени

чрез хидролиза на съответното съединение с формула (I), при което R^2 е фенилна група, заместена с алкоксикарбонилна група.

Групите R^1 и R^2 в междинните съединения II, III, V и VI от описаните по-горе методи, могат да бъдат групи съгласно дефиницията за формула (I) или групи, които могат да бъдат превърнати в тях.

Описаните дотук серии от реакции включват редица алтернативни начини, които изхождат от 1,5-бензодиазепин с дефинираната по-горе формула (X). Така съгласно следващия общ метод (D) съединение с формула (I) може да бъде получено чрез взаимодействие в една или в две степени на съединение с формула (X) с реагенти, осигуряващи групите R^1 и $NHCONHR^2$.

Съединенията с формула (I) съдържат поне един асиметричен въглероден атом, именно въглеродният атом на диазепиновия пръстен, към който се прикрепва заместената карбамидна група. Специфичните енантиомери на съединенията с формула (I) могат да бъдат получени чрез разделяне на рацемичното съединение при използване на обичайните методи, например конфигурационна високоефективна течна хроматография. По друг начин желаният енантиомер може да бъде получен от съответния енантиомерен амин с формула (IV) при използване на описания по-горе метод за получаване на съединения с формула (I) от амин (IV). Енантиомерите на амин (IV) могат да бъдат получени от рацемичния амин (IV) при използване на обичайните методи като образуване на сол с подходяща оптически активна киселина, например R-камфорсулфонова киселина.

Изобретението се илюстрира със следните примери, които не са ограничаващи.

В „Получаване и Примери“, когато не е указано друго, важи следното: Температурите на топене (т.т.) са определени на

апарат на Buchi за определяне на температурата на топене и не са коригирани. Всичките температури са в °C. Инфрачервените спектри са снети в разтвори на хлороформ- d_1 на FT-IR инструмент. Протонните магнитно резонансни (1H -ЯМР) спектри са записани при 300 MHz в разтвори на хлороформ- d_1 . Химичните отмествания са дадени в ppm по-слабо поле (δ) спрямо тетраметилсилан, използван като вътрешен стандарт, и са означени като синглети (s), дублети (d), дублет на дублети (dd) или мултиплети (m). Колонната хроматография е проведена върху силикагел (Merck AG Darmstadt, Germany). Разтворите са изсушавани върху безводен натриев сулфат. „Petrol“ се отнася за петролев етер, температура на кипене = 40 - 60°C. Дихлорметанът е редестилиран върху калциев хидрид, тетраhydroфуранът е редестилиран върху натрий; етиловият етер е редестилиран върху натрий, а етиловият ацетат е изсушаван върху активирани молекулярни сита. В текста са използвани следните съкращения: EA = етилацетат, CH = циклохексан, P = петролев етер 40 - 60°C, THF = тетраhydroфуран, DCM = дихлорметан, EE = етилтер, DMF = N,N-диметилформаид. Tlc означава тънкослойна хроматография върху силикагелни плочки. Всичките съединения са използвани като рацемични смеси с изключение на случаите, където е уточнено друго.

Междинно съединение 1

2-Флуоро-2'-(3-метилбутил-1-ил)амино-дифениламин

Към разтвор на 2-амино-2'-флуоридифениламин (7.0 g) и натриев йодид (5.24 g) в диметилформаид (250 ml) в азотна атмосфера се добавя 1-бромо-3-метилбутан (4.33 ml). Разтворът се разбърква в продължение на 8 часа при 120°C, след което се охлажда до стайна температура, разрежда се с вода (300 ml) и се екстрахира с диетилтер (2 x 250 ml). Смесени, органичните

екстракти се измиват със солна луга (300 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (6.3 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (9:1), $R_f=0.75$.

Междинно съединение 2

2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 1 (6.3 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (6.8 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (150 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (200 ml), държана в азотна атмосфера при температура -5°C . След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до стайна температура, след което се загрява за 2 часа до 50°C . Разтворът се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 8:2). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (5.8 g). Температура на топене: $104-105^{\circ}\text{C}$. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f=0.59$.

Междинно съединение 3

3-Амино-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладена до 0°C суспензия на цинков прах (6.37 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) на капки се добавя разтвор на междинното съединение 2 (5.8 g) в ледена оцетна киселина (50 ml). Сместа се разбърква в продължение на 3 часа при 23°C , след което се разрежда с вода (200 ml) и се отдекантира от цинка. Добавя се твърд натриев карбонат до $\text{pH}=9$ и сместа се екстра-

хир с етилацетат (2 x 300 ml). Смесените органични екстракти се измиват със солна луга (300 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент от циклохексан-етилацетат 2:1 до етилацетат). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (2.8 g). Температура на топене: 125-126°C. Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (30:1), $R_f=0.38$.

Междинно съединение 4

2-(3,3-Диметилбут-1-ил)амино-2'-флуородифениламин

Към смес, охладена до 0°C, от 2-амино-2'-флуородифениламин (8.0 g), натриев ацетат трихидрат (16.33 g) и 3,3-диметилбутиралдехид (5ml) в оцетна киселина (12.8 ml), вода (50 ml) и етанол (40 ml) на порции се прибавя натриев борохидрид (22.7 g). Разтворът се разбърква 30 минути при 23°C, след което се разрежда с етилацетат (300 ml). Органичният слой се измива с 10% разтвор на натриев хидроксид (3 x 200 ml) и със солна луга (200 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 9:1). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (7.44 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (9:1), $R_f=0.85$.

Междинно съединение 5

1-(3,3-Диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 4 (7.73 g) и 2-фенилхидразономалонилдихлорид (7.97 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (100 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (300 ml), държана в азотна атмосфера при

температура -5°C . След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до стайна температура, след което се загрява за 3 часа до 50°C . Разтворът се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 8:2). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (10.8 g). Температура на топене: $112-114^{\circ}\text{C}$. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (8:2), $R_f=0.40$.

Междинно съединение 6

3-Амино-1-(3,3-диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладена до 0°C суспензия на цинков прах (10.8 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) на капки се добавя разтвор на междинното съединение 5 (10.1 g) в ледена оцетна киселина (80 ml). Сместа се разбърква в продължение на 2 часа при 23°C , след което се разрежда с вода (200 ml) и се отдекантира от цинка. Добавя се твърд натриев карбонат до $\text{pH}=9$ и сместа се екстрахира с етилацетат (2 x 250 ml). Смесените органични екстракти се измиват със солна луга (400 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент - от циклохексан-етилацетат 2:1 до етилацетат). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (5.4 g). Температура на топене: $98-100^{\circ}\text{C}$. Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (20:0.5), $R_f=0.3$.

Междинно съединение 7

2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)-3-изоцианат-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 3 (0.2 g) в дихлорометан (3 ml) се добавя фосген в толуен (1.93M разтвор; 7

ml). Полученият разтвор се разбърква в продължение на 5 часа при 23°C, след което се концентрира във вакуум при 50°C в продължение на 3 часа. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.21 g). Температура на топене: 167-168°C.

Междинно съединение 8

2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-3-(фенилоксикарбониламино)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 3 (0.3 g) в дихлорометан (15 ml) в азотна атмосфера се добавят пиридин (0.137 ml) и фенилхлороформат (0.21 ml). Полученият разтвор се разбърква 30 минути при 23°C, след което се измива с 1% разтвор на солна киселина (15 ml), с 5% разтвор на кисел натриев карбонат (15 ml) и със солна луга (20 ml). Органичният слой се суши и концентрира във вакуум до сух остатък, който се суспендира в етилацетат, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.3 g). Температура на топене: 226-227°C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.75$.

Междинно съединение 9

1-(3,3-Диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-3-(фенилоксикарбониламино)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 6 (1.5 g) в дихлорометан (100 ml) в азотна атмосфера се добавят пиридин (0.64 ml) и фенилхлороформат (1.0 ml). Полученият разтвор се разбърква 30 минути при 23°C, след което се измива с 1% разтвор на солна киселина (2 x 70 ml), с 5% разтвор на кисел натриев карбонат (2 x 70 ml) и със солна луга (100 ml). Органичният слой

се суши и концентрира във вакуум до сух остатък, който се суспендира в етилацетат, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (1.4 g). Температура на топене: 199-200°C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.82$.

Междинно съединение 10

2-(3,3-Диметил-2-хидроксипут-1-ил)амино-2'-флуородифениламин

Към загрята до 80°C смес от 2-амино-2'-флуородифениламин (7.46 g) и р-толуенсулфонова киселина (0.6 g) в етанол (30 ml) се добавя на порции 1,2-епокси-3,3-диметилбутан (7 ml). Сместа се разбърква в продължение на 19 часа при 80°C, след което се концентрира във вакуум и се разделя на части, които се прибавят към вода (100 ml) и етилацетат (150 ml). Органичният слой се промива с 5% разтвор на кисел натриев карбонат (2 x 100 ml) и със солна луга (150 ml). Органичният слой се суши и концентрира във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 80:20). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (3.21 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-дихлорометан (1:1), $R_f=0.25$.

Междинно съединение 11

1-(3,3-Диметил-2-хидроксипут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 10 (1.8 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (1.76 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (35 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (30 ml) и държана в азотна атмосфера при температура -15°C. След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до стайна температура, след което се загрява за 3 часа до 50°C. Разтворът се концентрира във вакуум

до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 8:2). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (2.1 g). Температура на топене: 217-218°C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f=0.71$.

Междинно съединение 12

3-Амино-1-(3,3-диметил-2-хидроксипут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към предварително охладен до 0°C разтвор на междинното съединение 11 (2.1 g) в ледена оцетна киселина (30 ml) се добавя на порции цинков прах (2.17 g). Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при 23°C, след което се разрежда с вода (100 ml) и се отдекантира от цинка. Добавя се твърд натриев карбонат, докато $pH=9$ и сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml). Смесените органични екстракти се измиват със солна луга (200 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с етилацетат). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (1.09 g). Температура на топене: 104-105°C. Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (20:2), $R_f=0.66$ и 0.61.

Междинно съединение 13

3-Амино-1-(3,3-диметил-2-хидроксипут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (диастереомер I: 13a и диастереомер II: 13b)

Диастереомерната смес, междинно съединение 12, се разделя чрез препаративна високоефективна течна хроматография (Column Spherisorb 5uCN 25x0.46 cm) при елуиране с хексан/етанол/изопропанол 85:10:5 и изопропиламин 0.05% (дебит 2 ml/min, UV детекция при 235 nm) до получаване на

титулното съединение 13а (време на задържане 8.9 минути) под формата на бяло твърдо вещество (0.3 g); Температура на топене: 164-165°C; Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (20:2), $R_f=0.66$; и на титулното съединение 13в (време на задържане 6 минути) под формата на бяло шуплесто вещество (0.35 g); Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (20:2), $R_f=0.61$.

Междинно съединение 14

2-(1,3-диметилбут-1-ил)амино-дифениламин

Към охладена до 0°C смес от 2-амино-дифениламин (0.5 g), натриев ацетат трихидрат и 4-метил-2-оксо-пентан (0.25 ml) в оцетна киселина (1.7 ml), вода (5 ml) и етанол (4 ml) на порции се прибавя натриев борохидрид (0.4 g). Добавя се ново количество натриев борохидрид (2.0 g) и 4-метил-2-оксо-пентан (3 ml) и разтворът се разбърква 30 минути при 23°C, след което се разрежда с етилацетат (100 ml) и вода (100 ml). Органичният слой се измива с 10% разтвор на натриев хидроксид (50 ml) и със солна луга (50 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (0.42 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (90:10), $R_f=0.79$. Инфрачервена спектроскопия: 3420 (NH); 1599, 1514 и 1479 (C=C) cm^{-1} .

Междинно съединение 15

1-(1,3-Диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 14 (0.42 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (0.46 g) се разтварят поотделно в тетрахидрофуран (20 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща

тетрахидрофуран (10 ml) и държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква в продължение на 20 часа. Добавя се ново количество 2-фенилхидразономалонил-дихлорид (0.13 g) и разбъркването продължава още един час при 23°C, а след това - 90 минути при 50°C. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (200 ml); органичният слой се измива с 10% разтвор на натриев хидроксид (60 ml) и със солна луга (2 x 70 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5, с увеличаване на полярността до 90:10). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (0.43 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (70:30), $R_f=0.73$. Инфрачервена спектроскопия: 1668, 1653 (C=O); 1591 (C=C) cm^{-1} .

Междинно съединение 16

3-Амино-1-(1,3-диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладен до 0°C разтвор на междинното съединение 15 (0.42 g) в ледена оцетна киселина (10 ml) се добавя на порции цинков прах (0.55 g). Сместа се разбърква в продължение на 8 часа при 23°C, след което се отдекантира от цинка, разрежда се с етилацетат (50 ml), измива се с 10% разтвор на натриев хидроксид (60 ml), със солна луга (2 x 60 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с градиент - от циклохексан-етилацетат 1:1 до дихлорометан-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.22 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (90:10), $R_f=0.53$. Инфрачервена

спектроскопия: 3500-3000 (NH_2); 1703 и 1672 ($\text{C}=\text{O}$); 1593 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

Междинно съединение 17

2-Амино-5-хлоро-дифениламин

Към суспензия на 5-хлоро-2-нитродифениламин (8 g) в 95% етанол (250 ml) и вода (250 ml) на порции за повече от 1 час се добавят калиев карбонат (29 g) и натриев хидросулфит (25.3 g). Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при 23°C, след което се добавя ново количество натриев хидросулфит (1 g) и разбъркването продължава още 1 час. Реакционната смес се подкислява до $\text{pH}=4$ с концентрирана солна киселина, след което се добавя 10% разтвор на натриев хидроксид, докато се достигне $\text{pH}=10$. Разтворът се концентрира във вакуум и се екстрахира с етилтер (2 x 250 ml). Органичните екстракти се смесват и се измиват със солна луга (2 x 250 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на суровото съединение под формата на жълто твърдо вещество (7.8 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с петролев етер-етилтер 1:1). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (4.4 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.50$. Инфрачервена спектроскопия: 3412 и 3320 (NH); 1592-1589 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

Междинно съединение 18

5-Хлоро-2-(3-метилбут-1-ил)амино-дифениламин

Към охладена до 0°C смес от междинното съединение 17 (2 g), натриев ацетат трихидрат (2.28 g) и 3-метилбутиралдехид (2ml) в оцетна киселина (8 ml), вода (15 ml) и етанол (35 ml) на порции се прибавя натриев борохидрид (2 g). Разтворът се разбърква 30 минути при 23°C, след което се разрежда с етилацетат (200 ml). Органичният слой се измива с 10% разтвор

на калиев карбонат (100 ml) и със солна луга (100 ml), изсушава се се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (0.8 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.72$.

Междинно съединение 19

7-Хлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 18 (1.15 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (1.17 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (30 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (10 ml) и държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква в продължение на 30 минути, след което се нагрява 2 часа при 60°C. Разтворът се разрежда с етилацетат (150 ml), измива се със солна луга (2 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5, с увеличаване на полярността до 70:30). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (1.12 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.61$; Инфрачервена спектроскопия: 3452 (NH); 1664 (C=O) cm^{-1} .

