



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129503** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 25/00

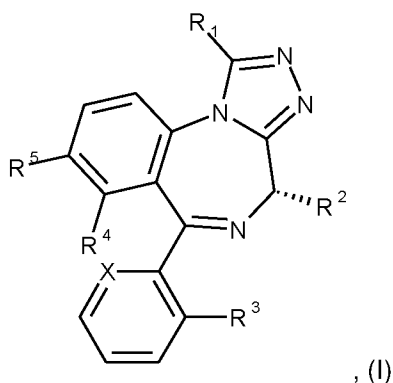
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2022 03786	(72) Винахідник(и): Чечере Джузеппе (CH), Гоббі Лука (CH), Ернандес Марія-Клеменсія (CH), Кнофлах Фредерік (CH), Коблет Андреас (CH), О'Коннор Еоін Корнеліус (CH), Оліварес Моралес Андрес Мігель (CH), Ройтлінгер Міхаель (CH), Рунц-Шмітт Валері (CH), Вамстекер Кузулін Жаклін Іві (CH), Цорн Ніколас (CH)
(22) Дата подання заявки: 29.03.2021	(73) Володілець (володільці): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 15.05.2025	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20167239.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 3681343 A, 01.08.1972 US 3734922 A, 22.05.1973 WO 2018/035246 A1, 22.02.2018 US 2012/295892 A1, 22.11.2012 US 3987052 A, 19.10.1976 EP 0176927 A2, 19.04.1986
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.03.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 05.04.2023, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 14.05.2025, Бюл.№ 20	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2021/058063, 29.03.2021	

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ ЯК ПОЗИТИВНІ АЛОСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ ГАМК_A ГАММА-1**(57) Реферат:**

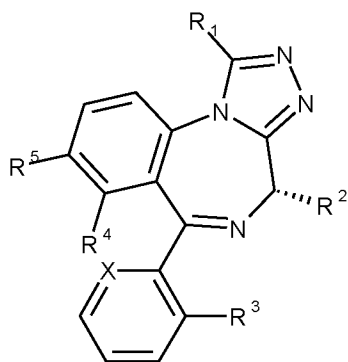
У цьому винаході запропоновано нові сполуки, які мають загальну Формулу (I)

**UA 129503 C2**

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та X є такими, як описано в цьому документі, композиції, які містять зазначені сполуки, та способи застосування зазначених сполук.

Цей винахід стосується органічних сполук, застосовних для терапії або профілактики у ссавців, і, зокрема, до позитивних щодо рецептору $\gamma 1$ ГАМК_A алостеричних модуляторів (ПАМ) для лікування або профілактики захворювань, пов'язаних з рецептором $\gamma 1$ ГАМК_A, і захворювань або станів, які можна лікувати за допомогою модуляції активності рецепторів $\gamma 1$ ГАМК_A, таких як розлади аутичного спектру (РАС), спрямованих на основні симптоми та супутні захворювання, включаючи тривогу та дратівливість, синдром Ангельмана, синдром Ретта, синдром Прадера-Віллі, розлад ламкої Х-хромосоми, шизофренію, включаючи психоз, когнітивні порушення та негативні симптоми, пізню дискінезію, тривогу, тривожний розлад, викликаний розлукою, селективний мутизм, специфічну фобію, соціальний тривожний розлад (соціальна фобія), панічний розлад, агорафобію, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад, спричинений речовинами/лікарськими препаратами, деструктивні розлади, розлади контролю імпульсів і поведінки, синдром Туретта (СТ), obsесивно-компульсивний розлад (ОКР), гострий стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), розлади сну, включаючи нарколепсію-катаплексію, нейродегенеративні стани, включаючи хворобу Паркінсона (ХП), хорею Гентінгтона, хворобу Альцгеймера (ХА), деменцію з легким когнітивним порушенням (ЛКП), поведінкові та психологічні симптоми (ППС) при нейродегенеративних станах, мультиінфарктну деменцію, психоз та агресію, розлади харчової поведінки, включаючи нервову анорексію, нервову булімію, розлад переїдання, депресію та супутні стани, включаючи терапевтично резистентну депресію (ТРД), хронічну апатію, ангедонію, хронічну втому, сезонні афективні розлади, післяпологову депресію, сонливість, сексуальну дисфункцію, біполярні розлади, епілепсію та біль.

У цьому винаході запропоновано нову сполуку Формули (I)



(I),

де

R^1 є вибраним із

i) H,

ii) C_{1-6} -алкілу,

iii) C_{1-6} -алкокси,

iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу,

v) гідрокси,

vi) гідрокси- C_{1-6} -алкілу,

vii) C_{3-8} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,

viii) аміно- C_{1-6} -алкілу,

ix) гетероарилу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 , та

x) гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ;

R^2 є вибраним із

i) C_{1-6} -алкілу,

ii) гідрокси,

iii) гідрокси- C_{1-6} -алкілу та

iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу;

R^3 є вибраним із

i) Cl та

ii) F;

X є вибраним із

i) CR^6 та

ii) N;

R^6 є вибраним із

i) H,
 ii) Cl та
 iii) F;
 R^4 є вибраним із

5 i) Br та
 ii) Cl;
 R^5 є вибраним із

i) C_{1-6} -алкілу,
 10 ii) C_{1-6} -алкокси,
 iii) галогену,
 iv) галоген- C_{1-6} -алкілу,
 v) ціано та
 vi) C_{3-8} -циклоалкілу;
 R^7 , R^8 та R^9 є незалежно вибраними з
 15 i) C_{1-6} -алкілу та
 ii) C_{1-6} -алкокси;
 або фармацевтично прийнятні солі.

Рецептори головного гальмівного нейромедіатора, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК),
 20 поділяються на два основні класи: (1) рецептори ГАМК_A, які є представниками надсімейства
 ліганд-залежних іонних каналів, та (2) рецептори ГАМК_B, які є представниками сімейства G-
 білок-зв'язаних рецепторів. Комплекс рецепторів ГАМК_A, який є мембранно зв'язаним
 гетеропентамерним білковим полімером, складається переважно з α , β та γ субодиниць.
 Рецептори ГАМК_A є ліганд-залежними хлоридними каналами та головними медіаторами
 гальмівної нейромедіації в людському мозку.

25 Існує 19 генів, що кодують субодиниці рецептора ГАМК_A, які збираються як пентамери,
 причому найбільш поширеною стехіометрією є дві α , дві β та одна γ -субодиниця. Комбінації
 субодиниць ГАМК_A породжують функціональну, ланцюгову та поведінкову специфічність
 (Sieghart, 2006; Vithlani et al., 2011). Рецептори ГАМК_A, що містять субодиницю $\gamma 1$ (ГАМК_A $\gamma 1$),
 30 становлять особливий інтерес через їх збагачену експресію в лімбічній системі (Seeburg et al.,
 1990; Pirker et al., 2000; Esmaeili et al., 2008; Durisic et al., 2017; Sequeira et al., 2019) та унікальні
 фізіологічні та фармакологічні властивості (Mohler et al., 1996; Wingrove et al., 1997; Sieghart et
 al., 2005). Рецептори, що містять субодиницю $\gamma 1$ ГАМК_A, менш численні (близько 5-10% від
 загальної експресії рецепторів ГАМК у мозку), ніж рецептори, що містять субодиницю $\gamma 2$,
 35 демонструють збагаченість мРНК мозку та розподіл білка в ключових ділянках мозку, таких як
 розширена мигдалина (центрально, медіально та ядро ложа кінцевої смужки), латеральна
 перегородка, гіпоталамус і біла/чорна оболонка. Ці структури утворюють взаємопов'язане ядро
 підкіркового лімбічного контуру, що регулює мотивовану соціальну та емоційну поведінку. При
 аномальних або хворобливих станах надмірне залучення цього кола сприяє тривожності,
 40 збудженню, агресії, страху та захисту, одночасно перешкоджаючи потребі в їжі та соціальній
 взаємодії (Goossens et al., 2007; Hofmann et al., 2011; Fox et al., 2012; Martin-Santos et al., 2014;
 Anderson et al., 2014; Calhoon et al., 2015).

Гіперактивність у лімбічних ділянках кори (відомо за утворенням скоординованої
 функціональної мережі з ділянками розширеної мигдалини/гіпоталамуса), які є ключовими
 45 ділянками для обробки соціальних та емоційно значущих стимулів, є загальною ознакою
 різноманітних психіатричних, неврологічних, нейророзвиткових, нейродегенеративних, тих, що
 стосуються настрою, мотиваційних та метаболічних розладів. У такому хворобливому стані та
 враховуючи характерний анатомічний розподіл рецепторів ГАМК_A, що містять $\gamma 1$, позитивний
 алостеричний модулятор (ПМ) ГАМК 1 може бути ефективним лікуванням як симптоматичний
 засіб або засіб, що модифікує захворювання.

50 Багаточисленні данні свідчать про те, що дисбаланс між збуджувальною/гальмівною (З/Г)
 нейромедіацією, що виникає внаслідок ГАМК-ної дисфункції системи передачі сигналів, що є
 основною системою гальмівної нейромедіації в головному мозку, повинен знаходитися в основі
 патогенезу різноманітних розладів ЦНС. Враховуючи розподіл і функцію рецепторів, що містять
 субодиницю $\gamma 1$ ГАМК_A, у ЦНС, вони є дуже привабливими мішенями для відновлення рівнів
 55 інгібування в ключових ланцюгах мозку та, отже, балансу З/Г за цих умов.