Междинно съединение 20

3-Амино-2,4-диоксо-7-хлоро-5-фенил-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладена до 0°C суспензия на цинков прах (0.76 g) в ледена оцетна киселина (14 ml) се добавя на капки разтвор на

междинното съединение 19 (0.6 g) в ледена оцетна киселина (14 ml). Сместа се разбърква в продължение на 3 часа при 23°C, след което се отделя от цинка, измива се с етилацетат (80 ml), с 10% разтвор на натриев хидроксид (100 ml) и със солна луга (70 ml). Органичните екстракти се смесват и се изсушават и концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент - от циклохексан-етилацетат 1:1 до етилацетат-метанол 27:3). Получава се титулното съединение (0.3 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (27:3), $R_f=0.5$.

Междинно съединение 21

4-Хлоро-2нитродифениламин

Смес от 4-хлоро-2-нитроанилин (5.5 g), бромобензен (20 ml), калиев карбонат (1.63 g) и меден(I) йодид (0.68 g) се нагреват 36 часа при 180°C. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, след което се добавят етилацетат (200 ml) и вода (300 ml); органичните екстракти се измиват със солна луга (2 x 150 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на суровото съединение, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение (3.67 g). Хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $RF=0.71$.

Междинно съединение 22

2-Амино-4-хлоро-дифениламин

Към суспензия на 4-хлоро-2-нитродифениламин (3.6 g) в 95% етанол (100 ml) и вода (100 ml) на порции за повече от 3 часа се добавят калиев карбонат (13 g) и натриев хидросулфит (11.4 g). Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при 23°C. Реакционната смес се подкислява с концентрирана солна

киселина (20ml) до pH=4 , след което се добавя 10% разтвор на натриев хидроксид (80ml), докато се достигне pH 10 и разтворът се екстрахира с етилацетат (2 x 150 ml). Органичните екстракти се смесват, измиват се със солна луга (2 x 150 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на суровото съединение под формата на жълто твърдо вещество (7.8 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10 и след това 70:30). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (2.37 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.66$.

Междинно съединение 23

4-Хлоро-2-(3-метилбутил-1-ил)амино-дифениламин

Към разтвор на междинното съединение 22 (1.0 g) и натриев йодид (0.7 g) в N,N-диметилформаид (40 ml) в азотна атмосфера се добавя бром-3-метилбутан (0.62 ml). Разтворът се разбърква в продължение на 12 часа при 120°C, след което се охлажда до 23°C, разрежда се с етилацетат (150 ml) и се измива със солна луга (3 x 100 ml). Смесените органични екстракти се изсушават и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (0.74g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.76$.

Междинно съединение 24

8-Хлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 23 (0.74 g) и 2-фенилхидразономалонилдихлоридът (0.75 g) се разтварят

фуран (15 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (20 ml) и държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква в продължение на 30 минути, след което се нагрява 2 часа при 60°C. Разтворът се разрежда с етилацетат (120 ml), измива се със солна луга (2 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5, с увеличаване на полярността до 70:30). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (0.91 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.68$.

Междинно съединение 25

3-Амино-8-хлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 24 (0.9 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) при 0°C, се добавя на порции цинков прах (1.14 g). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при 23°C, след което се отдекантира от цинка, измива се с етилацетат (150 ml), измива се с 10% разтвор на натриев хидроксид (150 ml) и със солна луга (100 ml). Органичните екстракти се смесват и се изсушават и концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент - от циклохексан-етилацетат 1:1 до етилацетат-метанол 27:3). Получава се титулното съединение (0.53 g). Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (27:3), $R_f=0.6$.

Междинно съединение 26

4,5-Дихлоро-2нитродифениламин

Смес от 4,5-дихлоро-2-нитроанилин (5.0 g), бромобензен (16 ml), калиев карбонат (1.17 g) и меден(I) йодид (0.46 g) се нагряват 36 часа при 150°C. Реакционната смес се концентрира във вакуум до получаването на суровото съединение, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10). Получава се титулното съединение (4.34 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_F=0.7$.

Междинно съединение 27

2-Амино-4,5-дихлоро-дифениламин

Към суспензия на 4,5-дихлоро-2-нитродифениламин (4.34 g) в 95% етанол (100 ml) и вода (100 ml) на порции за повече от 3 час се добавят калиев карбонат (13.8 g) и натриев хидросулфит (12.1 g). Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при 23°C. Реакционната смес се подкислява с концентрирана солна киселина (20ml) до $pH=4$, след което се добавя 10% разтвор на натриев хидроксид (80ml), така че да се достигне $pH=10$ и разтворът се екстрахира с етилацетат (2 x 120 ml). Органичните екстракти се смесват, измиват се със солна луга (2 x 100 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на суровото съединение, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10 и след това 80:20). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (2.15 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.54$.

Междинно съединение 28

4,5-Дихлоро-2-(3-метилбутил-1-ил)амино-дифениламин

Към разтвор на междинното съединение 27 (2.15 g) и натриев йодид (1.3 g) в диметилформамид (70 ml) в азотна атмосфера се добавя 1-бромо-3-метилбутан (1.2 ml). Разтворът

се разбърква в продължение на 9 часа при 120°C и 20 часа при 23°C. Добавя се допълнително количество 1-бромо-3-метилбутан (0.5 ml) и разбъркването продължава още 8 часа при 120°C. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (300 ml) и се измива със солна луга (150 ml). Смесени, органични екстракти се изсушават и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (1.72g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.7$.

Междинно съединение 29

7,8-Дихлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 28 (1.72 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (1.53 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (15 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (40 ml) и държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква в продължение на 45 минути, след което се нагрява 1.5 часа при 60°C. Разтворът се разрежда с етилацетат (150 ml), измива се със солна луга (2 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 95:5, с увеличаване на полярността до 80:20). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (1.85 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.66$.

Междинно съединение 30

3-Амино-7,8-дихлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1Н-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 29 (1.0 g) в ледена оцетна киселина (15 ml) при 0°C, се добавя на порции цинков прах (0.65 g). Сместа се разбърква в продължение на 6 час при 23°C, след което се отдекантира от цинка, измива се с етилацетат (150 ml), с 10% разтвор на натриев хидроксид (150 ml) и със солна луга (100 ml). Органичните екстракти се смесват и се изсушават и концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент - от циклохексан-етилацетат 1:1 до етилацетат-метанол 80:20). Получава се титулното съединение (0.44 g). Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (27:3), $R_f=0.59$.

Междинно съединение 31

4-Флуоро-2-нитродифениламин

Смес от 4-флуоро-2-нитроанилин (5.0 g), бромобензен (20 ml), калиев карбонат (1.54 g) и меден(II) йодид (0.61 g) се нагряват 30 часа при 150°C. Реакционната смес се охлажда до 23°C, след което се добавя етилацетат (200 ml); органичните екстракти се измиват със солна луга (100 ml), изсушават се и се изпаряват във вакуум до получаването на суровото съединение, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение (2.4 g). Хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $RF=0.68$.

Междинно съединение 32

2-Амино-4-флуоро-дифениламин

Към суспензия на 4-флуоро-2-нитродифениламин (2.4 g) в 95% етанол (70 ml) и вода (70 ml) на порции за повече от 3 часа се добавят калиев карбонат (9.3 g) и натриев хидросулфит (8.2 g). Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при 23°C.

Реакционната смес се подкислява с концентрирана солна киселина (15ml) до $pH=4$, след което се добавя 10% разтвор на натриев хидроксид (50ml), така че да се достигне $pH=10$ и разтворът се екстрахира с етилацетат (2 x 100 ml). Органичните екстракти се смесват, измиват се със солна луга (2 x 80 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на суровото съединение, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10 и след това 80:20). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (1.44 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.72$.

Междинно съединение 33

4-Флуоро-2-(3-метилбутил-1-ил)амино-дифениламин

Към разтвор на междинното съединение 32 (1.44 g) и натриев йодид (1.1 g) в N,N-диметилформаид (60 ml) в азотна атмосфера се добавя 1-бромо-3-метилбутан (1.0 ml). Разтворът се разбърква в продължение на 9 часа при $120^{\circ}C$. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (300 ml) и се измива със солна луга (3 x 150 ml). Смесените органични екстракти се изсушават и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (0.96 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.74$.

Междинно съединение 34

2,4-Диоксо-8-флуоро-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 33 (0.96 g) и 2-фенилхидразономалонилдихлоридът (1.01 g) се разтварят

поотделно в тетраhydroфуран (15 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (40 ml) и държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като прибавянето завърши, разтворът се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква в продължение на 30 минути, след което се нагрява 2 часа при 60°C. Разтворът се разрежда с етилацетат (120 ml), измива се със солна луга (2 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 95:5, с увеличаване на полярността до 80:20). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (1.3 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.74$.

Междинно съединение 35

3-Амино-2,4-диоксо-8-флуоро-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетраhydro-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 34 (1.3 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) при 0°C, се добавя на порции цинков прах (1.2 g). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при 23°C, след което се отдекантира от цинка, измива се с етилацетат (150 ml), с 10% разтвор на натриев хидроксид (150 ml) и със солна луга (100 ml). Органичните екстракти се смесват и се изсушават и концентрират във вакуум до получаването на маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент - от циклохексан-етилацетат 1:1 до етилацетат-метанол 80:20). Получава се титулното съединение (0.72 g). Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (27:3), $R_f=0.47$.

Междинно съединение 36

2,4-Диоксо-5-фенил-1-(2-фенилетил)-2,3,4,5-тетраhydro-1H-1,5-бензодиазепин

Към предварително охладен до 0°C разтвор на 2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (съединение а) (1 g) в диметилформамид (18 ml) се прибавя 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.13 g). Реакционната смес се разбърква 20 минути при 0°C, след което на капки се добавя разтвор на 2-фенилетилбромид (0.85 ml) в диметилформамид (2 ml). Сместа се разбърква 15 часа при 23°C, разрежда се с етилацетат (80 ml) и се измива със солна луга (3 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1). Получава се титулното съединение под формата на бял прах (0.85 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.27$.

Междинно съединение 37

3-Азидо-2,4-диоксо-5-фенил-1-(2-фенилетил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на калиев трет-бутоксид (0.3 g) в тетраhydroфуран (10 ml), охладен до -70°C, в азотна атмосфера се добавя разтвор на междинното съединение 36 (0.85 g) в тетраhydroфуран (20 ml). Сместа се разбърква 20 минути при -70°C, след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.96 g) в тетраhydroфуран (15 ml) и оцетна киселина (0.14 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква 1.5 часа, след което се добавя още оцетна киселина (0.14 ml) и сместа се разбърква още 2 часа. Добавя се етилацетат (150 ml) и разтворът се измива с наситен разтвор на натриев кисел карбонат (100 ml) и със солна луга (3 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10).

Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.38 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.57$.

Междинно съединение 38

3-Амино-2,4-диоксо-5-фенил-1-(2-фенилетил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 37 (0.38 g) в етанол (15 ml) и етилацетат (15 ml) се разбъркват в продължение на 3 часа при 23°C във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.25 g). Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител, промива се с дихлорометан (25 ml) и етанол (25 ml) и органичните слоеве се концентрират във вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-етанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.3 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-етанол (90:10), $R_f=0.1$.

Междинно съединение 39

1-(1-Адамантил)метил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на съединение (a) (0.5 g) в диметилформамид (50 ml) се прибавя 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.07 g). Реакционната смес се разбърква 30 минути, след което се добавя разтвор на 1-адамантилметилметансулфонат (0.537 ml) в диметилформамид (3 ml). Реакционната смес се разбърква 7 часа при 120°C и 15 часа при 23°C, след което се концентрира. Остатъкът се разрежда с етилацетат (100 ml) и се измива със солна луга (2 x 30 ml) и с вода (50 ml). Изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1).

Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.15 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.42$.

Междинно съединение 40

1-(1-Адамантил)метил-1-(2-фенилетил)-3-азидо-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на калиев t-бутоксид (0.146 g) в тетраhydroфуран (7 ml) се добавя на капки в азотна атмосфера към охладен до -70°C разтвор на междинното съединение 39 (0.4 g) в тетраhydroфуран (15 ml). Сместа се разбърква 20 минути при -70°C , след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.53 g) в тетраhydroфуран (7 ml) и оцетна киселина (0.14 ml). Реакционната смес се оставя да се temperира до 23°C и се разбърква 15 часа, след което се добавя етилацетат (70 ml) и разтворът се измива с вода (2 x 50 ml) и със солна луга (2 x 30 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 70:30). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.338 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.73$.

Междинно съединение 41

1-(1-Адамантил)метил-3-амино-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 40 (0.18 g) в етанол (10) ml и етилацетат (5 ml) се разбъркват в продължение на 3 часа при 23°C във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.2 g). Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез бърза хроматография

(елуиране с дихлорометан-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.15 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-етанол (90:10), $R_f=0.51$.

Междинно съединение 42

1-(2,2-Диметилетоксикарбонилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към предварително охладен до 0°C разтвор на съединението (a) (1.022 g) в диметилформамид (30 ml) се прибавя 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.155 g). Реакционната смес се разбърква 15 минути при 23°C, след което се добавя t-бутилбромоецетат (0.7 ml). Разтворът се разбърква 1 час при 23°C, след което се прибавя солна луга (100 ml) и сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 30 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 60:40). Получава се титулното съединение под формата на бял прах (1.31 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (60:40), $R_f=0.4$.

Междинно съединение 43

3-Азидо-1-(2,2-диметилетоксикарбонилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на калиев t-бутоксид (0.168 g) в тетраhydroфуран (6 ml) в азотна атмосфера на капки се добавя охладен до -70°C разтвор на междинното съединение 42 (0.5 g) в тетраhydroфуран (15 ml). Реакционната смес се разбърква 30 минути при -70°C, след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.556 g) в тетраhydroфуран (6 ml) и оцетна киселина (0.078 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква

18 часа, след което се добавя етилацетат (30 ml) и разтворът се измива със солна луга (3 x 100 ml), с наситен разтвор на кисел натриев карбонат (20 ml), със солна луга (20 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 70:30). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.5 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.36$.

Междинно съединение 44

3-Амино-1-(2,2-диметилетоксикарбонилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 43 (0.354 g) в етанол (10 ml) и етилацетат (2 ml) се разбъркват в продължение на 3 часа при 23°C, във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.183 g), след което се добавя допълнително количество 5% Pd/CaCO₃ (0.183 g) и реакционната смес се разбърква още 15 часа. Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител, промива се с дихлорометан (9 ml) и метанол (5 ml) и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 96:4). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.33 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f=0.5$.

Междинно съединение 45

1-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на съединението (a) (0.7 g) в диметилформамид (60 ml) се прибавя 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.100 g). Реакционната смес се разбърква 30 минути, след което

се добавя разтвор на 3,3-диметилбутилметансулфонат (0.575 g) в диметилформамид (3ml). Реакционната смес се разбърква 50 минути при 90°C, 15 часа при 23°C, 2 часа при 90°C и 45 минути при 140°C, след което се концентрира. Остатъкът се разрежда с вода (30ml) и със солна луга (20 ml) и сместа се екстрахира с етилацетат (150 ml); органичният слой се измива с вода (2 x 50 ml) и със солна луга (50 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.4 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.39$.