Тому описані в цьому документі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі та естери
 можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами як ті, що
 модифікують захворювання, або як симптоматичні засоби для лікування або попередження
 60 гострих неврологічних розладів, хронічних неврологічних розладів, когнітивних розладів,
 розладів аутичного спектру (РАС), синдрому Ангелмана, синдрому Ретта, синдрому Прадера-

Віллі, розладу ламкої Х-хромосоми, шизофренії, пізньої дискінезії, тривоги, соціального тривожного розладу (соціальної фобії), панічного розладу, агорафобії, генералізованого тривожного розладу, деструктивних розладів, розладів контролю імпульсів і поведінки, синдрому Туретта (СТ), обсесивно-компульсивного розладу (ОКР), гострого стресового розладу, посттравматичного стресового розладу (ПТСР), синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), розладів сну, хвороби Паркінсона (ХП), хореї Гентінгтона, хвороби Альцгеймера (ХА), деменції з легким когнітивним порушенням (ЛКП), поведінкових та психологічних симптомів (ППС) при нейродегенеративних станах, мультиінфарктної деменції, ажитації, психозу, психотичних розладів, спричинених прийомом речовин, агресії, розладів харчування, депресії, хронічної апатії, ангедонії, хронічної втоми, сезонного афективного розладу, післяпологової депресії, сонливості, сексуальної дисфункції, біполярних розладів, епілепсії та болю.

Найбільш переважними показаннями відповідно до цього винаходу є тривога, з націлюванням на соціальний тривожний розлад (соціальна фобія) і генералізований тривожний розлад, а також розлад аутичного спектру (РАС), з націлюванням на основні симптоми та супутні захворювання, включаючи тривогу та дратівливість.

РАС являє собою складний гетерогенний розлад нейророзвитку, що характеризується порушеннями в двох основних сферах: порушення соціальної взаємодії та спілкування та наявність повторюваної або обмеженої поведінки, інтересів або діяльності (Американська психіатрична асоціація 2013).

Не існує схваленого фармакологічного лікування основних симптомів соціального дефіциту та обмеженої/повторюваної поведінки при РАС, у той час як для більшості афективних і фізіологічних супутніх захворювань РАС доступні лише непридатні терапевтичні варіанти. Як наслідок, цей розлад продовжує залишатися областю незадоволених медичних потреб. На сьогодні затверджені методи лікування супутніх симптомів РАС обмежені нейролептичними засобами (рисперидоном та арипіпразолом), призначеними для лікування дратівливості, пов'язаної із симптомами РАС. Нові дані свідчать про те, що ГАМК-на система, головна гальмівна нейромедіаторна система мозку, відіграє ключову роль у патофізіології РАС (Dhossche et al., 2002; Pizzarelli and Cherubini, 2011; Robertson et al., 2016).

Як генетичні, так і візуалізаційні дослідження за допомогою дослідження позитронно-емісійною томографією (ПЕТ) та магнітно-резонансною спектроскопією (МРС) дозволяють припустити зміни в ГАМК-ній сигналізації при РАС. Гени, що кодують ГАМК_A $\gamma 1$: GABRG1 розташовані на хромосомі 4 (Chr.5 миші) в кластері з генами, що кодують субодиниці $\alpha 2$, $\alpha 4$ і $\beta 1$ рецептора ГАМК_A. Рідкісні ВЧК, включаючи інверсію хромосоми 4p12, що руйнує GABRG1, спостерігалися у братів і сестер з аутизмом (Horike et al., 2006), а також втрата GABRG1 в одному випадку СДУГ. Мутації в кластері генів 4p12 були пов'язані з підвищеним ризиком тривоги, зловживанням психоактивними речовинами та розладами харчової поведінки, забезпечуючи зв'язок між GABRG1/4p12 та афективною дисфункцією. Дослідження МРС виявили зміну рівня ГАМК при РАС (Gaetz et al., 2014; Rojas et al., 2014), і, зокрема, деякі нещодавні дослідження показали зниження рівня ГАМК та зміну соматосенсорної функції у дітей з РАС (Puts et al., 2016; Robertson et al., 2016). Згідно з цими спостереженнями, у посмертних тканинах пацієнтів з РАС і СТ було виявлено зменшену кількість інгібіторних інтернейронів (Rapanelli et al., 2017). Крім того, відновлені ферменти, що синтезують ГАМК, декарбоксилази глутамінової кислоти (ДГК) 65 і 67, були виявлені в тім'яній і мозочковій корі пацієнтів з аутизмом (Fatemi et al., 2002). Переконливі докази на людях вказують на специфічну дисфункцію при РАС лімбічних ділянок кори, які, як відомо, утворюють скоординовану функціональну мережу з ділянками розширеної мигдалини/гіпоталамуса, що містять субодиницю $\gamma 1$ ГАМК_A. Ці області: Кортикальна/латеральна мигдалина, острівцеві, ПФК і поясна частина є ключовими для обробки соціальних і емоційно значущих стимулів. У той час як підкіркові суб'єдра, які утворюють специфічне партнерство з цими областями, координуючи поведінкові результати, часто важко досліджувати через обмеження просторової роздільної здатності, багато доказів вказують на надмірне залучення цих зв'язків між корою та підкіркою при РАС. Крім того, останні дослідження з високою роздільною здатністю забезпечують чіткий зв'язок між активністю розширеної мигдалини/функціональним зв'язком та емоційним станом (Kleinhans et al., 2009, 2016; Swartz et al., 2013; Nordahl et al., 2016; Ehrlich et al., 2017; Avino et al., 2018; Ibrahim et al., 2019). Орієнтація на такі високоспецифічні лімбічні підкіркові ділянки, які демонструють значну молекулярну та клітинну різноманітність порівняно з неокортексом, створить точну точку входу для безпечної та специфічної терапевтичної модуляції соціально-афективних ланцюгів, уражених РАС, уникаючи при цьому широкої модуляції глобального стану мозку. Було показано, що посилення активності рецепторів ГАМК_A неселективними БЗД

зменшує поведінкові дефіцити на мишачих моделях РАС, однак спостерігались дуже вузькі терапевтичні межі у зв'язку з седацією, опосередкованою підтипом $\alpha 1\gamma 2$ ГАМК_A (Han et al., 2012, 2014; Soto et al. 2013). Ці результати підтверджують думку про те, що збалансування ГАМК-ної передачі через рецептори $\gamma 1$ ГАМК_A може покращити симптоми РАС без побічних ефектів, характерних для неселективних бензодіазепінів.

Об'єктами цього винаходу є сполуки Формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі та естери, одержання вищезгаданих сполук, лікарські засоби, що їх містять, та їх виробництво, а також застосування вищезгаданих сполук для лікування або попередження захворювань, пов'язаних з дисфункцією рецептора $\gamma 1$ ГАМК, а також захворювань або станів, які можна піддавати лікуванню шляхом посилення активності рецептора $\gamma 1$ ГАМК, таких як розлади аутичного спектру (РАС), синдром Ангельмана, синдром Ретта, синдром Прадера-Віллі, розлад ламкої Х-хромосоми, шизофренія, пізня дискінезія, тривога, тривожний розлад, викликаний розлукою, селективний мутизм, специфічна фобія, соціальний тривожний розлад, панічний розлад, агорафобія, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад, спричинений прийомом речовин/лікарських препаратів, деструктивні розлади, розлади контролю імпульсів і поведінки, синдром Туретта (СТ), обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), гострий стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), розлади сну, включаючи нарколепсію-катаплексію, нейродегенеративні стани, включаючи хворобу Паркінсона (ХП), хорею Гентінгтона, хворобу Альцгеймера (ХА), деменцію з легким когнітивним порушенням (ЛКП), поведінкові та психологічні симптоми (ППС) при нейродегенеративних станах, мультиінфарктна деменція, психози та агресія, розлади харчової поведінки, включаючи нервову анорексію, булімію, розлади переїдання, депресію та пов'язані з нею стани, включаючи терапевтично резистентну депресію (ТРД), хронічну апатію, ангедонію, хронічну втому, сезонний афективний розлад, післяпологову депресію, сонливість, сексуальна дисфункція, біполярні розлади, епілепсія та біль.

Сполуки за даним винаходом є селективними позитивними аллостеричними модуляторами (ПАМ) рецептора $\gamma 1$ ГАМК_A, оскільки вони селективно підсилюють функцію рецепторів ГАМК_A, які містять $\gamma 1$, збільшуючи ГАМК-ий потік (приплив хлориду) при заданій концентрації (наприклад, ЕС₂₀) гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Сполуки за цим винаходом мають високу ефективність ПАМ і селективність зв'язування для підтипів, що містять $\gamma 1$ ($\alpha 5\gamma 1$, $\alpha 2\gamma 1$, $\alpha 1\gamma 1$), порівняно з підтипами, що містять $\gamma 2$ (наприклад, $\alpha 1\gamma 2$, $\alpha 2\gamma 2$, $\alpha 3\gamma 2$ і $\alpha 5\gamma 2$). Таким чином, сполуки за цим винаходом сильно відрізняються від класичних бензодіазепінових лікарських препаратів, таких як алпразолам, триазолам, естазолам, мідазолам, які є селективними щодо $\gamma 2$ -вмісних підтипів ГАМК_A і мають низьку афінність до $\gamma 1$ -вмісних підтипів. Сумісні з розподілом підтипів $\gamma 1$ у мозку, селективні ПАМ ГАМК $\gamma 1$ відновлять ГАМК-ну передачу сигналів у ключових ділянках мозку (наприклад, розширена мигдалина: центральне, медіальне та ядро ложа кінцевої смужки, латеральна перегорodka, гіпоталамус і бліда/чорна оболонка) без побічних ефектів неселективних модуляторів ГАМК_A (наприклад, бензодіазепінів).