Междинно съединение 46

3-Азидо-1-(3,3-диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладен до -70°C разтвор на междинното съединение 45 (0.4 g) в тетрахидрофуран (15 ml) в азотна атмосфера на капки се добавя разтвор на калиев t-бутоксид (0.146 g) в тетрахидрофуран (7 ml). Реакционната смес се разбърква 20 минути при -70°C, след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.530 g) в тетрахидрофуран (7 ml) и оцетна киселина (0.139 ml). Реакционната смес се оставя да се темперира до 23°C и се разбърква 18 часа, след което се добавя етилацетат (75 ml) и разтворът се измива с вода (2 x 50 ml) и със солна луга (2 x 30 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 70:30). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.338 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.73$.

Междинно съединение 473-Амино-1-(3,3-диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 46 (0.298 g) в етанол (18) ml и етилацетат (7 ml) се разбъркват в продължение на 1.5 часа при 23°C, във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.186 g), след което се добавя допълнително количество 5% Pd/CaCO₃ (0.180 g) и реакционната смес се разбърква 1 час. Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител, промива се с етанол (20 ml) и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.205 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (90:10), R_f=0.46.

Междинно съединение 481-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-3-изоцианато-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 47 (0.3 g) в дихлорометан (20 ml) се добавя 1.93M разтвор на COCl₂ в толуен (10 ml). Реакционната смес се разбърква 5 часа при 23°C, след което се концентрира във вакуум при 50°C в продължение на 3 часа. Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.370 g). Инфрачервена спектроскопия: 2218 (N=C=O); 1693, 1668 (C=O), (C=C) cm⁻¹.

Междинно съединение 491-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилоксикарбонил-амино-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 47 (1 g) в дихлорометан (50 ml) се прибавят пиридин (0.46 ml) и фенилхлороформат

(0.7 ml). Реакционната смес се разбърква 30 минути при 23°C, след което се измива с 1% разтвор на солна киселина (20 ml), с 5% разтвор на натриев кисел карбонат (20 ml), с вода (20 ml) и със солна луга (20 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се суспендира в ацетонитрил (10 ml). Получава се титулното съединение под формата на бял прах (1.2 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.8$.

Междинно съединение 50

1-[2-(1-Адамантил)етил]-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилокси-карбониламино-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 53 (0.1 g) в дихлорометан (10 ml) се прибавят пиридин (0.03 ml) и фенилхлороформат (0.01 ml). Реакционната смес се разбърква 2 часа при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (30 ml), измива се с наситен разтвор на амониев хлорид (30 ml) и със солна луга (40 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се разпрашава с ацетонитрил (10 ml). Получава се титулното съединение под формата на бял прах (0.05 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.77$.

Междинно съединение 51

1-[2-(1-Адамантил)етил]-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към предварително охладен до 0°C разтвор на съединението (a) (0.8 g) в диметилформаид (20 ml) се прибавя на порции 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.15 g). Реакционната смес се разбърква 15 минути при 0°C, след което на капки се добавя разтвор на 2-(1-адамантил)етилбромид (0.8 g) в диметилформаид (10 ml). Реакционната смес се разбърква

8 часа при 23°C и след това се разрежда с диметилформамид (20 ml), нагрява се 1 час при 80°C и се оставя да отстои 2 дни при 23°C. Прибавя се етилацетат (200 ml) и разтворът се измива със солна луга (3 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 70:30). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.45 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.42$.

Междинно съединение 52

1-[2-(1-Адамантил)етил]-3-азидо-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладен до -70°C разтвор на междинното съединение 51 (0.67 g) в тетраhydroфуран (20 ml) в азотна атмосфера на капки се добавя разтвор на калиев t-бутоксид (0.2 g) в тетраhydroфуран (10 ml). Реакционната смес се разбърква 20 минути при -70°C, след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.650 g) в тетраhydroфуран (10 ml) и оцетна киселина (0.18 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква 18 часа, след което се добавя етилацетат (150 ml) и разтворът се измива с 5% разтвор на натриев кисел карбонат (80 ml) и със солна луга (100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.71 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.68$.

Междинно съединение 53

1-[2-(1-Адамантил)етил]-3-амино-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 52 (0.71 g) в етанол (30) ml и етилацетат (15ml) се разбъркват в продължение на 3 часа при 23°C, във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.7 g). Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител, промива се с метанол (50 ml) и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.5 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (90:10), R_f=0.62.

Междинно съединение 54

1-(2,3-Диметил)бутил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на съединението (a) (0.38 g) в N,N-диметилформаид (10 ml) се прибавя на порции 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.06 g). Реакционната смес се разбърква 1 час при 23°C, след което се прибавя 2,3-диметилбутилметансулфонат (0.32 g). Сместа се разбърква 15 часа при 23°C, добавя се вода (70 ml) и разтворът се екстрахира с етилацетат (2 x 50 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (2 x 50 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 80:20). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.23 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), R_f=0.4.

Междинно съединение 55

3-Азидо-1-(2,3-диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладен до -70°C разтвор на междинното съединение

54 (0.33 g) в тетраhydroфуран (20 ml) в азотна атмосфера на капки се добавя разтвор на калиев t-бутоксид (0.121 g) в тетраhydroфуран (10 ml). Реакционната смес се разбърква 30 минути при -70°C , след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.349 g) в тетраhydroфуран (10 ml) и оцетна киселина (0.06 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква 24 часа, след което се добавя етилацетат (50 ml) и разтворът се измива с 5% разтвор на натриев кисел карбонат (2 x 50 ml) и със солна луга (2 x 50 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклоhexан-етилацетат 80:20). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.1 g). Тънкослойна хроматография, циклоhexан-етилацетат (1:1), $R_f=0.53$.

Междинно съединение 56

3-Амино-1-(2,3-диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетраhydro-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 55 (0.19 g) в етанол (15) ml и етилацетат (3 ml) се разбъркват в продължение на 4 часа при 23°C , във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.18 g). Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов филтър, промива се с етилацетат и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с етилацетат-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.95 g). Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (90:10), $R_f=0.55$.

Междинно съединение 57

1-Бутил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетраhydro-1H-1,5-

бензодиазепин

Към разтвор на съединението (a) (0.3 g) в диметил-формамид (18 ml) при 0°C и в азотна атмосфера се прибавя на порции 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.031 g). Реакционната смес се разбърква 30 минути при 23°C, след което на капки се прибавя разтвор на 1-бромометан (0.154 ml) в диметил-формамид (3 ml). Сместа се разбърква 2 часа при 23°C, добавя се вода (30 ml) и разтворът се екстрахира с етилацетат (2 x 60 ml). Смесените органични екстракти се изсушават и концентрират във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 60:40). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.057 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (70:30), $R_f=0.53$.

Междинно съединение 583-Азидо-1-бутил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладен до -70°C разтвор на междинното съединение 57 (0.104 g) в тетраhydroфуран (2 ml) в азотна атмосфера се добавя разтвор на калиев t-бутоксид (0.0418 g) в тетраhydroфуран (2 ml). Реакционната смес се разбърква 30 минути при -70°C, след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.136 g) в тетраhydroфуран (10 ml) и оцетна киселина (0.019 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква 24 часа, след което се добавя етилацетат (50 ml) и разтворът се измива с 5% разтвор на натриев кисел карбонат (10 ml) и със солна луга (10 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 80:20). Получава се титулното съединение под формата

на бяло шуплесто вещество (0.043 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (60:40), $R_f=0.67$.

Междинно съединение 59

3-Амино-1-бутил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 58 (0.217 g) в етанол (4 ml) и етилацетат (10 ml) се разбъркват в продължение на 4 часа при 23°C, във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (0.18 g). Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител, промива се с етилацетат (3 x 5 ml) и с етанол (3 x 5 ml) и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с етилацетат-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.094 g). Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (95:5), $R_f=0.25$.

Междинно съединение 60

2,4-Диоксо-5-фенил-1-(3-метил-2-оксо)бутил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към предварително охладен до 0°C разтвор на съединението (a) (2 g) в диметилформаид (50 ml) в азотна атмосфера се прибавя на порции 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.4 g). Реакционната смес се разбърква 15 минути при 0°C, след което на капки се прибавя разтвор на 1-бromo-3-метил-2-оксобутан (2.6 g) в диметилформаид (10 ml). Сместа се разбърква 45 минути при 0°C и към нея се добавя етилацетат (450 ml). Разтворът се измива със солна луга (4 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (2.3 g). Тънкослойна хроматография,

циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.19$.

Междинно съединение 61

3-Азидо-2,4-диоксо-1-(3-метил-2-оксо)бутил-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладен до -70°C разтвор на междинното съединение 60 (0.5 g) в тетраhydroфуран (20 ml) в азотна атмосфера на капки се добавя разтвор на калиев t-бутоксид (0.185 g) в тетраhydroфуран (10 ml). Реакционната смес се разбърква 20 минути при -70°C , след което се добавя предварително охладен до -70°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.688 g) в тетраhydroфуран (10 ml) и оцетна киселина (0.2 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква 15 часа, след което се добавя етилацетат (400 ml) и разтворът се измива със солна луга (3 x 100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1). Получава се титулното съединение под формата на шуплесто вещество. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.51$.

Междинно съединение 62

3-Амино-2,4-диоксо-1-(3-метил-2-оксо)бутил-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Разтвор на междинното съединение 61 (0.85 g) в етанол (35 ml) се разбъркват в продължение на 2 часа при 23°C , във водородна среда при 1 atm., в присъствието на 5% Pd/CaCO₃ (1 g). Катализаторът се отделя чрез филтруване върху целитов носител, промива се с етанол (30 ml) и органичният слой се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 90:10). Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто

вещество (0.5 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f=0.56$.

Междинно съединение 63

N-[2,4-диоксо-1-(3-метил-2-оксо)бутил-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 62 (0.43 g) в сух ацетонитрил (15 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.2 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C и образуваната утайка се филтрува и измива с ацетонитрил (30 ml), за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.37 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.27$.

Междинно съединение 64

2,4-Диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на 2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (0.40 g) в диметилформамид (15 ml) се прибавя 80% дисперсия на натриев хидрид в масло (0.057 g). Реакционната смес охлажда до 0°C и се разбърква 15 минути, след което се прибавя 1-бромо-3-метил-бутан (0.23 ml) в сух диметилформамид (4 ml) и разбъркването продължава още 2 часа. Реакционната смес се разрежда с вода (100 ml), екстрахира се с етилацетат (3 x 100 ml), измива се със солна луга (2 x 50 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до получаването на маслообразно съединение (0.75 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 60:40). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.44 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.36$.

Междинно съединение 65

3-Азидо-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към изстуден до -78°C разтвор на калиев *t*-бутоксид (0.154 g) в тетраhydroфуран (6 ml) се прибавя разтвор на междинното съединение 64 (0.397 g) в тетраhydroфуран (7 ml). Реакционната смес се разбърква 30 минути, след което се добавя охладен до -78°C разтвор на 2,4,6-триизопропилбензенсулфонилазид (0.49 g) в сух тетраhydroфуран. След 5 минути се прибавя ледена оцетна киселина (0.07 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до 23°C и се разбърква 24 часа, след което се разрежда с етилацетат (40 ml) и се измива с вода (20 ml), с наситен разтвор на кисел натриев карбонат (20 ml) и със солна луга (20 ml). Смесени, органичните екстракти се изсушават и се концентрират във вакуум до получаването на маслообразно съединение (0.7 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 60:40). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.25 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (60:40), $R_f=0.3$.

Междинно съединение 66

3-Амино-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 65 (1.21 g) в етилацетат (60 ml) и етанол (60 ml) се прибавя 5% Pd/CaCO₃ (0.61 g) и реакционната смес се хидрогенира под 1 atm. в продължение на 1.5 часа. Катализаторът се отделя чрез филтруване и разтворителят се изпарява във вакуум. Получава се титулното съединение под формата на бледожълто шуплесто вещество (1.14 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f=0.55$.

Междинно съединение 67

3-Амино-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (1S)-(+)-10-камфорсулфонова киселина

Към разтворено в горещ етилацетат (35 ml) междинно съединение 66 (2.05 g) се прибавя (1S)-(+)-10-камфорсулфонова киселина. Получената сол (5b) изкрystalизира из студен разтвор при добавяне на капки на циклохексан; утайката се филтрува и измива със студен циклохексан. Получава се (+)/(-) смес 3/97 от диастереомерна сол (1.11 g) и матерна течност. След двукратната прекристализация из 2-пропанол се получава чистото титулно съединение (0.49 g). Инфрачервена спектроскопия: 2750-2600 (NH₃); 1736, 1713, 1700 (C=O) cm⁻¹; ¹H-ЯМР: 9.0-7.4 (m); 7.5 (d); 7.45-7.2 (m); 7.18 (t); 6.97 (d); 5.05 (s); 4.58 (m); 3.68 (m); 3.20 (m); 2.72 (m); 2.42 (m); 2.22 (m); 2.0 (m); 1.2 (m); 1.0-0.7 (m).

Междинно съединение 68

(-)-3-Амино-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 67 (0.47 g) се суспендира в етилацетат и се измива с 5% амонячна вода (2 x 20 ml) и със солна луга (2 x 20 ml). Органичният слой се изсушава и концентрира във вакуум. Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.27 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), R_f=0.55. [α]_D = -114. Инфрачервена спектроскопия: 3377 (NH₂), 1705-1670 (C=O), 1593 cm⁻¹; ¹H-ЯМР: 7.5-7.1 (m); 6.95 (dd); 4.55 (m); 4.23 (s); 3.7 (m); 1.8 (m); 1.64-1.4 (m); 0.92 (d); 0.89 (d).

Междинно съединение 69

3-Амино-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (1R)-(-)-10-камфорсулфонова киселина

Матерната течност, получена след първоначалното утаяване на междинното съединение 67 се изпарява до сухо, при което се получава твърдо вещество (2.19 g). Остатъкът се разтваря в етилацетат (30 ml), екстрахира се с 5% амонячна вода (20 ml) и се измива със солна луга (20 ml). Органичният слой се изсушава и се изпарява във вакуум до получаването на сух остатък (1.0 g). Към разтворения в етилацетат (5 ml) остатък (1 g) се добавя (1R)-(-)-камфорсулфонова киселина в етилацетат (6 ml) и полученият разтвор се разбърква 2 часа при 0°C. Получената утайка се филтрува, измива се с етилацетат (20 ml) и се изсушава до получаване на титулното съединение (0.97 g). ¹H-ЯМР: 9.0-7.2 (m); 7.5 (d); 7.45-7.2 (m); 7.18 (t); 6.97 (d); 5.04 (s); 4.6 (m); 3.68 (m); 3.20 (m); 2.70 (m); 2.42 (m); 2.22 (m); 2.0-1.8 (m); 1.7-1.2 (m); 1.0-0.7 (m).