Термін «аміно» означає групу -NH₂.

Термін «аміно-С₁₋₆-алкіл» означає С₁₋₆-алкільну групу, де щонайменше один з атомів гідрогену С₁₋₆-алкільної групи був замінений аміногрупою. Приклади аміно-С₁₋₆-алкілу включають амінометил, аміонетил, амінопропіл, амінометилпропіл, амінометилетил і амінобутил. Конкретні приклади включають амінометил.

Термін «С₁₋₆-алкокси» означає групу формули -O-R', де R' являє собою С₁₋₆-алкільну групу. Приклади С₁₋₆-алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси та трет-бутокси. Конкретними прикладами є метокси та етокси. Більш конкретним прикладом є метокси.

Термін «С₁₋₆-алкокси-С₁₋₆-алкіл» означає С₁₋₆-алкільну групу, де принаймні один з атомів гідрогену С₁₋₆-алкільної групи був замінений С₁₋₆-алкоксигрупою. Типові С₁₋₆-алкокси-С₁₋₆-алкільні групи включають метоксиметил, етоксиметил, метоксиметил, етоксіетил, метоксипропіл та етоксипропіл. Конкретний приклад включає метоксиметил.

Термін «С₁₋₆-алкіл» означає одновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу з від 1 до 6 атомів карбону. Приклади С₁₋₆-алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил і пентил. У конкретному випадку С₁₋₆-алкільні групи являють собою метил та етил. Більш конкретним прикладом є метил.

Термін «С₃₋₈-циклоалкіл» означає одновалентну насичену моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу з від 3 до 8 атомів карбону. Біциклічний означає кільцеву систему, що складається з двох насичених карбоциклів, що мають один або два спільні атоми карбону. Прикладами моноциклічного С₃₋₈-циклоалкілу є циклопропіл, циклобутаніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Прикладом біциклічного С₃₋₈-циклоалкілу є спіро[3.3]гептаніл.

Конкретними моноциклічними C_{3-8} -циклоалкільними групами є циклопропіл і циклобутаніл. Більш конкретні моноциклічна C_{3-8} -циклоалкільна група включає циклопропіл.

Термін «ціано» означає групу -CN.

Термін «галоген- C_{1-6} -алкіл» означає C_{1-6} -алкільну групу, де щонайменше один з атомів гідрогену C_{1-6} -алкільної групи був замінений однаковими або різними атомами галогену. Термін «пергалоген- C_{1-6} -алкіл- C_{1-6} -алкіл» означає C_{1-6} -алкіл- C_{1-6} -алкільну групу, де всі атоми гідрогену алькільної групи були замінені однаковими або різними атомами галогену. Приклади галоген- C_{1-6} -алкілу включають фторметил, дифторметил, трифторметил, фторетил, дифторетил та трифторетил. Конкретні галоген- C_{1-6} -алкільні групи включають трифторметил та дифторетил.

Більш конкретна галоген- C_{1-6} -алкільна група включає трифторметил.

Терміни «галоген» і «гало» в цьому документі використовуються як взаємозамінні і означають фтор, хлор, бром або йод. Конкретні галогени включають фтор та хлор.

Термін «гетероарил» означає одновалентну ароматичну гетероциклічну моно- або біциклічну кільцеву систему з 5-12 циклоутворювальними атомами, яка містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N, O і S, а решта циклоутворювальних атомів являє собою карбон. Приклади гетероарильної групи включають піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, азепаїніл, діазепініл, ізоксазоліл, бензофураніл, ізотіазоліл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, ізобензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензооксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл та хіноксалініл. Конкретні гетероарильні групи включають піридиніл, піразоліл, піримідиніл, піридазиніл та ізоксазоліл. Більш конкретними гетероарильними групами є піразоліл, піримідиніл, піридазиніл та ізоксазоліл.

Термін «гетероциклоалкіл» означає одновалентну насичену або частково ненасичену моно- або біциклічну кільцеву систему з 4-11 циклоутворювальними атомами, яка містить 1, 2 або 3 циклоутворювальні гетероатоми, вибрані з N, O і S, а решта циклоутворювальних атомів представляє собою карбон. Біциклічний означає той, що складається з двох циклів, що мають один або два спільні циклоутворювальні атоми. Приклади моноциклічного насиченого гетероциклоалкілу являють собою 4,5-дигідрооксазоліл, оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, 2-окспіролідін-3-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксотіоморфолін-4-іл, азепаїніл, діазепаїніл, гомопіперазиніл або оксазепаїніл. Приклади біциклічного насиченого гетероциклоалкілу являють собою оксабіцикло[2.2.1]гептаніл, оксаспіро[3.3]гептаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октил, хінуклідиніл, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октил, 9-азабіцикло[3.3.1]ноніл, 3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]ноніл або 3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]ноніл. Приклади частково ненасиченого гетероциклоалкілу являють собою дигідрофурил, імідазолініл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіридиніл та дигідропіраніл. У конкретному випадку гетероциклоалкіл являє собою тетрагідропіраніл.

Термін «гідрокси» означає групу -OH.

Термін «гідроксі- C_{1-6} -алкіл» означає C_{1-6} -алкільну групу, де щонайменше один з атомів гідрогену C_{1-6} -алкільної групи був замінений гідроксильною групою. Приклади гідроксі- C_{1-6} -алкілу включають гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, гідроксиметилпропіл, гідроксиметилетил та гідроксибутил. Конкретний приклад включає гідроксиметил.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується тих солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вільних основ або вільних кислот і які не є біологічно або іншим чином небажаними. Солі утворюються з такими неорганічними кислотами, як хлоридна кислота, бромідна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, зокрема хлоридна кислота, і такими органічними кислотами, як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн тощо. Окрім того, ці солі можна одержати шляхом додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, одержані з неорганічної основи, включають, але не обмежені цим, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію тощо. Солі, одержані з органічних основ, включають, але не обмежені цим, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, у тому числі заміщених амінів, що зустрічаються у природі, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, наприклад смол ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, етанолламіну, лізину, аргініну, N-етилпіперидину, піперидину, полііміну тощо. Конкретні

фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) представляють собою гідрохлоридні солі, солі метансульфонової кислоти та солі лимонної кислоти.

«Фармацевтично прийнятні естери» означають, що сполуки загальної Формули (I) можуть бути дериватизованими у функціональних групах з отриманням похідних, які здатні перетворюватися у вихідні сполуки *in vivo*. Приклади таких сполук включають фізіологічно прийнятні та метаболічно лабільні похідні естерів, такі як метоксиметиллові естери, метилтіометиллові естери та півалоїлоксиметиллові естери. Крім того, будь-які фізіологічно прийнятні еквіваленти сполук загальної Формули (I), подібні до метаболічно лабільних естерів, які здатні продукувати вихідні сполуки загальної Формули (I) *in vivo*, знаходяться в межах обсягу цього винаходу.

Термін «захисна група» (ЗГ) означає групу, яка селективно блокує реакційноздатний сайт багатофункціональної сполуки, так що хімічну реакцію можна здійснити селективно за іншим незахищеним реакційноздатним сайтом у значенні, традиційно пов'язаному з ним у синтетичній хімії. Захисні групи можуть бути видалені у відповідний момент. Типові захисні групи являють собою захисні аміногрупи, захисні карбоксигрупи або захисні гідроксигрупи. Конкретні захисні групи являють собою трет-бутоксикарбонільні (Boc), бензилоксикарбонільні (Cbz), фторенілметоксикарбонільні (Fmoc) та бензильні (Bn) групи. Додаткові конкретні захисні групи являють собою трет-бутоксикарбонільні (Boc) та фторенілметоксикарбонільні (Fmoc) групи. Більш конкретна захисна група являє собою трет-бутоксикарбонільну (Boc) групу.

Скорочення мкМ означає мікромолярний і є еквівалентом символу μM .

Скорочення мкл означає мікролітр і є еквівалентом символу μL .

Скорочення мкг означає мікрограм і є еквівалентом символу μg .

Сполуки Формули (I) можуть містити декілька асиметричних центрів та можуть знаходитися у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, наприклад рацематів, оптично чистих діастереомерів, сумішей діастереомерів, діастереомерних рацематів або сумішей діастереомерних рацематів.

Відповідно до правила Кана - Інгольда - Прелога асиметричний атом карбону може знаходитися в «R»- або «S»-конфігурації.

Також варіант здійснення цього винаходу представляє собою сполуку Формули (I), описану в цьому документі, та її фармацевтично прийнятні солі або естери, зокрема сполуки Формули (I), описані в цьому документі, та їх фармацевтично прийнятні солі, більш конкретно сполуки Формули (I), описані в цьому документі.

В окремому варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука згідно з Формулою (I), описаною в даному документі, де

R^1 є вибраним із

i) H,

ii) C_{1-6} -алкілу,

iii) C_{1-6} -алкокси,

iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу,

v) гідрокси,

vi) гідрокси- C_{1-6} -алкілу,

vii) C_{3-8} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,

viii) аміно- C_{1-6} -алкілу,

ix) піразолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,

x) піридинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,

xi) піримідинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,

xii) піридазинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 , та

xiii) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ;

R^2 є вибраним із

i) C_{1-6} -алкілу,

ii) гідрокси,

iii) гідрокси- C_{1-6} -алкілу та

iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу;

R^3 є вибраним із

i) Cl та

ii) F;

X є вибраним із

i) CR^6 та

ii) N;

R^6 є вибраним із

- i) H,
 ii) Cl та
 iii) F;
 R^4 є вибраним із
 5 i) Br та
 ii) Cl;
 R^5 є вибраним із
 i) C_{1-6} -алкілу,
 ii) C_{1-6} -алкокси,
 10 iii) галогену,
 iv)) галоген- C_{1-6} -алкілу,
 v) C_{3-8} -циклоалкілу;
 R^7 , R^8 та R^9 є незалежно вибраними з
 i) C_{1-6} -алкілу та
 15 ii) C_{1-6} -алкокси;
 або фармацевтично прийнятні солі.

У більш конкретному варіанті здійснення цього винаходу запропоновано сполуку Формули (I) згідно з п. 1, де

- R^1 є вибраним із
 20 i) H,
 ii) C_{1-6} -алкілу,
 iii) гідрокси,
 iv) гідроксі- C_{1-6} -алкілу,
 v) C_{3-8} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
 25 vi) піразолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
 vii) піримідинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,
 viii) піридазинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 , та
 ix) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ;

- R^2 є вибраним із
 30 i) C_{1-6} -алкілу,
 ii) гідрокси,
 iii) гідроксі- C_{1-6} -алкілу та
 iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу;
 R^3 являє собою F;

- 35 X є вибраним із
 i) CR^6 та
 ii) N;
 R^6 є вибраним із

- i) H та
 40 ii) F;
 R^4 є вибраним із
 i) Br та
 ii) Cl;

- R^5 є вибраним із
 45 i) C_{1-6} -алкілу,
 ii) галогену та
 iii) галоген- C_{1-6} -алкілу;
 R^7 , R^8 та R^9 є незалежно вибраними з C_{1-6} -алкілу,
 або фармацевтично прийнятні солі.

- 50 В додатковому конкретному варіанті здійснення цього винаходу запропоновано сполуку Формули (I), описану в цьому документі,

- R^1 являє собою C_{1-6} -алкіл;
 R^2 являє собою C_{1-6} -алкіл;
 R^3 являє собою F;
 55 X являє собою CR^6 ;
 R^6 являє собою F;
 R^4 являє собою Cl;
 R^5 являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл;
 або фармацевтично прийнятні солі.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^1 є вибраним з

- i) H,
- ii) C_{1-6} -алкілу,
- iii) C_{1-6} -алкокси,
- iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу,
- v) гідрокси,
- vi) гідрокси- C_{1-6} -алкілу,
- vii) C_{3-8} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
- viii) аміно- C_{1-6} -алкілу,
- ix) піразолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
- x) піридинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,
- xi) піримідинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,
- xii) піридазинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 , та
- xiii) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ;

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^1 є вибраним з

- i) H,
- ii) C_{1-6} -алкілу,
- iii) гідрокси,
- iv) гідрокси- C_{1-6} -алкілу,
- v) C_{3-8} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
- vi) піразолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
- vii) піримідинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,
- viii) піридазинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 , та
- ix) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ;

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^1 являє собою C_{1-6} -алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^2 являє собою C_{1-6} -алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^3 являє собою F.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де X являє собою CR^6 .

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^6 являє собою F.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^4 являє собою Cl.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^5 є вибраним із

- i) C_{1-6} -алкілу,
- ii) C_{1-6} -алкокси,
- iii) галогену,
- iv) галоген- C_{1-6} -алкілу,
- v) C_{3-8} -циклоалкілу;

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^5 є вибраним із

- i) C_{1-6} -алкілу,
- ii) галогену та
- iii) галоген- C_{1-6} -алкілу;

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^5 являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлена сполука Формули (I), описана в цьому документі, де R^7 , R^8 та R^9 є незалежно вибраними з C_{1-6} -алкілу.

Конкретні приклади сполуки Формули (I), описаної в цьому документі, вибрані з (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепіну; 8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін-4-олу; (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепіну;

- 8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-олу;
 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 5 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 10 (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-ону;
 15 (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 20 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 25 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 30 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 35 (4S)-8-бром-7-хлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(3-фтор-2-піридил)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 40 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 5-[(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]-3-метилізоксазолу;
 45 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-ону;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 50 (4S)-7-хлор-8-(1,1-дифторетил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіримідин-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 55 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(2-метилпіримідин-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4,8-триметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-етил-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

(4S)-7-хлор-8-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

5 (4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

[(4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанолу;

10 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-йод-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

[(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]метанолу;

(4R)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

15 [(4R)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанолу;

(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

20 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-етил-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-етил-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;

або їх фармацевтично прийнятих солей.

25 Додаткові конкретні приклади сполуки Формули (I), описаної в даному документі, вибрані з (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну або їх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення сполуки Формули (I) є ізотопно-міченими, оскільки мають у своєму складі один або більше атомів, заміщених атомом, який має відмінну атомну масу або масове число. Вважається, що такі ізотопно-мічені (тобто радіоактивно мічені) сполуки Формули (I) входять в обсяг цього винаходу. Приклади ізотопів, які можна включати у сполуки Формули (I), включають ізотопи гідроґену, карбону, нітроґену, оксигену, фосфору, сірки, фтору, хлору та йоду, наприклад, без обмеження, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I і ^{125}I , відповідно. Деякі ізотопно-мічені сполуки Формули (I), наприклад, ті, що містять радіоактивний ізотоп, придатні для застосування в дослідженнях розподілу лікарського препарату та/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто ^3H , і карбону-14, тобто ^{14}C , є особливо ефективними для цієї мети з огляду на простоту їх включення та наявні засоби виявлення. Наприклад, сполука Формули (I) може бути збагаченою 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 або 99 відсотками заданого ізотопу.

30 Заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечити певні терапевтичні переваги завдяки більшій метаболічній стабільності, наприклад подовження періоду напівжиття *in vivo* або зменшення необхідного дозування.

45 Заміщення ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути ефективним у дослідженнях із використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для вивчення зайнятості рецепторів субстрату. У цілому, ізотопно-мічені сполуки Формули (I) можна одержувати за допомогою традиційних методик, відомих фахівцям у цій галузі техніки, або способів, аналогічних описаним у прикладах, наведених нижче, з використанням відповідних ізотопно-мічених реагентів замість немічених реагентів, які використовували раніше.

Способи виробництва описаної в цьому документі сполуки Формули (I) також є предметом цього винаходу.

50 Одержання сполуки Формули (I) за цим винаходом можна здійснювати за послідовними або конвергентними синтетичними шляхами. Способи синтезу за винаходом наведені нижче на загальних схемах. Навички, необхідні для проведення реакції та очищення одержаних продуктів, відомі фахівцям у цій галузі техніки. Замісники та індекси, що використовуються у наступному описі способів, мають значення, надане їм в цьому документі, якщо не зазначено протилежне.

55 Конкретніше, сполуки Формули (I) можна одержувати способами, наведеними нижче, способами, наведеними в прикладах, або аналогічними способами. Відповідні умови реакцій для окремих кроків реакцій відомі фахівцю в цій галузі техніки. Послідовність реакції не обмежується послідовністю, показаною на схемах 1-4, однак, залежно від вихідних речовин та їх відповідної реакційної здатності, послідовність реакційних кроків може бути вільно змінена.

Вихідні матеріали є або комерційно доступними, або їх можна одержати способами, аналогічними способам, наведеним нижче, способами, описаними в посиланнях, наведених в описі, або в прикладах, або способами, відомими в цій галузі техніки.

Представлені сполуки Формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані способом, описаним нижче (схема 1).

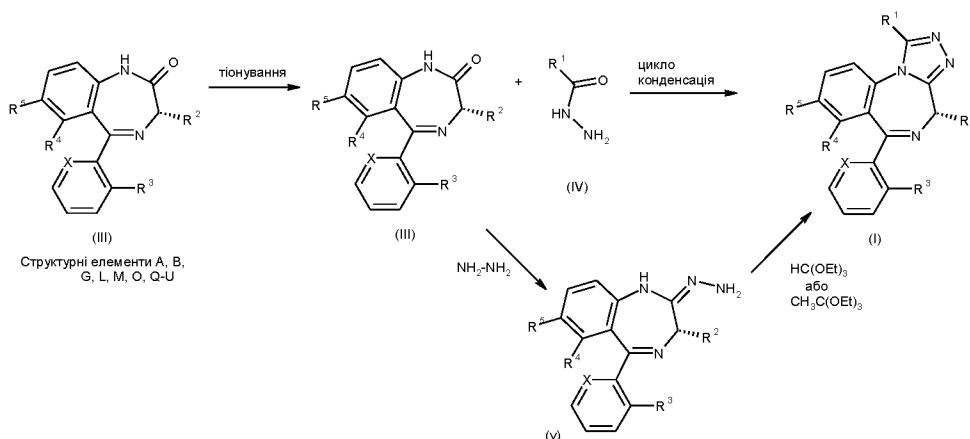


Схема 1: синтез бензодіазепінів (I), де всі визначення є такими, як описано вище та у формулі винаходу

Згідно зі схемою 1, сполуку Формули (I) можна одержати у два кроки, починаючи з лактамів (структурні елементи A, B, G, L, M, O, Q-U) формули (II). Після реакції тіонування з використанням реактиву Лавессона або P_2S_5 лактами (II) перетворюються на відповідні тіолактами (III). Їх реакція з гідразидом (IV) за допомогою процесу типу Пеллізарі дає 1,2,4-триазили загальної Формули (I). Альтернативно, 1,2,4-триазили (I) можна отримати реакцією між тіолактами (II) і гідразом з утворенням гідразонів (V) з подальшою обробкою триетилортоацетатом або триетилортоформіатом.