Междинно съединение 70

(+)-3-Амино-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 69 (0.95 g) се суспендира в етилацетат (130 ml) и се измива с 5% амонячна вода (70 ml) и се разбърква 10 минути при 23°C. Органичният слой се отделя, измива се със солна луга (3 x 70 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум за получаване на суровото съединение. След пречистване с бърза хроматография (елуиране с ацетон-метанол 9:1) се получава титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.51 g). $[\alpha]_D$; Инфрачервена спектроскопия: 3375 (NH₂), 1715-1661 (C=O), 1591 (C=C) cm⁻¹; ¹H-ЯМР: 7.5-7.1 (m); 6.95 (dd); 4.6-4.5 (m); 4.24 (s); 3.8-3.65 (m); 1.8 (m); 1.62-1.4 (m); 0.92 (d); 0.89 (d).

Междинно съединение 71

3-Амино-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-

тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (1R)-(-)-10-камфорсулфонова киселина

Горещ разтвор на (1R)-(-)-10-камфорсулфонова киселина (1.685 g) в етилацетат (15 ml) се добавя в азотна атмосфера, на капки, за 30 минути към предварително загрят до 90°C разтвор на междинното съединение 3 (3.0 g) в етилацетат (7 ml). Полученият разтвор се загрява за 10 минути до 90°C, след което се концентрира във вакуум. Разпрашеният с етилтер-петролев етер остатък дава (+)/(-) смес 50/50 от диастереомерна сол (4.65 g). След прекристализация из 2-пропанол се получава чистото титулно съединение (0.9 g). Температура на топене: 216-217°C; $[\alpha]_D = +67.8$.

Междинно съединение 72

3-(+)-Амино-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 70 (0.85 g) се разтваря в 5% амонячна вода (50 ml) и се екстрахира в етилацетат (2 x 40 ml). Смесените органични екстракти се измиват със солна луга (60 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум. Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (0.5 g). Температура на топене: 125-126°C; Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (30:1), $R_f=0.38$; $[\alpha]_D = +115.2$.

Междинно съединение 73

2-(Адамант-2-ил)амино-дифениламин

Към смес от 2-аминодифениламин 1 (0.61 g), натриев ацетат трихидрат (1.36 g) и 2-адамантанон (0.5 ml) в оцетна киселина (2.1 ml), вода (8 ml) и етанол (6.5 ml), охладена до 0°C, на порции се прибавя натриев борохидрид (1.873 g). Реакционната смес се разбърква 1 час при 23°C, след което се разрежда с

етилацетат (100 ml). Органичният слой се измива с вода (30 ml), с 10% разтвор на натриев хидроксид (2 x 25 ml), с вода (30 ml) и със солна луга (20 ml), изсушава се се концентрира във вакуум до получаването на остатък, който се разтваря в дихлорометан и чрез филтруване се отделя nereагиралият твърд 2-адамантанон. Филтратът се концентрира във вакуум и се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (0.185 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (90:10), $R_f=0.73$.

Междинно съединение 74

1-(Адамант-2-ил)-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 73 (0.96 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (0.89 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (10 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (50 ml) и държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като завърши прибавянето, разтворът се оставя да се затопли до стайна температура, след което се загрява за 3 часа до 50°C. Разтворът се концентрира във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 90:10). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (0.758 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (80:20), $R_f=0.60$.

Междинно съединение 75

1-(Адамант-2-ил)-3-амино-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към охладена до 0°C смес на цинков прах (0.956 g) и ледена оцетна киселина (5 ml) се добавя суспензия на междинното

съединение 74 (0.745 g) в ледена оцетна киселина (10 ml). Сместа се разбърква в продължение на 3 часа при 23°C, след което се разрежда с вода (100 ml) и се отдекантира от цинка. Прибавя се твърд натриев карбонат до pH=9 и сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml). Смесените органични екстракти се изсушават и концентрират във вакуум. Остатък, който се разпрашава с етилацетат. Получава се титулното съединение (0.51 g). Температура на топене: 231-233°C (с разлагане). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (90:10), Rf=0.61.

Междинно съединение 76

1-(Адамант-2-ил)-2,4-диоксо-3-изоцианат-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 75 (0.285 g) в дихлорометан (10 ml) се прибавя фосген в толуен (1.93M разтвор, 10 ml). Полученият разтвор се разбърква 4 часа при 23°C, след което се концентрира във вакуум при 50°C в продължение на 2.5 часа. Получава се титулното съединение (0.29 g). Инфрачервена спектроскопия: 2220 (N=C); 1697 и 1676 (C=O) cm⁻¹; ¹H-ЯМР: 7.50-7.15 (m); 7.05-6.95 (m); 4.7 (s); 4.55 (m); 3.05 (m); 2.35 (m); 1.95-1.1 (m).

Междинно съединение 77

2-(2-Циклопентил-етил)амино-2'-флуоро-дифениламин

Към охладена до 0°C смес от 2-амино-2'-флуородифениламин (6.47 g), натриев ацетат трихидрат (4.24 g) и циклопентил-ацеталдехид (3.58 g) в оцетна киселина (19.6 ml), вода (76 ml) и етанол (60 ml) на порции се прибавя натриев борохидрид (17.86 g). Реакционната смес се разбърква 1 час и 30 минути при 23°C, след което се разрежда с етилацетат (200 ml). Органичният слой се измива с вода (70 ml), с 10% разтвор на натриев хидроксид (70 ml) и със солна луга (50 ml), изсушава се и се концентрира във

вакуум до сух остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране със циклохексан-етилацетат 9:1). Получава се титулното съединение под формата на жълто маслообразно вещество (3.35 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (9:1), $R_f=0.78$.

Междинно съединение 78

1-(2-Циклопентил-етил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 77 (3.30 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (3.25 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (25 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (150 ml), държана в азотна атмосфера при температура 0°C. След като завърши прибавянето, разтворът се оставя да се затопли до 23°C, след което реакционната смес се загрява за 3 часа до 50°C и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разтваря в циклохексан/етилацетат 7/3 (40 ml); утайката се филтрува и се измива с циклохексан. Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (3.75 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.71$.

Междинно съединение 79

3-Амино-1-(2-циклопентил-етил)-2,4-диоксо-5-(2-флуоро)фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към суспензия на цинков прах (4.70 g), охладена до 0°C, се добавя междинното съединение 78 (3.70 g) в ледена оцетна киселина (50 ml). Сместа се разбърква в продължение на 5 часа при 23°C, след което се разрежда с вода (250 ml) и се отдекантира от цинка. Добавя се твърд натриев карбонат до pH=9, а след това - етилацетат (300 ml). Смесени, органичните екстракти се изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на

сух остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1 и след това - с дихлорометан-метанол 9:1). Получава се титулното съединение (2.55 g) под формата на бяло шуплесто вещество. Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (90:10), $R_f=0.63$.

Междинно съединение 80

1-(2-Циклопентил-етил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-3-изоцианат-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 79 (0.734 g) в сух дихлорометан (60 ml) се прибавя фосген в толуен (1.93M разтвор, 25 ml). Полученият разтвор се разбърква 5 часа при 23°C, след което се концентрира във вакуум при 50°C в продължение на 3 часа. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество. Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (90:10), $R_f=0.63$.

Междинно съединение 81

2-(Бицикло[2.2.1]-5-хептен-2-ил-метил)-амино-дифениламин

Към разтвор на 2-аминодифениламин (3.06 g) в толуен (100 ml) се прибавя 5-норборнен-2-карбоксалдехид (2 ml) и сместа се загрява в продължение на 6 часа на обратен хладник, в азотна атмосфера, в присъствие на молекулярни сита 4A. Разтворът се отдекантира от ситата и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в метанол (100 ml) и на порции се прибавя натриев борохидрид (5.70 g). Сместа се разбърква 12 часа при 23°C, разрежда се с етилацетат (100 ml), измива се с 10% разтвор на калиев карбонат (2 x 100 ml) и със солна луга (100 ml), след което се изсушава и концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 95:5). Получава се титулното съединение под формата на жълто стъклообразно вещество (0.92 g). Тънкослойна

хроматография, циклохексан-етилацетат (95:5), $R_f=0.56$.

Междинно съединение 82

1-(Бицикло[2.2.1]-5-хептен-2-ил-метил)-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 81 (0.85 g) и 2-фенилхидразономалонилдихлорид (0.87 g) се разтварят поотделно в сух тетраhydroфуран (40 ml) и се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (10 ml). Сместа се загрява в продължение на 2 часа на обратен хладник в азотна атмосфера, след което се разрежда с етилацетат (50 ml) и се измива с 5% разтвор на натриев бикарбонат (50 ml) и със солна луга (50 ml). Органичният слой се изсушава, концентрира се във вакуум и се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 9:1). Получава се титулното съединение (1.27 g) под формата на жълто шуплесто вещество. Температура на топене: 149-151°C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (8:2), $R_f=0.34$.

Междинно съединение 83

3-Амино-1-(бицикло[2.2.1]-5-хептен-2-ил-метил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 82 (0.49 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) се добавя на порции цинков прах (1.5 g). Сместа се разбърква в продължение на 12 час при 23°C, след което се филтрува през целитов филтър. Филтратът се концентрира във вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат (70 ml), измива се с 10% разтвор на натриев хидроксид (2 x 50 ml) и със солна луга (2 x 100 ml) и се изсушава и концентрира във вакуум. След пречистване чрез бърза хроматография (елуиране с етилацетат-метанол 9:1) се получава титулното съединение (0.26 g) под формата на светложълто шуплесто вещество. Тънкослойна

хроматография, етилацетат-метанол (9:1), $R_f=0.37$.

Междинно съединение 84

3-Амино-1-(бицикло[2.2.1]-2-хептилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 82 (0.506 g), суспендирано в метанол (20ml), се хидрогенира в продължение на 7 часа при 1 atm в присъствие на 5% Pd/C (0.271 g) и на концентрирана солна киселина (1.6 ml). След това сместа се филтрува през целитов филтър и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в етилацетат (100 ml) и се измива с 5% разтвор на натриев хидроксид (2 x 100 ml) и със солна луга (100 ml). Органичният слой се изсушава, концентрира се във вакуум и се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с етилацетат-метанол 9:1). Получава се титулното съединение (0.31 g) под формата на бяло шуплесто вещество. Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (9:1), $R_f=0.55$.

Междинно съединение 85

2-(Бицикло[2.2.1]-2-хептил)амино-дифениламин

Смес от 2-аминодифениламин (5.0 g), 2-норборнанон (3.0 g) и молекулярни сита в сух толуен (200 ml) се загрева в продължение на 6 часа при 120°C. Сместа се оставя да се охлади до стайна температура, филтрува се и разтворът се концентрира във вакуум. Остатъкът се разтваря в етанол (200 ml) и на порции се прибавя натриев борохидрид (3.0 g). Получената смес се разбърква 30 минути при 23°C, разрежда се с вода (150 ml), и се екстрахира с етилацетат (300 ml). Органичният слой се измива със солна луга (2 x 200 ml), след което се изсушава и концентрира във вакуум до получаването на маслообразно вещество, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 9:1). Получава се титулното съединение под формата

на жълто маслообразно вещество (3.5 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (9:1), $R_f=0.74$.

Междинно съединение 86

1-(Бицикло[2.2.1]-2-хептил)-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 85 (3.77 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (3.98 g) се разтварят поотделно в сух тетра-хидрофуран (70 ml) и в азотна атмосфера се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетрахидрофуран (60 ml). След като завърши прехвърлянето, разтворът се загрява за 1 час до 50°C , след което се изсушава и се концентрира във вакуум до получаването на маслообразно вещество, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 8:2). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (6.0 g). Температура на топене: $110-111^{\circ}\text{C}$. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f=0.72$ и 0.66 .

Междинно съединение 87

3-Амино-1-(бицикло[2.2.1]-2-хептил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 86 (3.0 g) в ледена оцетна киселина (30 ml) се прибавя цинков прах (3.26 g). Сместа се разбърква в продължение на 4 часа при 23°C , след което се отдекантира от цинка. Разтворът се базифицира до $\text{pH}=9$ с 10% разтвор на натриев хидроксид и се екстрахира с етилацетат (2 x 100 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (150 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до сух остатък, който се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (1.34 g). Температура на топене: $172-173^{\circ}\text{C}$. Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (95:5), $R_f=0.3$.

Междинно съединение 882-(2-Адамантилметил)амино-дифениламин

Към смес от 2-адамантанкарбоксалдехид (2.6 g) и 2-аминодифениламин (2.84 g) в етанол (130 ml) се прибавя разтвор на натриев ацетат трихидрат (6.45 g) и оцетна киселина (5 ml) във вода. Получената смес се разбърква 6 часа при 23°C, след което се разрежда с вода (80 ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 150 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (150 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до сух остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография до получаването на титулното съединение под формата на жълто масло (2.15 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (8:2), $R_f = 0.86$.

Междинно съединение 891-(2-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 88 (2.0 g) в тетрахидрофуран (50 ml) в азотна атмосфера се прибавя разтвор на 2-фенилхидразономалонилдихлорид (1.78 g) в тетрахидрофуран (50 ml). Полученият разтвор се загрява 1 час при 50°C, след което се концентрира във вакуум до сух остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 9:1). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (1.95 g). Температура на топене: 135-136°C (с разлагане). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (8:2), $R_f = 0.48$.

Междинно съединение 901-(2-Адамантилметил)-3-амино-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 89 (1.9 g) в ледена

оцетна киселина (20 ml) се добавя цинков прах (1.84 g). Сместа се разбърква 2 часа при 23°C, след което се отдекантира от цинка. Разтворът се базифицира до $\text{pH}=9$ с 10% разтвор на натриев хидроксид и се екстрахира с етилацетат (2 x 80 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (100 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до сух остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент от циклохексан-етилацетат 1:1 до етилацетат). Получава се титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество (0.95 g). Температура на топене: 209-210°C. Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (20:1), $R_f=0.38$.

Междинно съединение 91

5-Флуоро-N-(4-флуорофенил)-2-нитроанилин

Смес от 2,4-дифлуоронитробензен (5.5 ml), 4-флуороанилин (14.2ml) и натриев карбонат (5.3 g) се нагряват в продължение на 3 часа при 180°C. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, след което се разрежда с дихлорометан, измива се с вода (50ml), със солна луга (2 x 50ml) и се изсушава и изпарява във вакуум до получаване на суровото съединение (22.6 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 4:1). Получава се титулното съединение под формата на оранжево твърдо вещество (12.35 g). Температура на топене: 115-116°C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (10:1), $R_f=0.52$.

Междинно съединение 92

4-Флуоро-N'-(4-флуорофенил)-1,2-бензендиамин

Към суспензия от междинното съединение 91 (2.502 g) в 95% етанол (350 ml) се прибавя разтвор на калиев карбонат (8.292 g) и натриев хидросулфид (6.964 g) във вода (200ml). Сместа се разбърква един час при 23°C. Реакционната смес се подкислява

до $\text{pH}=3.5$ с концентрирана солна киселина и се концентрира във вакуум, докато остане половината от обема и. Прибавя се 10% разтвор на натриев хидроксид до $\text{pH}=10$ и разтворът се екстрахира с етилацетат (200 ml). Смесени, екстрактите се измиват със солна луга (200 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаване на суровото съединение (2.93 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 3:2). Получава се титулното съединение под формата на кафяво маслообразно вещество (1.64 g). Температура на топене: $83-84^{\circ}\text{C}$. Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (2:1), $R_f=0.35$.

Междинно съединение 93

N' -(Адамантан-1-метил)-4-флуоро- N'' -(4-флуорофенил)-1,2-бензендиамин

Към разтвор на 1-адамантанкарбоксалдехид (1.223 g) и междинното съединение 92 (1.64 g) в етанол (50 ml) се прибавя буфер, получен от натриев ацетат трихидрат (3.04 g) и ледена оцетна киселина (0.04 ml) във вода (25 ml) и сместа се разбърква при 23°C . Добавя се ново количество етанол (15 ml), за да се получи бистър разтвор, и на порции се прибавя натриев борохидрид (2.8 g). Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при 23°C и се разрежда с етилацетат (30 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват с калиев карбонат (30 ml) и със солна луга (30 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаване на червено масло (3.102 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 15:1). Получава се титулното съединение под формата на оранжево маслообразно вещество (0.854 g). Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (9:1), $R_f=0.59$.

Междинно съединение 94

1-(Адамантан-1-метил)-2,4-диоксо-7-флуоро-5-(4-флуорофенил)-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 93 (0.850 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (0.565 g) се разтварят поотделно в тетраhydroфуран (30 ml) и в азотна атмосфера се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетраhydroфуран (30 ml). След като завърши прехвърлянето, разтворът се загрява за 3 часа до 70°C. Разтворът се разрежда с етилацетат (100 ml), измива се с 5% натриев бикарбонат (100 ml) и със солна луга (100 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум до получаването на червено шуплесто вещество, която се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 3:1). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (0.562 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (3:1), $R_f=0.46$.

Междинно съединение 95

1-(Адамантан-1-метил)-3-амино-2,4-диоксо-7-флуоро-5-(4-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 94 (0.557 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) се добавя цинков прах (0.673 g). Сместа се разбърква 6 часа при 23°C, след което се филтрува и изпарява до сухо. Остатъкът се разтваря във вода (80 ml), разтворът се базифицира до $pH=9$ с твърд натриев хидроксид и се екстрахира с етилацетат (100 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (2 x 30 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на жълто шуплесто вещество (0.547 g), която се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с етилацетат-метанол 9:1). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.322 g). Температура на топене: 232-233°C. Тънкослойна хроматография,

етилацетат-метанол (9:1), $R_f=0.56$.

Междинно съединение 96

N-1-(Адамантан-1-метил)-3-амино-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин (1R)-(-)-10-камфорсулфонат

Разтвор на (1R)-(-)-10-камфорсулфонова киселина (13.2 g) в етилацетат (15 ml) се добавя в азотна атмосфера, на капки, към разтвор на междинното съединение 41 (33 g) в ацетонитрил (1089 ml) и получената смес се оставя да престои при разбъркване една нощ при стайна температура. Получената утайка се филтрува и се измива с ацетонитрил (80 ml), с етилацетат (50 ml) и с петролев етер (50 ml). След изсушаване във вакуум се получава чистото титулно съединение (16.17 g) под формата на бяло твърдо вещество. Температура на топене: 270-272°C.

Междинно съединение 97.

(+)-N-1-(Адамантан-1-метил)-3-амино-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Суспензия от междинното съединение 96 (6.05 g) в етилацетат (395 ml) се смесва с 5% воден разтвор на амоняк (395 ml) за 5 минути и органичният слой се отделя. Водният слой се измива с етилацетат (395 ml) и етилацетатната фракция се отделя. Смесени, органичните екстракти се изсушават и разтворителят се изпарява. Получава се титулното съединение под формата на бяло шуплесто вещество (4.1 g). Тънкослойна хроматография, елуиране с етилацетат-метанол (95:5), $R_f=0.33$ $[\alpha]_D = + 31$.

Междинно съединение 98

4-Флуоро-N'-(3-метилбут-1-ил)-N"-фенил-1,2-бензендиамин

Към разтвор на 5-флуоро-N'-фенил-1,2-бензендиамин (0.645 g) и натриев йодид (0.476 g) в диметилформамид (25 ml) в азотна атмосфера се прибавя бром-3-метилбутан (0.38 ml). Разтворът се разбърква 10 часа при 120°C, след което се охлажда

до стайна температура, разрежда се с вода (30 ml) и се екстрахира с етилетер (2 x 25 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (30 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на червено маслообразно вещество, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 9:1). Получава се титулното съединение под формата на червено маслообразно вещество (0.467 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f=0.78$.

Междинно съединение 99

2,4-Диоксо-7-флуоро-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-3-фенилхидразоно-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Междинното съединение 98 (0.454 g) и 2-фенилхидразоно-малонилдихлорид (0.49 g) се разтварят поотделно в тетрахидрофуран (15 ml) и в азотна атмосфера се прехвърлят на капки в колба, съдържаща тетрахидрофуран (15 ml). След като завърши прехвърлянето, разтворът се загрява за 1 час до 70°C. Разтворът се разрежда с етилацетат (20 ml), измива се с 5% разтвор на кисел натриев карбонат (20 ml) и със солна луга (20 ml), след което се изсушава и се концентрира във вакуум до получаването на маслообразно вещество, което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 8:2). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (0.565 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (4:1), $R_f=0.33$.

Междинно съединение 100

3-Амино-2,4-диоксо-7-флуоро-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин

Към разтвор на междинното съединение 99 (0.559 g) в ледена оцетна киселина (20 ml) се добавя цинков прах (0.822 g).

Сместа се разбърква 2 часа при 23°C, след което се разрежда с 10% разтвор на натриев хидроксид до pH=9 и сместа се екстрахира с етилацетат (2 x 30 ml). Смесени, органичните екстракти се измиват със солна луга (30 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум до получаването на кафяво маслообразно вещество (0.529 g), което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-метанол 19:1). Получава се титулното съединение под формата на жълто шуплесто вещество (0.323 g). Температура на топене: 125-126°C. Тънкослойна хроматография, етилацетат-метанол (19:1), R_f=0.45.

ПРИМЕР 1

N-[2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа;

Към разтвор на междинното съединение 3 (0.4 g) в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.136 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, филтрува се и твърдият остатък се измива с диетилетер. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.45 g). Температура на топене: 254-250°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), R_f=0.65; Инфрачервена спектроскопия: 3450 (NH), 1707 и 1670 (C=O), 1601 и 1533 (C=C) cm⁻¹; ¹HМР: 7.459 (dd); 7.4-7.1 (m); 7.03 (m); 6.989 (dd); 6.933 (bs); 6.353 (d); 5.366 (d); 4.457 (m); 3.70 (m); 1.6-1.4 (m); 0.902 (d); 0.888 (d).

ПРИМЕР 2

N-[1-(3,3-Диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 6 (0.3 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.106 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, филтрува се и

твърдият остатък се измива с диетилетер. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.27 g). Температура на топене: 271-272°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f=0.32$; Инфрачервена спектроскопия: 3310 (NH), 1718 и 1668 и 1639 (C=O), и 1601 и 1556 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.45 (dd); 7.4-7.1 (m); 7.06-6.97 (m); 6.414 (d); 5.362 (d); 4.476-4.373 (m); 3.757-3.656 (m); 1.503 (m); 0.924 (s).

ПРИМЕР 3

N-[2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-метилмеркапто)фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 7 (0.2 g) в дихлорометан (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-метилмеркаптоанилин (0.065 ml). Сместа се разбърква 3 часа при 23°C, след което се концентрира във вакуум и се суспендира в ацетонитрил, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.132 g). Температура на топене: 246-247°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.58$; Инфрачервена спектроскопия: 1717, 1691, 1680 и 1670 (C=O), и 1595 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.46 (dd); 7.4-7.3 (m); 7.26-7.10 (m); 7.04-6.9 (m); 6.82-6.76 (bm); 6.257 (d); 5.333 (d); 4.46 (m); 3.70 (m); 2.436 (s); 1.6-1.4 (m); 0.906 (d); 0.886 (d).

ПРИМЕР 4

N-[2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)-1-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-диметиламино)фенилуреа

Към суспензия на междинното съединение 8 (0.22) g в сух диметилформамид (5 ml) в азотна атмосфера се прибавят триетиламин (0.32 ml) и 3-диметиламиноанилин дихидрохлорид

(0.24 g). Получената смес се загрява за 2 часа до 160°C, след което се охлажда до стайна температура, разрежда се с вода (20ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 20 ml). Смесени, органичните остатъци се изсушават, концентрират се във вакуум и се суспендират в ацетонитрил, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.12 g). Температура на топене: 252-253°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.5$; Инфрочервена спектроскопия: 3312 (NH), 1707, 1676, и 1639 (C=O), и 1593 и 1558 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.45 (dd); 7.41-7.28(m); 7.25-7.10 (m); 7.134 (t); 6.981 (dd); 6.818 (t); 6.634 (bs); 6.599 (dd); 6.455 (dd); 6.365 (d); 5.359 (d); 4.509-4.409 (m); 3.741-3.645 (m); 2.918 (s); 1.6-1.42 (m); 0.908 (d); 0.896 (d).

ПРИМЕР 5

N-[1-(3,3-Диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-метилмеркапто)фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 9 (0.3 g) в сух диметилформамид (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-метилмеркаптоанилин (0.19 ml). Получената смес се загрява за 5 часа до 160°C, след което се охлажда до стайна температура, разрежда се с вода и се екстрахира с етилацетат (2 x 20 ml). Смесени, органичните остатъци се изсушават, концентрират се във вакуум и се суспендират в ацетонитрил, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.08 g). Температура на топене: 249-250°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f=0.33$; Инфрочервена спектроскопия: 3308 (NH), 1707, 1676, и 1643 (C=O), и 1607 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.48-7.30 (m); 7.28-7.10 (m); 7.04-6.90 (m); 6.83 (bs); 6.29 (d); 5.34 (d); 4.41 (m); 3.71 (m); 2.44

ПРИМЕР 6

N-[1-(3,3-Диметилбут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-диметиламино)фенилуреа

Към суспензия на междинното съединение 9 (0.3 g) в сух диметилформамид (5 ml) в азотна атмосфера се прибавят триетиламин (0.43 ml) и 3-диметиламиноанилиндихлорид (0.324 g). Получената смес се загрява за 2 часа до 160°C, след което се охлажда до стайна температура, разрежда се с вода и се екстрахира с етилацетат (2 x 20 ml). Смесени, органичните остатъци се изсушават, концентрират се във вакуум и се суспендират в ацетонитрил, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.16 g). Температура на топене: 255-256°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (6:4), $R_f=0.28$; Инфрачервена спектроскопия: 3308 (NH), 1717 (C=O), 1637 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.48-7.10 (m); 6.98 (dd); 6.81 (t); 6.66-6.56 (m); 6.46 (dd); 6.34 (d); 5.36 (d); 4.41 (m); 3.70 (m).

ПРИМЕР 7A

N-[1-(3,3-Диметил-2-хидроксипут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 12 (0.2 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.068 ml). Сместа се разбърква 20 часа при 23°C, концентрира се във вакуум и остатъкът се суспендира в ацетонитрил, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.2 g). Температура на топене: 248-249°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.60$ и 0.58; Инфрачервена спектроскопия: 3308 (NH), 1709 и 1670 (C=O), 1639

и 1601 (C=C) cm^{-1} ; ^1JMP : 7.66 (d); 7.46-7.06 (m); 7.02-6.9 (m); 6.8-6.7 (bs); 6.62 (d); 5.412 (d) и 5.402 (d); 4.492 (bd); 4.303 (bm); 3.936 (m); 3.95-3.85 (m); 3.613 (bt); 3.48(bs); 2.634 (bs); 2.504 (bs); 0.918 (s).

ПРИМЕР 7В

N-[1-(3,3-Диметил-2-хидроксибут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа (диастереомер I)

Към суспензия на междинното съединение 13a (0.29 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.0984 ml). Сместа се разбърква 20 часа при 23°C, концентрира се във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.29 g). Температура на топене: 255-256°C (с разлагане); Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.6$; Инфрачервена спектроскопия: 3352, 3282 и 3253 (NH и OH), 1705 и 1680 (C=O), 1630 и 1599 (C=C) cm^{-1} ; ^1JMP : 7.905 (dd); 7.38-7.24 (m); 7.24-7.1 (m); 7.05 (bs) 6.98-6.85 (m); 6.80 (bs); 5.395 (d); 4.513 (bd); 3.936 (bs); 3.598 (bt); 2.521 (bs); 0.924 (s).

ПРИМЕР 7С

N-[1-(3,3-Диметил-2-хидроксибут-1-ил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа (диастереомер II)

Към суспензия на междинното съединение 13b (0.33 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.12 ml). Сместа се разбърква 3 часа при 23°C, филтрува се и твърдият остатък се измива с диетилетер. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.27 g). Температура на топене: 204-205°C; Тънкослойна

хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.58$; Инфрачервена спектроскопия: 3308 (NH и OH), 1718 и 1670 (C=O) 1601 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.86 (d); 7.4-7.12 (m); 7.02-6.94 (m); 6.577 (d); 5.414 (d); 4.312 (t); 3.931 (d); 3.454 (bs); 2.560 (bs); 0.919 (s).

ПРИМЕР 8

N-[1-3,3-(Диметил-2-хидроксипут-1-ил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към суспензия на междинното съединение 16 (0.22 g) в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.1 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, концентрира се във вакуум до маслообразен остатък, който се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 80:20) за получаване на суровото съединение, което се суспендира със смес от петролев етер и етилтер 1:1 (30 ml), за да се получи титулното съединение (0.12 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.53$; Инфрачервена спектроскопия: 3370 (NH), 1701 и 1670 (C=O), 1651 и 1601 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.44-7.35 (m); 7.34-7.24 (m); 7.24-7.15 (m); 6.982 (m); 6.538 (d); 6.529 (d); 5.328 (d); 5.321 (d); 4.576 (m); 4.438 (q); 2.11 (m); 1.74-1.64 (m); 1.64-1.44 (m); 1.542 (d); 1.435 (d); 0.886 (d); 0.882 (d); 0.873 (d); 0.827 (d).

ПРИМЕР 9

N-[7-Хлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към суспензия на междинното съединение 20 (0.2 g) в сух ацетонитрил (9 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.1 ml). Сместа се разбърква 2 часа при 0°C, филтрува се и твърдият остатък се суспендира със смес петролев етер-етилтер (2/2 ml) при 0°C, филтрува се и се измива със смес петролев етер-етилтер 1:1 (10 ml). Получава се титулното съединение под

формата на бяло твърдо вещество (0.17 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.59$; Инфрачервена спектроскопия: 3312 (NH), 1713 и 1684 (C=O), 1639 и 1605 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.45-7.00 (m); 7.10 (m); 6.989 (dd); 6.97 (d); 6.42 (d); 5.31 (d); 4.51 (m); 3.59 (m); 1.58-1.46 (m); 1.46-1.38 (m); 0.87 (d); 0.85 (d).