У певних варіантах здійснення цього винаходу, де R^1 являє собою гідроксил (OH), бензодіазепіни Формули (I) можна одержати у два кроки відповідно до процесу, описаного на схемі 2. Широко визнано, що 3-гідрокси-1,2,4-триазили існують як дві таутомерні форми, і в цьому винаході вони будуть представлені виключно у своїй найбільш стабільній формі (триазолони). З цієї метою гідразони (V) можуть взаємодіяти з 1,1'-карбонілдіімідазолом (КДІ) з утворенням триазолонів Формули (I) (схема 2).

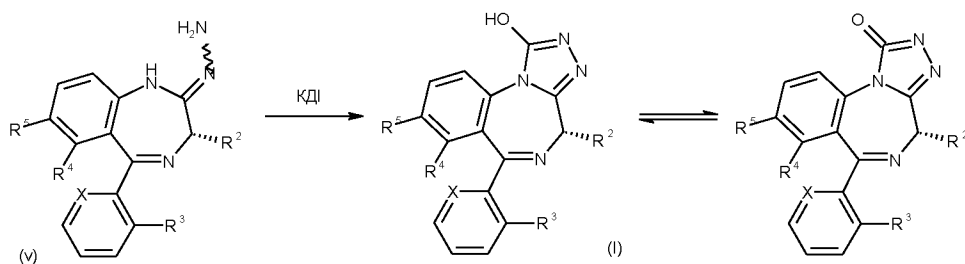
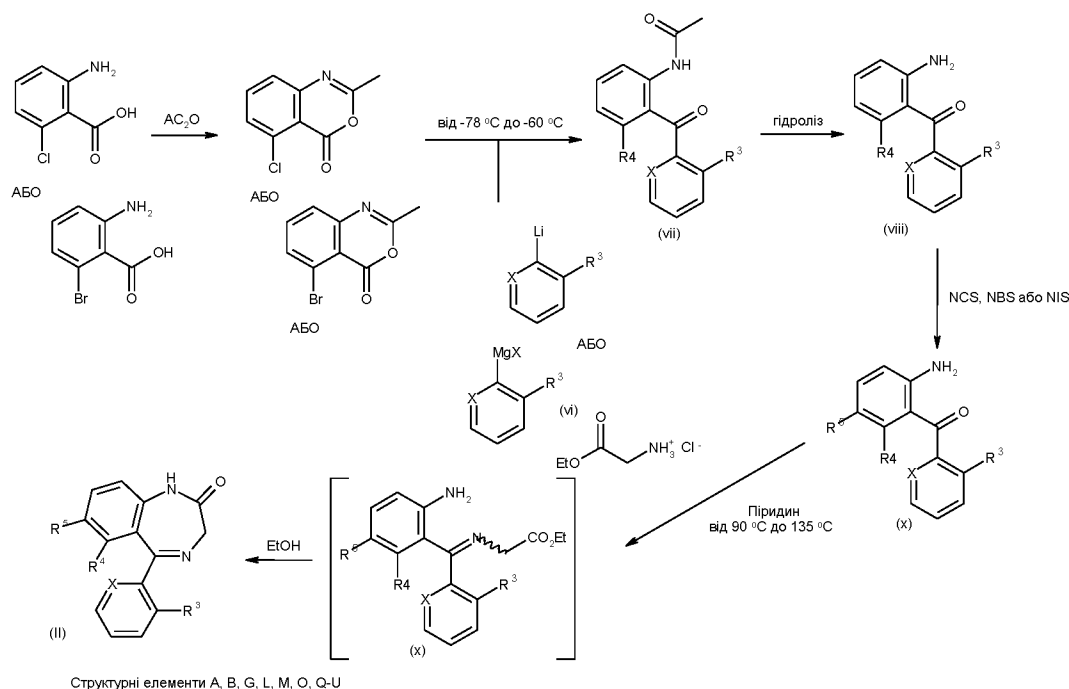


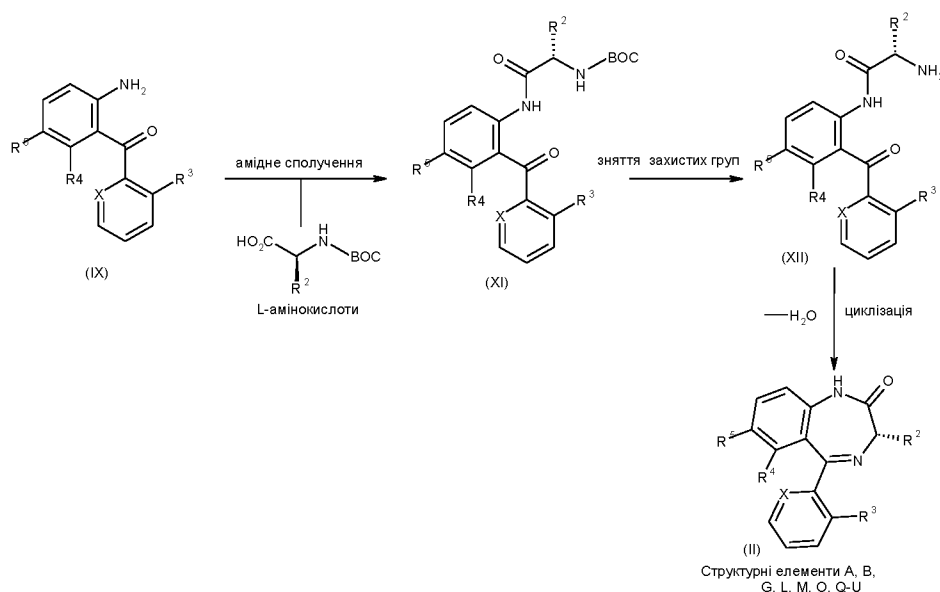
Схема 2: синтез бензодіазепінів (I), де R^1 являє собою гідроксил; всі інші визначення є такими, як описано вище та у формулі винаходу

Синтез структурних елементів (A, B, G, L, M, O, Q-U) Формули (II) виділено на схемі 3. Комерційно доступну 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту або 2-аміно-6-бромбензойну кислоту можна нагрівати в оцтовому ангідриді з утворенням 5-хлор-2-метил-3,1-бензоксазин-4-ону та 5-бром-2-метил-3,1-бензоксазин-4-ону відповідно. Реагенти Грін'єра або літісорганичні реагенти Формули (VI) (отримані реакцією металування з відповідного арилброміду або шляхом кінетичного депротонування) можуть взаємодіяти з бензоксазин-4-онами (електрофілами) за контрольованих температур з утворенням кетонів Формули (VII). Після гідролізу N-ацетамідом за кислих умов (HCl) сполуки Формули (VII) перетворюються на аніліни Формули (VIII). Зручно, що на цьому з'єднанні галоген у R^5 може бути встановлений обробкою N-хлорсукцинімідом (NCS), N-бромсукцинімідом (NBS) або N-йодсукцинімідом (NIS) з утворенням проміжних сполук Формули (IX). Кінцева реакція термічної циклізації з гідрохлоридом етил-2-аміноацетату в піридині дає необхідні бензодіазепіни (II), імовірно, через утворення проміжного іміну (X).



5 Схема 3: синтез структурних елементів (A, B, G, L, M, O, Q-U), де R^5 являє собою Cl, Br або I, а R^2 являє собою H; всі інші визначення є такими, як описано вище та у формулі винаходу

У подальших варіантах здійснення винаходу, де R^2 являє собою алкіл або заміщений алкіл, передбачається альтернативний процес, який детально описано на схемі 4.