ПРИМЕР 10

N-[8-Хлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 25 (0.2 g) в сух ацетонитрил (4 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.1 ml). Сместа се разбърква 30 минути при 0°C , след което се прибавя петролев етер и разбъркването продължава още 1 час. Филтрува се и твърдият остатък се измива със смес петролев етер-етилетер 3:1 (15 ml). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.22 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.63$; Инфрачервена спектроскопия: 3310 (NH), 1717, 1668 и 1641 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.44-7.35 (m); 7.32 (t); 7.25-7.16 (m); 7.14 (m); 7.03 (m); 6.92 (d); 6.41 (d); 5.31 (d); 4.52 (m); 3.62 (m); 1.60-1.40 (m); 0.89 (d); 0.87 (d).

ПРИМЕР 11

N-[7,8-Дихлоро-2,4-диоксо-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 30 (0.19 g) в сух ацетонитрил (2.5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.09 ml). Сместа се разбърква 20 минути при 0°C , след което се изпарява до сухо и полученият твърд остатък се суспендира в смес петролев етер-етилетер (10 ml) за 1 час при 0°C , филтрува се и се измива със смес петролев етер-етилетер

1:1 (15 ml). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.15 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.6$; Инфрачервена спектроскопия: 3375 (NH), 1711, 1684 и 1655 (C=O), 1599, 1547 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.51 (s); 7.46-7.32 (m); 7.28-7.14 (m); 7.05 (s); 7.06-7.00 (m); 6.40 (d); 5.31 (d); 4.50 (m); 3.56 (m); 1.60-1.40 (m); 0.89 (d); 0.86 (d).

ПРИМЕР 12

N-[2,4-Диоксо-8-флуоро-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 35 (0.2 g) в сух ацетонитрил (2.5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.1 ml). Сместа се разбърква 30 минути при 0°C , след което се прибавя диетилетер (5 ml) и разбъркването продължава още 1 час. Филтрува се и твърдият остатък се измива със смес петролев етер-етилетер 1:1 (10 ml). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.25 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.53$; Инфрачервена спектроскопия: 3312 (NH), 1718, 1670 (C=O), 1639, 1605 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.44-7.36 (m); 7.32 (t); 7.30-7.10 (m); 7.06-6.9 (m); 6.35 (d); 5.33 (d); 4.52 (m); 3.62 (m); 1.60-1.40 (m); 0.90 (d); 0.87 (d).

ПРИМЕР 13

N-[2,4-Диоксо-5-фенил)-1-(2-фенилетил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 38 (0.3) g в сух ацетонитрил (15 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.1 ml). Получената смес се загрява за 1 час при 23°C , след което се добавя етилетер (30 ml) и получената утайка се филтрува и измива с диетилетер (25 ml). Получава се

титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.27 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.45$; Инфрачервена спектроскопия: 3310 (NH), 1707, 1678 (C=O), 1643, 1603 и 1556 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.428 (dd); 7.36-7.27(m); 7.27-7.12 (m); 7.07-6.94 (m); 6.484 (d); 5.361 (d); 4.78-4.66 (m); 3.98-3.86 (m); 2.927 (m).

ПРИМЕР 14

N-[1-(1-Адамантил)метил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.13) g в сух ацетонитрил (7 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.039 ml). Сместа се разбърква 1.5 часа. Образованата утайка се филтрува и се измива с ацетонитрил (3 ml). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.085 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.23$; Инфрачервена спектроскопия: 3294 (NH), 1717, 1705 и 1680 (C=O), 1643 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.5-6.96 (m); 7.08 (bs); 6.50 (d); 5.31 (d); 4.49 (d); 3.37 (d); 1.84 (m); 1.6-1.3 (m).

ПРИМЕР 15

N-[1-(2,2-Диметилетоксикарбонилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 44 (0.244) g в сух ацетонитрил (16 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.091 ml). Сместа се разбърква 2 часа при 23°C, добавя се дихлорометан (30 ml) и органичният слой се измива със солна луга (2 x 10 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 98:2). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.232 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-

метанол (95:5), $R_f=0.8$; Инфрачервена спектроскопия: 3431, 3395 (NH), 1745, 1684 ($C=O$) cm^{-1} ; 1HMP : 7.4-6.95 (m); 7.1 (bs); 6.5 (d); 5.45 (d); 4.61 (dd); 1.40 (s).

ПРИМЕР 16

N-[1-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 47 (0.190) g в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.067 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C. Образуваната утайка се филтрува и се измива с ацетонитрил (3 ml). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.198 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.57$; Инфрачервена спектроскопия: 3431, 3350 (NH), 1745, 1668 ($C=O$), 1599 ($C=C$) cm^{-1} ; 1HMP : 7.48-7.26 (m); 7.26-7.14 (m); 7.04-6.96 (m); 6.523 (d); 5.352 (d); 4.511-4.409 (m); 1.467 (t); 0.915(s).

ПРИМЕР 17

N-[2,4-Диоксо-1-(2-хидрокси-3-метилбутил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 63 (0.12g) в метанол (20 ml) и вода (3 ml) на порции при 0°C се прибавя натриев борохидрид (1.5 g), като рН се поддържа 7 - 7.5 чрез добавяне на 1M разтвор на солна киселина. По време на реакцията се прибавя допълнително количество метанол. Реакционната смес се разбърква 1 час, след което се концентрира, разрежда се с етилацетат (100 ml) и се измива със солна луга (3 x 70 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровият продукт се разтваря в диетилетер (5 ml) и се утаява с петролев етер (10 ml), при което се получава титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.07 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-

етилацетат (1:1), $R_f=0.36$; Инфрачервена спектроскопия: 3337 (NH, OH), 1701, 1647 (C=O), 1597, 1553 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.6-6.65 (m); 5.37 (d); 5.35 (d); 3.92 (bm); 3.48 (bm); 4.50 (dd); 3.80 (dd), 4.34 (dd), 3.57 (dd), 2.50 (bm), 1.58 (m), 0.93-0.87 (m).

ПРИМЕР 18

N-[1-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-трифлуорометоксифенил)уреа

Разтвор на 3-трифлуорометоксифениламин (0.047 g) и на междинното съединение 48 (0.100 g) в дихлорометан (5 ml) се разбъркват в продължение на 20 часа при 23°C в азотна атмосфера, след което се концентрират във вакуум. Суровото съединение се суспендира с ацетонитрил (2 ml), при което се получава титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.067 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (60:40), $R_f=0.57$; Инфрачервена спектроскопия: 3317 (NH), 1717, 1650 (C=O), 1609, 1558 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.53 (bs); 7.46 (dd); 7.45-7.30 (m); 7.30-7.18 (m); 7.10 (t); 7.00 (dd); 6.88 (m); 6.77 (m); 6.66 (d); 5.35 (d); 4.44 (m); 3.70 (m); 1.54-1.42 (m); 0.91 (s).

ПРИМЕР 19

N-[1-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-цианофенил)уреа

Разтвор на 3-цианофениламин (0.118 g) и междинното съединение 48 (0.339 g) в дихлорометан (10 ml) се разбърква 5 часа при 23°C в азотна атмосфера, след което се концентрира във вакуум. Суровият продукт се суспендира в ацетонитрил (8 ml), филтрува се и се измива с ацетонитрил (3 ml). Получава се титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.216 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.55$; Инфрачервена спектроскопия: 3319 (NH), 2230 (C=N),

1711, 1647 (C=O) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.91 (bs); 7.52-7.30 (m); 7.30-7.12 (m); 7.01 (dd); 6.88 (d); 5.34 (d); 4.52-4.38 (m); 3.80-3.68 (m); 1.51 (m); 0.91 (s).

ПРИМЕР 20

N-[1-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-метилтиофенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 49 (0.20 g) в сух диметилформамид (5 ml) се прибавя 3-метилтиофениламин (0.218 ml) и реакционната смес се разбърква 4 часа при 120°C в азотна атмосфера. Прибавя се етилацетат (50 ml) и разтворът се измива с вода (2 x 25 ml) и със солна луга (25 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровият продукт се суспендира в ацетонитрил (4 ml). Получава се титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.115 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.62$; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH), 1705, 1674, 1641 (C=O), 1607 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.48-7.10 (m); 7.02-6.90 (m); 6.82 (s); 6.30 (d); 5.30 (d); 4.46 (m); 3.70 (m); 2.44 (s); 1.48 (t); 0.93 (s).

ПРИМЕР 21

N-[1-(3,3-Диметилбутил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-N,N-диметиламинофенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 49 (0.20 g) в сух диметилформамид (8 ml) се прибавя 3,-N,N-диметиламинофениламинохидрохлорид (0.177 g) и триетиламин (0.118 ml) и реакционната смес се разбърква 4 часа при 120 °C в азотна атмосфера. Добавя се етилацетат (50 ml) и разтворът се измива с вода (2 x 25 ml) и със солна луга (25 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 60:40), след което се суспендира в смес от етилацетат и петролев етер,

за да се получи титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.076 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.31$; Инфрачервена спектроскопия: 3500 (NH), 1794, 1707, 1666 (C=O), 1607 (C=C) cm^{-1} ; ^1JMP : 7.46-7.10 (m); 6.99 (dd); 6.82 (t); 6.60 (m); 6.46 (m); 6.53 (bs); 6.31 (d); 5.31 (d); 4.47 (m); 3.69 (m); 2.94 (s); 2.93 (s); 1.47 (m); 0.94 (s).

ПРИМЕР 22

N-[1-[2-(1-Адамантил)етил]-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-N,N-диметиламинофенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 50 (0.12 g) в сух диметилформамид (2 ml) се прибавя 3,-N,N-диметиламинофениламинодихидрохлорид (0.084 g) и триетиламин (0.1 ml) и реакционната смес се разбърква 9 часа при 120 °C в азотна атмосфера. Добавя се етилацетат (50 ml) и разтворът се измива с наситен разтвор на амониев хлорид (50 ml) и със солна луга (3 x 50 ml), изсушава се и се концентрира във вакуум. Суровото съединение се суспендира в ацетонитрил (10 ml). Получава се титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.030 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.37$; Инфрачервена спектроскопия: 3373 (NH), 1707, 1682, 1660 (C=O), 1595, 1580 (C=C) cm^{-1} ; ^1JMP : 7.45-6.35 (m); 7.34-7.26 (m); 7.22-7.15 (m); 7.116 (t); 6.978 (dd); 6.740 (bs); 6.563 (dd); 6.44 (dd); 6.418 (d); 5.314 (d); 4.523-4.4420 (m); 3.721-3.621 (m); 2.911 (s); 1.963 (bs); 1.672 (bq); 1500 (d); 1.332 (t).

ПРИМЕР 23

N-[1-(2,3-Диметил)бутил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 56 (0.087 g) в сух ацетонитрил (3 ml) при 0°C в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.03 ml). Сместа се оставя да се темперира до

23°C и се разбърква 1 час, след което се прибавя петролев етер. Получената утайка се разбърква 4 часа, филтрува се и се измива с петролев етер. Утайката се обработва със смес петролев етер-диетилетер (1:1; 10 ml) в продължение на 1 час, за да се получи титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.08 g). Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.49$; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH), 1707, 1641 (C=O), 1558, 1541 (C=C) cm^{-1} ; ^1JMP : 7.46-7.10 (m); 6.9 (m); 6.4 (m); 5.32 (d); 5.29 (d); 4.61 (dd); 4.48 (dd); 3.60 (dd); 3.42 (dd); 1.8 (m); 1.4 (m); 0.86 (d); 0.80 (d); 0.77 (d); 0.75 (d); 0.73 (d). 0.70 (d).

ПРИМЕР 24

N-[1-Бутил-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 59 (0.09 g) в сух ацетонитрил (10 ml) при 23°C в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.04 ml). Сместа се разбърква 3 часа, прибавя се дихлорометан (30 ml) и разтворът се измива с вода (50 ml) и се пречиства чрез филтруване през силикагелен носител (елуиране с дихлорометан) за получаване на титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.1 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f = 0.65$; Инфрачервена спектроскопия: 3431 (NH), 1707, 1670 (C=O), 1599 (C=C) cm^{-1} ; ^1JMP : 7.4-7.0 (m); 6.66 (bs); 6.22 (d); 5.3 (d); 4.55 (m); 3.70 (m); 1.53 (m); 1.3 (m); 0.88 (t).

ПРИМЕР 25

N-[2,4-Диоксо-5-фенил-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 66 (0.206 g) в сух ацетонитрил (12 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.08 ml). Сместа се разбърква 1 час, при 23°C,

след което се прибавя дихлорометан до пълното разтваряне на утайката. Органичният слой се отделя, измива се със солна луга (3 x 20 ml); изсушава се и се концентрира във вакуум за получаване на суровото съединение (0.3 g); което се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 98:2). Получава се титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.06 g). Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f = 0.87$; Инфрачервена спектроскопия: 3440-3350 (NH), 1701 и 1680 (C=O), 1616 и 1599 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.44-7.16 (m); 7.00 (m); 6.4 (m); 5.33 (d); 4.53 (m); 3.68 (m); 1.6-1.4 (m); 0.89 (d); 0.86 (d).

ПРИМЕР 26

(+)-N-[2,4-Диоксо-5-фенил]-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенил]уреа

Към разтвор на междинното съединение 70 (0.42 g) в сух ацетонитрил (20 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.15 g). Сместа се разбърква 1 час, при 23°C и получената утайка се филтрува и се измива с ацетонитрил (10 ml) и се изсушава. Получава се титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.52 g). $[\alpha]_D = + 116$; Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f = 0.87$; Инфрачервена спектроскопия: 3308 (NH), 1703-1674 (C=O), 1645 и 1601 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.5-7.1 (m); 6.98 (m); 6.58 (d); 5.34 (d); 4.53 (m); 3.68 (m); 1.58-1.4 (m); 0.87 (d); 0.84 (d).

ПРИМЕР 27

(+)-N-[2,4-Диоксо-5-(2-флуорофенил)]-(3-метилбут-1-ил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-[3-(N,N-диметиламино)фенил]уреа

Към разтвор на междинното съединение 72 (0.47 g) в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-(N,N-

диметиламино)фенилизоцианат (0.257 g). Сместа се разбърква 1 час, при 23°C и получената утайка се филтрува. Получава се титулното съединение под формата на твърдо бяло вещество (0.58 g) в енантиомерно съотношение (+)/(-) = 93/7. Проба от него се пречиства чрез високоефективна течна хроматография, за да се получи чистото титулно съединение. Температура на топене: 252-253°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.50$; $[\alpha]_D = +109.6$; Инфрачервена спектроскопия: 3420 (NH), 1717, 1701, 1690 и 1649 (C=O), 1616 и 1560 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.45 (dd); 7.42-7.28 (m); 6.98 (dd); 6.82 (t); 6.60 (m); 6.45 (dd); 6.356 (d); 5.36 (d); 4.52-4.38 (m); 3.80-3.60 (m); 2.92 (s); 1.66-1.40 (m); 0.90 (d); 0.89 (d).