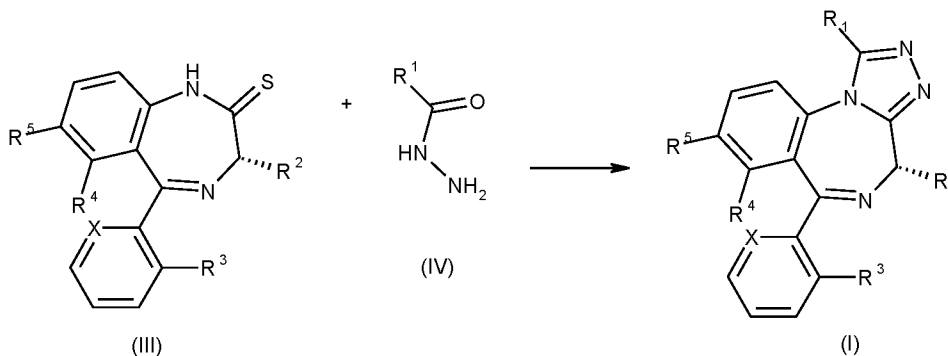
10 Схема 4: синтез структурних елементів (A, B, G, L, M, O, Q-U), де R^5 являє собою Cl, Br або I, а R^2 являє собою алкіл або заміщений алкіл; всі інші визначення є такими, як описано вище та у формулі винаходу

15 У такому випадку сполуки Формули (XI) можуть бути одержані реакцією амідного сполучення між анілінами (IX) і N-Вос-захисними L-амінокислотами під дією фосфорилхлориду (POCl_3) або іншими методами, відомими фахівцям у цій галузі. Видалення захисної групи N-Вос можна здійснити за допомогою мінеральних кислот (наприклад, HCl) або органічних кислот (наприклад, трифтороцтової кислоти) з утворенням амінів Формули (XII). Кінцева реакція внутрішньомолекулярної конденсації, якій сприяють кисле середовище (наприклад, діоксид кремнію або оцтова кислота) і нагрівання (80-110 °C), забезпечує одержання необхідних бензодіазепінових структурних елементів (A-U) Формули (II). Слід зазначити, що в процесах,

20

описаних на схемах 1 і 4, рацемізація в хіральному центрі відбувається різною мірою (20-100%) залежно від прийнятих конкретних умов реакції. У результаті для отримання кінцевих похідних з енантімерним надлишком (ен) понад 97% потрібне хіральне очищення (наприклад, за допомогою ВЕРХ або НРХ) кінцевих похідних Формули (I).

Також варіантом здійснення цього винаходу є спосіб одержання сполуки Формули (I), як визначено вище, який включає взаємодію сполуки Формули (III) зі сполукою Формули (IV) у розчиннику, зокрема спирті, такому як бутан-1-ол, і за температури між кімнатною температурою та температурою кипіння розчинника, зокрема за умов кипіння розчинника.



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 є такими, як описано в цьому документі.

Об'єктом цього винаходу також є сполука Формули (I), більш конкретно сполуки Формули (I), описані в цьому документі для застосування як терапевтично активної речовини.

Аналогічно об'єктом цього винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули (I), більш конкретно сполуки Формули (I), описані в цьому документі, та терапевтично інертний носій.

Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятні солі, описані в цьому документі, для застосування в лікуванні або профілактиці, більш конкретно для застосування в лікуванні хвороби Альцгеймера, легкого когнітивного порушення (ЛКП), вікового зниження когнітивних функцій, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, біполярних розладів, розладу аутичного спектру (РАС), синдрому Ангельмана, синдрому Ретта, синдрому Прадера-Віллі, епілепсії, посттравматичного стресового розладу (ПТСР), бічного аміотрофічного склерозу (БАС), розладу ламкої Х-хромосоми, більш конкретно для лікування розладу аутичного спектру (РАС), синдрому Ангельмана, хвороби Альцгеймера, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, та посттравматичного стресового розладу (ПТСР).

Цей винахід також стосується застосування сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей, зокрема сполук Формули (I), описаних в цьому документі, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики, більш конкретно для лікування, хвороби Альцгеймера, легкого когнітивного порушення (ЛКП), вікового зниження когнітивних функцій, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, біполярних розладів, розладу аутичного спектру (РАС), синдрому Ангельмана, синдрому Ретта, синдрому Прадера-Віллі, епілепсії, посттравматичного стресового розладу (ПТСР), бічного аміотрофічного склерозу (БАС), розладу ламкої Х-хромосоми, більш конкретно для лікування розладу аутичного спектру (РАС), синдрому Ангельмана, хвороби Альцгеймера, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, та посттравматичного стресового розладу (ПТСР).

Об'єктом винаходу також є спосіб лікування або профілактики, більш конкретно лікування, хвороби Альцгеймера, легкого когнітивного порушення (ЛКП), вікового зниження когнітивних функцій, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, біполярних розладів, розладу аутичного спектру (РАС), синдрому Ангельмана, синдрому Ретта, синдрому Прадера-Віллі, епілепсії, посттравматичного стресового розладу (ПТСР), бічного аміотрофічного склерозу (БАС), розладу ламкої Х-хромосоми, зокрема для лікування розладу аутичного спектру (РАС), синдрому Ангельмана, хвороби Альцгеймера, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, та посттравматичного стресового розладу (ПТСР); причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки Формули (I), більш конкретно сполук формули (I), описаних в цьому документі.

Варіантом здійснення цього винаходу також є сполуки Формули (I), більш конкретно сполуки Формули (I), описані в цьому документі, одержані за будь-яким із описаних способів.

Аналітичні процедури

Приготування мембрани та аналіз зв'язування для підтипів ГАМКА, що містять $\gamma 1$

Афінність сполук щодо рецепторів ГАМКА, що містять субодиницю $\gamma 1$, вимірювали шляхом конкуренції за зв'язування [^3H]RO7239181 (67,3 Кі/ммоль; Roche) з мембранами клітин НЕК293F (ThermoFisher R79007), що експресують людські (тимчасово трансфіковані) рецептори композиції $\alpha 5\beta 2\gamma 1$, $\alpha 2\beta 2\gamma 1$, $\alpha 1\beta 2\gamma 1$. Для кращої експресії білка рецепторів, що містять субодиницю $\alpha 2$, сигнальний пептид із 28 амінокислот (Met1 до Ala28) субодиниці $\alpha 2$ ГАМКА людини було замінено сигнальним пептидом із 31 амінокислоти (Met1 до Ser31) субодиниці $\alpha 5$ ГАМКА ГАМКА.

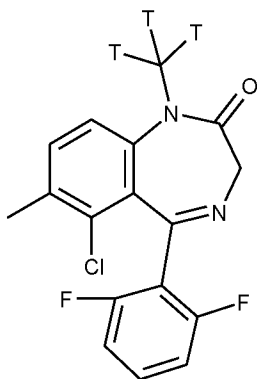
Осади, зібрані з клітин НЕК293F, що експресують різні підтипи рецепторів ГАМКА, ресуспендували в манітоловому буфері pH 7,2-7,4 (манітол 0,29 М, триетиламін 10 мМ, оцтова кислота 10 мМ, EDTA 1 мМ плюс інгібітори протеази (20 таблеток у комплекті, Roche Diagnostics, номер за каталогом 05 056 489 001 на літр)), промивали двічі, а потім ресуспендували у розведенні від 1:10 до 1:15 у тому самому буфері. Руйнування клітин проводили перемішуванням суспензії в посудині Парра №4637 при 435 фунтів/кв.дюйм протягом 15 хвилин, а потім суспензії центрифугували при 1000хg протягом 15 хвилин за 4 °C (Beckman Avanti J-HC; ротор JS-4.2). Супернатант (S1) переносили в 2-літрову колбу Шотта, а осад (P1) ресуспендували в манітоловому буфері до 175 мл. Ресуспендований осад переносили у відцентровий стакан Corning об'ємом 250 мл і центрифугували при 1500хg протягом 10 хвилин за 4 °C (Beckman Avanti J-HC; ротор JS-4.2). Потім супернатант (S1) переносили в 2-літрову колбу Шотта, а осад відкидали. Супернатанти (S1) центрифугували в 500 мл поліпропіленовому відцентровому стакані Beckman при 1500хg протягом 30 хвилин за 4 °C (Beckman Avanti J-20 XP; ротор JLA-10.500). Осад (P2) ресуспендували в манітоловому буфері 1:1 і заморожували за -80 °C. Супернатант (S2) центрифугували в 100 мл поліпропіленових відцентрових пробірках Beckman при 4800хg протягом 50 хвилин за 4 °C (Beckman Avanti J-20 XP; ротор JA-18). Супернатант (S3) відкидали, а осад (P3) ресуспендували в манітоловому буфері 1:1. Концентрацію білка P2 і P3 визначали стандартним методом аналізу BIORAD із використанням бичачого сироваткового альбуміну як стандарту та вимірювали на NANO-Drop 1000. Мембранна суспензія складалася з аліквот (500 мкл на пробірку) і зберігалася за -80 °C до потреби.

Мембранні гомогенати ресуспендували та політронізували (Polytron PT1200E Kinematica AG) у 10 мМ фосфату калію, 100 мМ KCl зв'язувального буфера при pH 7,4 до кінцевої концентрації аналізу, визначеної за допомогою попереднього експерименту.

Аналізи зв'язування радіолігандів проводили в об'ємі 200 мкл (96-лункові планшети), який містив 100 мкл клітинних мембран, [^3H]RO7239181 у концентрації 1,5 нМ ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$) або 20-30 нМ ($\alpha 1\beta 2\gamma 1$, $\alpha 2\beta 2\gamma 1$) і досліджувану сполуку в діапазоні $[0,3-10000] \times 10^{-9}$ М. Неспецифічне зв'язування визначалося як 10×10^{-6} ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$) і 30×10^{-6} М RO7235136 і зазвичай становило менше 5% ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$) і менше 20% ($\alpha 1\beta 2\gamma 1$, $\alpha 2\beta 2\gamma 1$) від загального зв'язування. Аналізи інкубували до рівноваги протягом 1 години за 4 °C, а потім мембрани фільтрували на внутрішньому фільтрі (96-лунковий білий мікропланшет зі зв'язаними фільтрами GF/C, попередньо інкубований 20-50 хвилин у 0,3% поліетиленіміну) за допомогою збирача Filtermate 196 (Packard BioScience) і промивали 4 рази холодним фосфатом калію, 10 мМ, pH 7,4, KCl, 100 мМ буфером для зв'язування. Після висихання радіоактивність, що утримується на фільтрі, була виявлена за допомогою рідинного сцинтиляційного підрахунку. Значення K_i розраховувались за допомогою програми Excel-Fit (Microsoft) і представляли собою середнє для двох визначень.