ПРИМЕР 28

N-[1-(Адамант-2-ил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-[3-(N,N-диметиламинофенил)]уреа

Към разтвор на междинното съединение 76 (0.1 g) в дихлорометан (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя триетиламин (0.065 ml) и 3-диметиламиноанилиндихидрохлорид (0.049 g). Разтворът се разбърква 3 часа при 23°C, концентрира се във вакуум и се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 1:1). Получава се титулното съединение (0.052 g) под формата на твърдо бяло вещество. Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (95:5), $R_f = 0.72$; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH); 1713 и 1676 (C=O); 1637 и 1610 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 7.4-7.1 (m); 6.99 (m); 6.80 (t); 6.62 (m); 6.56 (dd); 6.45 (dd); 6.31 (d); 5.31 (d); 4.52 (m); 2.91 (m); 2.32 (m); 2.0-1.1 (m).

ПРИМЕР 29

N-(2-циклопентил-етил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 79 (0.154 g) в ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.044 g). Сместа се разбърква 1 час при 23°C; получената твърда фаза се филтрува и се измива с ацетонитрил (2 ml). Получава се титулното съединение (0.163 g) под формата на твърдо бяло вещество. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f = 0.58$; Инфрачервена спектроскопия: 3400 (NH); 1718 и 1650 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.46 (dd); 7.4-7.1 (m); 7.0 (t); 6.98 (d); 6.52 (d); 5.38 (d); 4.44 (m); 3.66 (m); 1.84-1.40 (m); 1.20-1.00 (m).

ПРИМЕР 30

N-[1-(2-циклопентил-етил)-2,4-диоксо-5-(2-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-[4-(диметиламино)фенил]уреа

Към разтвор на междинното съединение 80 (0.270 g) в сух дихлорометан (50 ml) в азотна атмосфера се прибавя триетиламин (0.184 ml) и 4-(диметиламино)анилин (0.138 g). Сместа се разбърква 4 часа при 23°C, след което се разрежа с дихлорометан (20 ml) и се измива с вода (20 ml), с 5% разтвор на солна киселина (20 ml), с вода (20 ml) и със солна луга (15 ml). Органичният слой се изсушава, концентрира се във вакуум и остатъкът се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с дихлорометан-метанол 95:5). Получава се титулното съединение (0.077 g) под формата на твърдо бяло вещество. Тънкослойна хроматография, дихлорометан-метанол (9:1), $R_f = 0.81$; Инфрачервена спектроскопия: 3304 (NH); 1718-1641 (C=O); 1605-1549 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.46 (dd); 7.40-7.10 (m); 6.98 (d); 6.68 (d); 6.28 (bs); 6.07 (d); 5.32 (d); 4.41 (m); 3.66 (m); 2.91 (s); 1.84-1.00 (m).

ПРИМЕР 31

N-[1-(Бицикло[2.2.1]-5-хептен-2-илметил)-2,4-диоксо-5-фенил-

2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 83 (0.074 g) в сух ацетонитрил (5 ml) се прибавя фенилизоцианат (0.044 g). Сместа се разбърква 1 час в азотна атмосфера при 23°C. Добавя се дихлорометан (50 ml) до пълното разтваряне на утайката, след което разтворът се измива със солна луга (20 ml) и се изсушава във вакуум. Остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение (0.0521 g) под формата на белезникаво твърдо вещество. Температура на топене 184-186 °C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f = 0.32$; Инфрачервена спектроскопия: 3308 (NH); 1715-1670 (C=O); 1639-1599 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.5-7.0 (m); 6.84 (bs); 6.80 (bs); 6.33 (d); 6.31 (d); 6.18-6.10 (m); 6.12-5.96 (m); 5.90-5.84 (m); 5.64-5.60 (m); 5.32 (d); 5.29 (d); 4.64 (m); 4.4-4.2 (m); 3.8 (m); 3.45-3.30 (m); 2.80 (bs); 2.74 (bs); 2.6-0.60 (m).

ПРИМЕР 32

N-[1-(Бицикло[2.2.1]-5-хептен-2-илметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-нитрофенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 83 (0.072 g) в сух ацетонитрил (10 ml) се прибавя 3-нитрофенилизоцианат (0.048 g) и сместа се разбърква 1 час в азотна атмосфера при °C. Получената утайка се филтрува, измива се с етилетер и се изсушава. Получава се титулното съединение (0.0712 g). Температура на топене: 195-197°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), R_f 0.24; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH); 1713 и 1651 (C=O); 1556 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 8.26-6.92 (m); 6.13-5.58 (m); 5.34-5.25 (m); 4.70-3.83 (m); 2.80-0.45 (m).

ПРИМЕР 33

ПРИМЕР 33

N-[1-(Бицикло[2.2.1]-2-хептилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 84 (0.088 g) в сух ацетонитрил (10 ml) се прибавя фенилизоцианат (0.03 ml). Сместа се разбърква 1 час в азотна атмосфера при 23°C. Получената утайка се филтрува, измива се с диетилетер и се изсушава до получаване на титулното съединение (0.0858 g) под формата на бяло твърдо вещество. Температура на топене 255-256 °C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f=0.29$; Инфрачервена спектроскопия: 3400-3200 (NH), 1711 и 1705 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.50-7.10 (m); 7.02 (m); 6.38 (m); 6.91 (bs); 6.42-6.34 (m); 5.35-5.27 (m); 4.71-4.61 (dd); 4.48 (dd); 4.38 (dd); 3.65 (dd); 3.59 (dd); 3.37 (dd); 3.55 (dd); 2.3-0.50 (m).

ПРИМЕР 34

N-[1-(Бицикло[2.2.1]-2-хептилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-метоксифенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 84 (0.0883 g) в сух ацетонитрил (10 ml) се прибавя и сместа се разбърква 1 час в азотна атмосфера при 23°C. Получената утайка се филтрува, измива се с диетилетер и се изсушава до получаване на титулното съединение (0.0858 g) под формата на бяло твърдо вещество. Температура на топене 255-256 °C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (7:3), $R_f=0.29$; Инфрачервена спектроскопия: 3400-3200 (NH), 1711 и 1705 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.5-6.9 (m); 6.75-6.69 (m); 6.60-6.55 (m); 6.44 (m); 5.31 (m); 4.71-4.62 (m); 4.49 (dd); 4.38 (dd); 3.75 (s); 3.65 (dd); 3.59 (dd); 3.56 (dd); 3.38 (dd); 2.25-0.6 (m).

ПРИМЕР 35

N-[1-(Бицикло[2.2.1]-2-хептил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-

тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 87 (0.15 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.056 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C. Получената твърда фаза се филтрува, измива се с диетилетер и се изсушава до получаване на титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.12 g). Температура на топене 267-268 °C. Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:3), $R_f=0.62$; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH), 1705, 1678 и 1645 (C=O), 1599 и 1556 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.46-7.12 (m); 7.026-6.94 (m); 6.423 (d); 6.436 (d); 5.328 (d); 5.321 (d); 4.5-4.4 (m); 3.459 (s); 2.637 (s); 2.396 (m); 2.180(m); 1.958 (m); 1.6 (m); 1.54-1.38 (m); 1.38-1.1 (m); 0.99 (m); 0.864 (m).

ПРИМЕР 36

N-[1-(2-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 90 (0.2 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя фенилизоцианат (0.063 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, след което се филтрува. Полученото твърдо вещество се измива с диетилетер и се изсушава във вакуум. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.22 g). Температура на топене 192-193°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.73$; Инфрачервена спектроскопия: 3306 (NH), 1717 и 1701 (C=O), 1643 и 1620 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.5-7.14 (m); 7.00 (m); 6.47 (d); 5.33 (d); 5.05 (m); 3.59 (m); 2.02 (m); 1.84-1.36 (m).

ПРИМЕР 37

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-метоксифенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.2 g) в сух

ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-метоксифенилфенилизоцианат (0.066 ml). Сместа се разбърква 16 часа при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (15 ml) и се измива със солна луга (15 ml). Органичният разтвор се изсушава и концентрира във вакуум и остатъкът се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране с циклохексан-етилацетат 2:1). Полученото твърдо вещество се пречиства по-нататък чрез суспендиране в диетилетер до получаване на титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.2 g). Температура на топене 167-168°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f = 0.2$; Инфрачервена спектроскопия: 3302 (NH), 1713, 1674 и 1641 (C=O), 1612 и 1558 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.492 (dd); 7.45-7.35 (m); 7.35-7.25 (m); 7.162 (m); 7.120 (t); 7.041 (t); 6.992 (dd); 6.904 (s); 6.738 (m); 6.578 (m); 6.413 (m); 5.292 (d); 4.496 (d); 3.744 (s); 3.382 (d); 1.857 (s); 1.66-1.32 (m).

ПРИМЕР 38

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-метилфенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.2 g) в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-метилфенилизоцианат (0.064 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (15 ml) и се измива със солна луга (15 ml). Органичният разтвор се изсушава и концентрира във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.2 g). Температура на топене 244-246°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f = 0.32$; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH), 1715 и 1672 (C=O), 1645 и 1616 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: 7.493 (dd); 7.45-7.35 (m); 7.35-7.25 (m);

7.21-7.15 (m); 7.135 (t); 7.034 (m); 6.992 (dd); 6.854 (m); 6.751 (s); 6.318 (d); 5.293 (d); 4.498 (d); 3.384 (d); 2.287 (s); 1.865 (s); 1.68-1.3 (m).

ПРИМЕР 39

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-нитрофенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.2 g) в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-нитрофенилизоцианат (0.082 g). Сместа се разбърква 2 часа при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (15 ml) и се измива със солна луга (15 ml). Органичният разтвор се изсушава и концентрира във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.29 g). Температура на топене 213-215°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f=0.33$; Инфрачервена спектроскопия: 3296 (NH), 1713 и 1645 (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} ; ^1HMP : 8.25 (s); 8.15 (t); 7.64 (m); 7.52 (dd); 7.45 (m); 7.36-7.29 (m); 7.24-7.17 (m); 7.13 (t); 7.06 (d); 7.02 (dd); 5.27 (d); 4.51 (d); 3.40 (d); 1.86 (s); 1.66-1.34 (m).

ПРИМЕР 40

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-бромфенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.2 g) в сух ацетонитрил (10 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-бромфенилизоцианат (0.063 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, след което се филтрува. Полученото твърдо съединение се измива с диетилетер. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.25 g). Температура на топене 254-256°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f=0.33$; Инфрачервена спектроскопия: 3290 (NH), 1717 и

1672 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.56-7.15 (m); 7.03-6.88 (m); 6.99 (dd); 6.93 (dd); 6.73 (d); 5.29 (d); 4.49-3.38 (m); 1.83 (m); 1.641.30 (m).

ПРИМЕР 41

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1Н-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-етоксикарбонилфенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.415 g) в сух ацетонитрил (13 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-нитрофенилизоцианат (0.1 g). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (20 ml) и се измива със солна луга (20 ml). Органичният разтвор се изсушава и концентрира във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.407 g). Температура на топене 246-248°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), $R_f=0.37$; Инфрачервена спектроскопия: 1709 и 1690 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.93 (t); 7.64-7.50 (m); 7.44-7.39 (m); 7.38 (s); 7.35-7.27 (m); 7.24-7.14 (m); 6.89 (dd); 6.58 (d); 5.31 (d); 4.50 (d); 4.34 (m); 3.38 (d); 1.85 (m); 1.61-1.51 (m); 1.45-1.37 (m); 1.35 (t).

ПРИМЕР 42

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1Н-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-[3-(N,N-диметиламино)фенил]уреа

Към разтвор на междинното съединение 41 (0.2 g) в сух ацетонитрил (7 ml) в азотна атмосфера се прибавя разтвор на 3-(N,N-диметиламино)фенилизоцианат (0.122 g) в сух ацетонитрил (7 g). Сместа се разбърква 30 минути при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (20 ml) и се измива със солна луга (20 ml). Органичният разтвор се изсушава и концентрира във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.221 g). Температура на топене 263-265°C; Тънкослойна хроматография,

циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.52$; Инфрачервена спектроскопия: 3300 (NH), 1717 и 1674 ($C=O$) cm^{-1} ; 1HMP : 7.48 (dd); 7.45-7.24 (m); 7.19-7.10 (m); 6.98 (dd); 6.93 (dd); 6.61 (s); 6.58-6.45 (m); 6.38 (d); 5.29 (d); 4.49-3.37 (m); 2.92 (s); 1.87 (m); 1.63-1.53 (m); 1.44-1.34 (m).

ПРИМЕР 43

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1Н-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-карбоксифенил)уреа

Към предварително охладен до 0°C разтвор на съединението от Пример 41 (0.2 g) в тетраhydroфуран (15 ml) се прибавя 0.1M воден разтвор на литиев хидроксид (6.6 ml). Разтворът се разбърква 16 часа при 23°C, след което се загрява 1 час до 60°C и 13 часа до 80°C. Охлажда се разтворът до 23°C, неутрализира се с оцетна киселина, концентрира се във вакуум и остатъкът се пречиства чрез бърза хроматография (елуиране при градиент от циклохексан-етилацетат 3:1 до дихлорометан и накрая с дихлорометан-метанол 10:1). Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.183 g), което все още съдържа следи от неорганични соли. Проба от него се пречиства допълнително чрез разтваряне в дихлорометан и измиване с 10% разтвор на солна киселина; органичният слой се изсушава, концентрира се във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи чистото титулно съединение. Температура на топене 260-270°C (с разлагане); Тънкослойна хроматография, етилацетат, $R_f=0.64$; Инфрачервена спектроскопия: 3354 (NH и OH), 1701 и 1684 ($C=O$) cm^{-1} ; 1HMP : 9.21 (s); 7.9-7.8 (m); 7.6-7.16 (m); 7.09-6.9 (m); 4.99 (d); 4.30 (d); 3.60 (d); 1.83 (s); 1.65-1.2 (m).

ПРИМЕР 44

N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-7-флуоро-5(4-флуорофенил)-

2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-диметиламино)фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 95 (0.079 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя разтвор на 3-диметиламинофенилизоцианат (0.043 g) в сух ацетонитрил (3 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан и се изпарява до получаването на суровото съединение (0.145 g), което се суспендира в етилтер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.046 g). Температура на топене >270°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.61$; Инфрачервена спектроскопия: 3439, 3333 (NH), 1715 (C=O), 1610 и 1590 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.46 (dd); 7.38-7.3 (m); 7.20-7.10 (m); 7.06-7.00 (m); 6.78 (t); 6.69-6.58 (m); 6.49 (dd); 6.27 (d); 5.26 (d); 4.49 (d); 3.28 (d); 2.93 (s); 1.88 (bs); 1.67-1.30 (m).