Сполуки в супровідних прикладах були протестовані у вищеописаних аналізах, і було виявлено, що переважні сполуки мають значення K_i для витіснення [^3H]RO7239181 з рецепторів, що містять субодиницю $\gamma 1$ ГАМКА (наприклад, $\alpha 5\beta 2\gamma 1$, $\alpha 2\beta 2\gamma 1$, $\alpha 1\beta 2\gamma 1$), рівне 100 нМ або менше. Найбільш переважними є сполуки з K_i (нМ) < 50. Репрезентативні результати випробувань, отримані за допомогою описаного вище аналізу по вимірюванню здатності до зв'язування з клітинами НЕК293, що експресуються рецепторами людини (л), наведені в таблиці 1.

Приготування [^3H]RO7239181, 6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-7-метил-1-(тритритіометил)-3Н-1,4-бензодіазепін-2-ону



а) 6-Хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-7-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

Мікрохвильову трубку заповнювали 7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-оном (структурний елемент А (див. нижче), 450 мг, 1,17 ммоль), триметилбороксином (205 мг, 228 мкл, 1,63 ммоль), карбонатом калію (242 мг, 1,75 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм (0) (67,4 мг, 58,4 мкмоль). Додавали дегазований 1,4-діоксан (8,1 мл) і H_2O (2,7 мл), потім флакон закривали. Суспензію піддавали реакції в мікрохвильовій печі за 130°C протягом 30 хв. для повного перетворення. Суміш випарювали, обробляли нас. водн. NaHCO_3 (20 мл) і екстрагували EtOAc (2 x 20 мл). Органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і розчинники випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, з елюванням за допомогою $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ у гептані від 10% до 40% до 70%), з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (344 мг, 92%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ІЕР): 321,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

б) 6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-7-метил-1-(тритритіометил)-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он

До розчину $[\text{^3H}]$ метилнозилату (1,85 ГБк, 50 мКі, 0,61 мкмоль) у ТГФ (200 мкл) додавали попередник N-десметилу 6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-7-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (0,43 мг, 1,34 мкмоль), розчинений у ТГФ (200 мкл) і 10 еквівалентах трет-бутилату натрію (0,5 м у ТГФ, 13,4 мкмоль). Після перемішування протягом 4 год. за кімнатної температури реакційну суміш обробляли H_2O , випарювали, і неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ (X-Terra Prep RP-18, 10 x 150 мм, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (містить 5% MeCN) 40:60, 4 мл/хв., 230 нм). Чисту сполуку, мічену тритієм, виділяли твердофазною екстракцією (Sep-Pak Plus C18) і елюювали з картриджа у вигляді етанольного розчину з одержанням 1,6 ГБк (43,2 мКі) цільової сполуки з радіохімічною чистотою > 99 % і специфічною активністю 2,49 ТБк/ммоль (67,3 Кі/ммоль), що визначають за допомогою мас-спектрометрії (МС). Ідентичність міченої сполуки була підтверджена ВЕРХ (шляхом спільного введення неміченого еталонного стандарту) та МС. МС: m/z = 335 $[\text{M}(\text{H})+\text{H}]^+$ (16%), 337 $[\text{M}(\text{^3H})+\text{H}]^+$ (0%), 339 $[\text{M}(\text{^3H}_2)+\text{H}]^+$ (16%), 341 $[\text{M}(\text{^3H}_3)+\text{H}]^+$ (68%).

Приготування мембрани та аналіз зв'язування для підтипів ГАМК_A, що містять $\gamma 2$

Афінність сполук до рецепторів ГАМК_A, що містять субодиницю $\gamma 2$, вимірювали за допомогою конкурентного зв'язування $[\text{^3H}]$ флумазенілу (81,1 Кі/ммоль; Roche) з клітинами НЕК293F, що експресують людські (тимчасово трансфіковані) рецептори композиції $\alpha 1\beta 3\gamma 2$.

Осади, зібрані з клітин НЕК293F, що експресують різні підтипи рецепторів ГАМК_A $\gamma 2$, ресуспендували в манітоловому буфері pH 7,2-7,4 і обробляли, як описано вище для клітин, що експресують рецептори ГАМК_A, що містять субодиницю $\gamma 1$.

Аналізи зв'язування радіолігандів проводили в об'ємі 200 мкл (96-лункові планшети), який містив 100 мкл клітинних мембран, $[\text{^3H}]$ флумазенілу у концентрації 1 нМ і досліджувану сполуку в діапазоні від $0,1 \times 10^{-9}$ до 30×10^{-6} М. Неспецифічне зв'язування визначалося 10^{-5} М діазепамом і зазвичай становило менше 5% від загального зв'язування. Зразки для аналізу інкубували до досягнення рівноваги протягом 1 години при 4°C , збирали на універсальні фільтри GF/C (Packard) фільтруванням за допомогою комбайна Packard та промивали крижаним буфером для промивання (50 мМ Тріс; pH 7,5). Після висихання радіоактивність, що утримується на фільтрі, була виявлена за допомогою рідинного сцинтиляційного підрахунку. Значення K_i розраховувались за допомогою програми Excel-Fit (Microsoft) і представляли собою середнє для двох визначень.

Сполуки супутніх прикладів випробовували у вищеописаному аналізі, і було встановлено, що переважні сполуки мають велике значення K_i для витіснення $[\text{^3H}]$ -флумазенілу з субтипу $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ людського рецептора ГАМК_A 100 нМ або вище. Найбільш переважними є сполуки з K_i $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ (нМ) > 300. У переважному варіанті здійснення сполуки за цим винаходом зв'язуються

- 5 селективно для рецепторів ГАМК_A, що містять субодиницю $\gamma 1$, порівняно з рецепторами ГАМК_A, що містять субодиницю $\gamma 2$. Зокрема, сполуки за цим винаходом мають співвідношення селективності $\gamma 2/\gamma 1$, визначене як « $K_i \alpha 1\beta 3\gamma 2$ (нМ) / $K_i \alpha 2\beta 2\gamma 1$ (нМ)» вище у 10 разів, або LogSel, визначений як « $\text{Log}[K_i \alpha 1\beta 3\gamma 2$ (нМ) / $K_i \alpha 2\beta 2\gamma 1$ (нМ)]» вище 1. Репрезентативні результати випробувань, отримані за допомогою описаного вище аналізу по вимірюванню здатності до зв'язування з клітинами НЕК293, що експресуються рецепторами людини (μ), наведені в таблиці 1 нижче.

Таблица 1

Приклад	K_i л-ГАМК _A $\alpha 5\beta 2\gamma 1$ (нМ)	K_i л-ГАМК _A $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ (нМ)	K_i л-ГАМК _A $\alpha 1\beta 3\gamma 1$ (нМ)	K_i л-ГАМК _A $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ (нМ)	$\gamma 2/\gamma 1$ Селективності Співвідношення	LogSel
30	2,6	43,6	65,0	582,2	13,3	1,13
31	2,8	41,0	39,7	706,8	17,3	1,24
32	1,3	10,5	33,3	1030,2	98,2	1,99
35	8,4	78,6	639,9	2801,5	35,7	1,55
51	0,8	4,9	9,0	393,0	79,5	1,90
52	1,1	5,7	10,2	637,6	112,4	2,05
53	1,1	3,0	14,4	246,4	82,0	1,91
56	0,8	4,6	3,8	850,5	186,8	2,27
63	5,6	39,4	332,6	4081,1	103,5	2,02
64	0,5	13,2	11,5	602,2	45,8	1,66
66	8,0	97,8	231,3	3277,5	33,5	1,53
67	3,2	26,5	188,4	1420,0	53,5	1,73
68	7,0	38,8	359,2	1062,4	27,4	1,44
73	2,0	8,8	23,5	768,3	87,5	1,94
74	2,6	17,3	28,3	1865,2	107,6	2,03
75	0,8	5,3	8,3	202,0	38,0	1,58
76	3,6	24,9	44,6	530,5	21,3	1,33
80	3,0	23,6	42,6	1070,2	45,3	1,66
81	4,3	36,3	100,8	1561,9	43,0	1,63
82	0,6	10,6	12,8	260,8	24,6	1,39
83	2,7	23,2	127,7	852,7	36,8	1,57
84	6,5	71,3	97,1	1205,3	16,9	1,23
85	3,3	53,0	63,6	705,2	13,3	1,12
86	1,4	4,4	5,9	860,0	195,1	2,29
87	2,1	7,5	8,0	531,5	70,9	1,85
88	3,6	10,9	34,5	1453,3	133,6	2,13
89	4,3	77,0	106,2	1464,1	19,0	1,28
92	1,8	21,9	48,3	2229,2	102,0	2,01
93	3,1	39,1	85,1	5955,5	152,1	2,18
94	2,0	8,0	10,3	608,7	76,4	1,88
95	1,5	14,2	24,7	465,8	32,7	1,51
96	3,0	13,9	27,9	473,3	34,1	1,53
97	2,5	27,1	33,6	425,2	15,7	1,19
98	4,4	72,0	57,6	1464,6	20,3	1,31
99	3,2	55,4	63,4	2016,9	36,4	1,56
100	3,4	19,8	34,0	288,0	14,6	1,16
101	1,0	26,4	14,3	494,7	18,8	1,27
102	0,8	8,0	6,6	277,6	34,7	1,54