ПРИМЕР 45

(+)-N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 97 (0.096 g) в сух ацетонитрил (9 ml) се прибавя фенилизоцианат (0.033 ml). Сместа се разбърква 1 час в азотна атмосфера при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (40 ml) и се измива със солна луга (2 x 20 ml). Органичният слой се изсушава и се концентрира във вакуум. След прекристализация на суровото вещество из етилацетат се получава титулното съединение под формата на бели игли (0.075 g). Температура на топене 264-265°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (50:50), $R_f=0.77$; $[\alpha]_D = +38.4$; Инфрачервена спектроскопия (нуйол): 3400 (NH), 1707 и 1653 (C=O); 1597 и 1551 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{ЯМР}$: 7.48 (d); 7.46-7.20 (m); 7.16 (m); 7.04-6.94 (m); 6.92 (s); 6.37 (d); 5.29 (d);

4.48 (d); 3.38 (d); 1.85 (m); 1.64-1.30 (m).

ПРИМЕР 46

(+)-N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-етоксикарбонилфенил)уреа

Към разтвор на междинното съединение 97 (0.490 g) в сух ацетонитрил (20 ml) в азотна атмосфера се прибавя 3-етоксикарбонилфенилизоцианат (0.152 ml). Сместа се разбърква 1 час при 23°C, след което се разрежда с дихлорометан (20 ml), концентрира се във вакуум и остатъкът се суспендира в диетилетер, за да се получи титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.543 g). Температура на топене 220-221°C; $[\alpha]_D = +60.8$; (CHCl₃, c = 1.020); Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (2:1), R_f=0.35; Инфрачервена спектроскопия: 1709, 1690 и 1670 (C=O) cm⁻¹; ¹ЯМР: 7.93 (t); 7.64 (m); 7.44-7.39 (m); 7.35-7.27 (m); 7.24-7.14 (m); 7.38 (bs); 6.89 (dd); 6.58 (d); 5.31 (d); 4.50 (d); 4.34 (q); 3.38 (d); 1.85 (m); 1.61 (m); 1.51 (m); 1.45 (m); 1.37 (m); 1.35 (t).

ПРИМЕР 47

(+)-N-[1-(1-Адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-карбоксифенил)уреа

Към суспензия на съединението от Пример 46 (0.10 g) в сух ацетонитрил (10 ml) се прибавя алуминиев йодид (0.137 g). Реакционната смес се разбърква 6 часа при 80°C, след което се охлажда до 23°C, разрежда се с дихлорометан и се излива в съд с лед (10 g). Водният разтвор се подкислява с 10% разтвор на солна киселина (1 ml), измива се с 5% разтвор на натриев тиосулфат (20 ml) и се екстрахира с дихлорометан (2 x 25 ml). Смесени, органичните фази се измиват с вода (30 ml) и със солна луга (10 ml), изсушават се и се изпаряват до получаване на бял

твърд остатък. Този остатък се пречиства върху силикагел при елуиране с циклохексан-етилацетат (1:1) и след това - с етилацетат-метанол (1:1), при което се получава титулното съединение (41 mg). Тънкослойна хроматография, етилацетат, $R_f=0.64$; Инфрачервена спектроскопия: 3354 (NH и OH), 1701, 1684 ($C=O$) cm^{-1} ; 1HMP : 9.21 (s); 7.9--7.8 (m); 7.6-7.16 (m); 7.0-6.9 (m); 4.99 (d); 4.30 (d); 3.60 (d); 1.83 (s); 1.65-1.2 (m).

ПРИМЕР 48

N-[2,4-Диоксо-7-флуоро-1-(3-метилбут-1-ил)-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-диметиламино)-фенилуреа

Към разтвор на междинното съединение 100 (0.08 g) в сух ацетонитрил (5 ml) в азотна атмосфера се прибавя разтвор на 3-диметиламинофенилизоцианат (0.055 g). Сместа се разбърква 30 минути при 23°C. Получената утайка се филтрува и се измива с етилтер. Получава се титулното съединение под формата на бяло твърдо вещество (0.086 g). Температура на топене 249-251°C; Тънкослойна хроматография, циклохексан-етилацетат (1:1), $R_f=0.5$; Инфрачервена спектроскопия: 1705, 1672 и 1636 ($C=O$), 1607 ($C=C$) cm^{-1} ; 1HMP : 7.00-7.50 (m); 6.81 (bt); 6.68 (dd); 6.62-6.46 (dd); 6.51 (bs); 6.28 (d); 5.31 (d); 4.54-3.60 (m); 2.92 (s); 1.6-1.40 (m); 0.95-0.85 (d).

Примери с фармацевтични средства

Капсули и таблетки

	mg/дозирана форма
Активна съставка	0.1
Полиетиленгликол	15.0
Лактоза	52.4
Нишесте	30.0
Магнезиев стеарат	0.5

100

Силициев диоксид	1.0
Натриев лаурилсулфат	<u>1.0</u>
	100.0

Активната съставка се диспергира заедно с полиетиленгликола в подходящ разтворител (например етанол). Отстранява се разтворителят. Така полученият прах се смесва с останалите съставки. Сместа може да бъде напълнена в желатинови капсули или да се таблетира на подходяща преса. Таблетките могат да бъдат покрити, като се използват общоприетите методи и състави на покритието.

Активна съставка	0.1
Повидон	15.4
Лактоза	74.0
Нидрогенирано растително масло	3.0
Силициев диоксид	1.0
Натриев лаурилсулфат	1.5
Кросповидон	<u>5.0</u>
	100.0

Активната съставка се диспергира заедно с полиетиленгликола в подходящ разтворител (например етанол). Разтворът се разстила върху лактоза и се отстранява разтворителят. Така полученият прах се смесва с останалите съставки. Сместа може да бъде напълнена в желатинови капсули или да се таблетира на подходяща преса. Таблетките могат да бъдат покрити, като се използват общоприетите методи и състави на покритието.

Течности за орално приемане

Активна съставка	70-100 mg/доза
Етанол	5-15%
Натриев захаринат	0.1-1%

Пропиленгликол	количеството до 100%
<u>Инжекционни състави</u>	
Активна съставка	0.1-100 mkg
Натриев фосфат	1.50 mg/ml
NaOH	количеството за pH = 3-9
Глицерол	10-500 mg/ml
Вода за инжектиране	количеството до 0.5 - 10 m

Напълване в стъклени опаковки (ампули) с каучукови запушалки (флакони, спринцовки) и с пластмасова/метална външна опаковка (само ампулите). В празното пространство на стъклената опаковка може да бъде введен инертен газ (например азот).

Активност на антагонистите на холецистокинин (ССК)

Активността на съединенията от изобретението като антагонисти на холецистокинин-А и на холецистокинин-В е определена, като е използван препарат от лонгитудинален мускул-миентерик плексус от изолиран илеум на морско свинче. Съединенията са изпитани по метода на G. Dal Forno et al., J. Pharmacol, Exp. & Ther. , 261, 1056-1063, (1992) и е определена стойността pK_b за всяко съединение.

Резултатите, получени за представените в изобретението съединения са следните:

Съединение от Пример No.	<i>pKb</i>	
	ССК-А	ССК-В
4	5.5	10.1
14	6.8	8.5
25	<6.0	9.1
26	<5.5	8.7
45	5.9	8.9

Свързване със холецистокининов рецептор

Склонността на съединенията от изобретението към свързване със ССК-А рецептор (Панкреасен анализ) и със ССК-В рецептор (анализ на кортекс на морско свинче) е анализирана по метода на G. Dal Forno et al., J. Pharmacol. Exp. & Ther., 261, 1056-1063, 1992 и е определена стойността pK_i за всяко съединение.

Получени са следните резултати:

Съединение от Пример No.

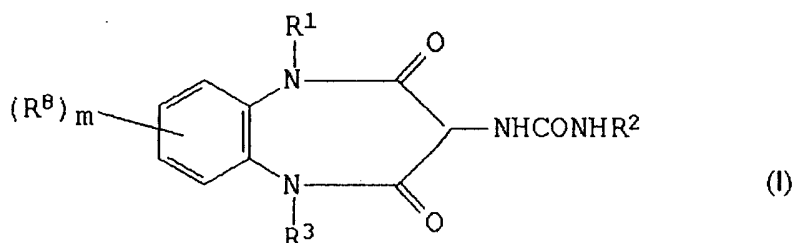
pK_i

	ССК-А	ССК-В
4	6.9	9.6
7A	6.33	8.71
9	6.02	8.31
11	5.80	8.01
14	6.15	8.64
16	6.95	9.17
25	6.49	8.81
26	6.30	8.81
27	6.83	9.54
30	7.00	9.14
31	6.76	8.82
39	6.52	8.72
41	6.09	8.53
45	5.95	9.02

Съединенията от изобретението представляват основно нетоксични и терапевтично приложими дозирани форми. Така например, не са наблюдавани странични ефекти при орално прилагане на съединението от Пример 45 на мишки и плъхове в дози, при които то притежава противострахова активност.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с обща формула (I)



където

R^1 представлява фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{7-11} мостов циклоалкил или C_{1-6} алкил, като алкилния радикал може да бъде заместен с хидроксил, фенил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил или C_{7-11} мостов циклоалкил;

R^2 представлява заместен или незаместен фенил, чиито заместители могат да бъдат 1 или 2 халогенни атома, C_{1-4} алкил, нитро, циано, трифлуорометил, трифлуорометокси, C_{1-4} алкилтио или $(CH_2)_n R^4$, като R^4 е хидроксил, C_{1-4} алкокси, $(CO_2)R^5$ или NR^6R^7 .

R^3 е фенил, заместен по избор с един или с два халогенни атома;

R^5 представлява водород или C_{1-4} алкил;

R^6 и R^7 независимо един от друг представляват водород или C_{1-4} алкил;

R^8 е водороден или халогенен атом; m е 0, 1 или 2; n е 0 или 1, както и техните фармацевтично приемливи соли и солвати.

2. Съединения съгласно претенция 1, при които R^1 представлява фенил, фенетил, мостов C_{7-10} циклоалкил, C_{4-6} алкил, C_{3-6} хидроксиалкил, C_{1-2} алкил, заместен с мостов C_{7-10} циклоалкил, алкоксикарбонилметил или C_{2-3} алкил, заместен с циклоалкил.

3. Съединения съгласно претенция 1 или 2, при които R^1 е 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-хидрокси-3-метилбутил, 2-хидрокси-3,3-диметилбутил, 2-циклопентилетил, 5-норборненилметил или 1-адамантилметил.

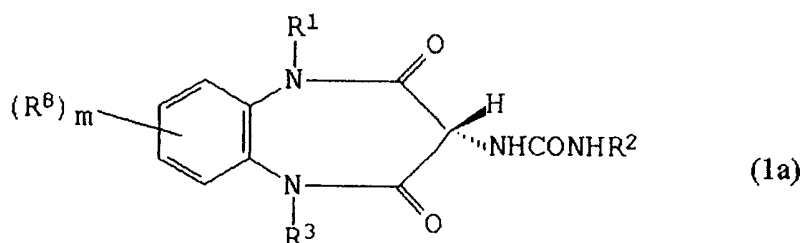
4. Съединения съгласно всяка претенция от 1 до 3, при които R^2 представлява фенил, заместен по избор с бром, хлор, флуор, метил, метокси, метилтио, трифлуорометокси, циано, диметиламино, или $(CH_2)_nCO_2R^5$, където R^5 е водород или C_{1-4} алкил.

5. Съединения съгласно всяка претенция от 1 до 4, при които R^2 представлява фенил, заместен по избор с метокси, циано, нитро, метилтио, диметиламино, етоксикарбонил или карбоксил.

6. Съединения съгласно всяка претенция от 1 до 5, при които R^3 представлява фенил, заместен при желание с флуор на орто или на пара позиция.

7. Съединения съгласно всяка претенция от 1 до 6, при които R^6 представлява водород, хлор или флуор.

8. Съединения съгласно всяка претенция от 1 до 7, които притежават конфигурацията



9. N-фенил-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(1-адамантилметил)-5-фенил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа, нейният (+) енантиомер и солите им.

10. N-[1-(1-адамантилметил)-2,4-диоксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N'-(3-карбоксифенил)уреа;

N-фенил-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3-метилбутил)-5-фенил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

N-(3-диметиламинофенил)-N'-[2,3,4,5-тетрахидро-2,4-диоксо-1-(3-метилбутил)-5-(2-флуорофенил)-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]уреа;

11. Съединения съгласно всяка претенция от 1 до 10 за приложение в терапията.

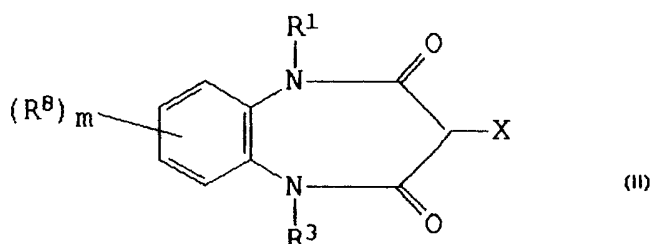
12. Използване на съединение съгласно всяка претенция от 1 до 10 в производството на лекарствено средство за лечение на състояния, при които от терапевтична гледна точка е желано модифициране на действието на гастрин или на холецистокинина (ССК).

13. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че се състои от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 10 в смес с един или повече физиологично приемливи носители или добавки.

14. Метод за лечение на бозайници, включително хора, в състояния, при които от терапевтична гледна точка е желателно модифициране на действието на гастрин или на холецистокинина, характеризиращ се с това, че се състои в подаване на ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 10.

15. Метод за получаване на съединения съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се състои в

(а) взаимодействие на съединение с формула (II), при което R^1 , R^3 , R^8 и m са съгласно дефиницията за формула (I), а X представлява групата $-N=C=O$ или $NHCO R^9$, където R^9 е заместена по избор фенокси група или 1-имидазолна група.

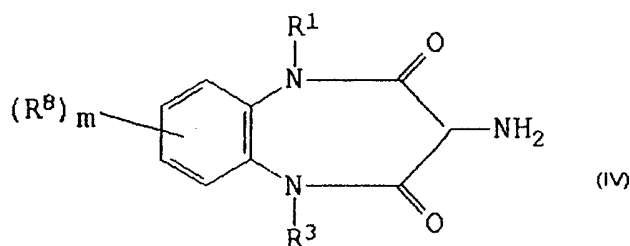


с амин с формула (III).



където R^2 е съгласно дефиницията за формула (I) или е група, която може да се превърне в такава.

(b) ацилиране на амин с формула (IV)



чрез взаимодействие с изоцианат с формула (V) или на карбамоилхлорид с формула (VI).



(c) хидролиза на съединение с формула (I), при което R^2 е фенилна група, заместена с алкоксикарбонилна група, за да се получи съединение с формула (I), при което R^2 е фенилна група, заместена с карбоксилна;

и след това, ако е необходимо или желано, превръщане на полученото съединение, или преди или след сепариране по някакъв начин на неговите стереохимични изомери, в друго съединение от изобретението.