103	5,4	50,4	49,8	3377,7	67,0	1,83
105	20,1	99,3	HB	7337,0	73,9	1,87
106	4,3	71,3	HB	7635,3	107,1	2,03
107	3,0	68,3	HB	3532,0	51,8	1,71
108	2,0	47,0	HB	2369,5	50,4	1,70
109	3,7	65,8	HB	753,5	11,5	1,06

Функціональна експресія рецепторів ГАМК_A:

Приготування ооцитів *Xenopus*

5 Ооцити *Xenopus laevis* на етапах дозрівання V-VI використовували для експресії клонованої мРНК, що кодує субодиниці рецептора ГАМК_A. Ооцити, готові до мікроін'єкції РНК, були придбані у Ecosyte, Кастроп-Рауксель, Німеччина, і до експерименту зберігались у модифікованому середовищі Барта (композиція в мМ: NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 2,4, HEPES 10, MgSO₄ 0,82, CaNO₃ 0,33, CaCl₂ 0,33, pH = 7.5) за 20 °C.

10 Мікроін'єкція ооцитів *Xenopus*

Ооцити поміщали в 96-лункові планшети для мікроін'єкцій за допомогою автоматизованого приладу Roboinject (MultiChannelSystems, Ройтлінген, Німеччина). Приблизно 50 нл водного розчину, що містить транскрипти РНК для субодиниць підтипу цільового рецептора ГАМК_A, вводили шляхом ін'єкції в кожний ооцит. Концентрації РНК коливалися від 20 до 200 пг/мкл/субодиниця та були скориговані в пілотних експериментах для отримання ГАМК-відповідей відповідного розміру та максимального ефекту флунітразепаму, триазоламу та мідазоламу, еталонних бензодіазепінових позитивних алостеричних модуляторів (ПАМ) на сайтах зв'язування бензодіазепінового рецептора ГАМК_A (БЗД). Ооцити до експерименту зберігали у модифікованому середовищі Барта (композиція в мМ: NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 4, HEPES 10, MgSO₄ 0,82, CaNO₃ 0,33, CaCl₂ 0,33, pH = 7,5) за 20 °C.

Електрофізіологія

Електрофізіологічні експерименти проводили за допомогою приладу Roboocyte (MultiChannelSystems, Ройтлінген, Німеччина) на 3-5-й день після мікроін'єкції мРНК. Під час експерименту ооцити постійно орошували розчином, що містив (у мМ) NaCl 90, KCl 1, HEPES 5, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1 (pH 7,4). Ооцити проколювали двома скляними мікроелектродами (опір: 0,5-0,8 МОм), які були заповнені розчином, що містив KCl 1М + К-ацетат 1,5 М, і напругу фіксували до -80 мВ. Записи проводили за кімнатної температури, використовуючи двоелектродну систему фіксації напруги Roboocyte (багатоканальна система). Після початкового періоду врівноважування 1,5 хв. додавали ГАМК протягом 1,5 хв. за концентрації, що викликала приблизно 20% максимального відгуку струму (EC₂₀). Після чергової перерви в 2,5 хв. знову додавали ГАМК, викликаючи відповідь подібної амплітуди та форми. Через 0,5 хв. після початку цього другого введення ГАМК додавали досліджувану сполуку у концентрації, що відповідає приблизно 30-кратному її Кі α2β2γ1, поки ГАМК все ще була присутньою. Сліди струму реєстрували зі швидкістю оцифрування 10 Гц під час та незадовго до та після застосування ГАМК.

Кожну сполуку та концентрацію досліджували щонайменше на 3 ооцитах. Для різних концентрацій сполуки використовували різні ооцити. Еталонні ПАМ, флунітразепам, триазолам і мідазолам, потенціювали ГАМК-індукований струм у ооцитах, що експресують підтип рецептора α2β2γ1 ГАМК_A, приблизно на 60%.

40 Аналіз даних

Для аналізу оцифровані сліди струму першої та другої відповіді ГАМК були накладені та, за необхідності, масштабовані до рівних максимальних амплітуд. Співвідношення між двома відповідями протягом часового інтервалу введення досліджуваної сполуки обчислювали покроково. Екстремум отриманого «слідового співвідношення» приймали за ефективність («кратне збільшення») сполуки, виражену як «% модуляції ГАМК EC₂₀» (100*(кратне збільшення-1)).

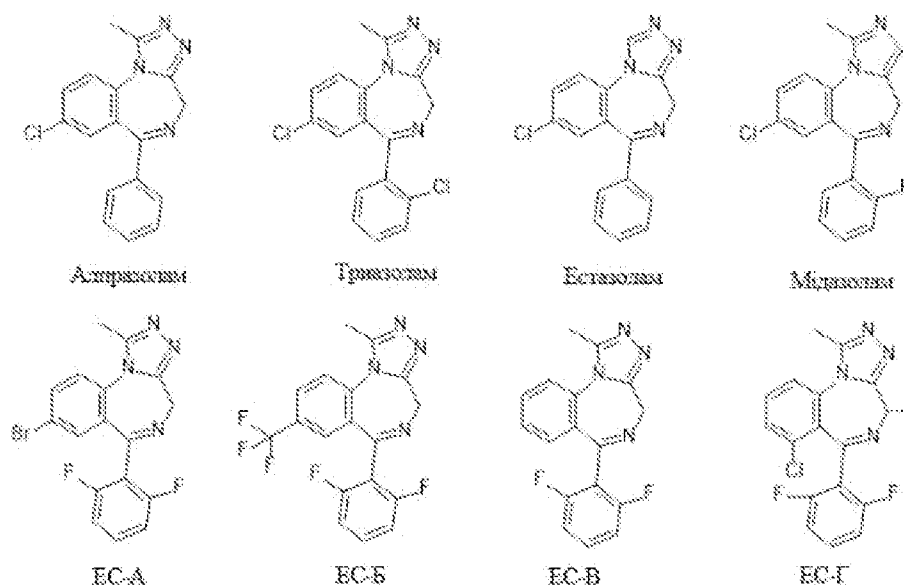
Результати показані в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	Ki л-ГАМК _A $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ (нМ)	Кратне збільшення л-ГАМК-А $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ ооцит за 30-кратного Ki	Ефективність (ГАМК)%
30	43,6	1,57	57
31	41,0	1,74	74
32	10,5	2,05	105
35	78,6	2,08	108
51	4,9	1,56	56
52	5,7	2,00	100
53	3,0	1,32	32
56	4,6	1,78	78
63	39,4	9,91	891
64	13,2	1,74	74
66	97,8	2,43	143
67	26,5	1,69	69
68	38,8	2,09	109
73	8,8	2,05	105
74	17,3	1,62	62
75	5,3	1,57	57
76	24,9	1,52	52
80	23,6	1,59	59
81	36,3	1,46	46
82	10,6	1,45	45
83	23,2	2,02	102
84	71,3	3,03	203
85	53,0	2,14	114
86	4,4	1,80	80
87	7,5	1,42	42
88	10,9	2,05	105
89	77,0	1,88	88
92	21,9	1,92	92
93	39,1	2,69	169
94	8,0	1,47	47
95	14,2	1,53	53
96	13,9	1,52	52
97	27,1	2,48	148
98	72,0	2,07	107
99	55,4	2,35	135
100	19,8	1,64	64
101	26,4	2,19	119
102	8,0	1,89	89
103	50,4	2,23	123
105	99,3	1,75	75
106	71,3	2,21	121
107	68,3	2,47	147
108	47,0	1,94	94
109	65,8	3,30	230

Еталонні сполуки

- 5 Еталонні сполуки (класичні комерційно доступні бензодіазепіни) та їхні структурні аналоги, наведені нижче, також досліджували щодо афінності до підтипів $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ та $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ рецептора ГАМК_A, а також до підтипу $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ рецептора ГАМК_A. Результати показані в таблиці 3.



Таблиця 3

Приклад	Кі л-ГАМК _A $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ (нМ)	Кі л-ГАМК _A $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ (нМ)	Кі л-ГАМК _A $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ (нМ)	$\gamma 2/\gamma 1$ Селективності Співвідношення	LogSel
Алпразолам	5923	3945	19,6	0,0050	-2,3
Триазолам	44,2	46,2	1,5	0,032	-1,5
Естазолам	НВ	3182	28,4	0,0089	-2,0
Мідазолам	1153,2	737,7	5,0	0,0068	-2,2
ЕС-А	НВ	32,1	5,6	0,18	-0,74
ЕС-Б	НВ	68,4	15,6	0,23	-0,64
ЕС-В	НВ	626,7	5,8	0,0092	-2,0
ЕС-Г	НВ	453,9	1005,5	2,215	0,35
Приклад 30	65,0	43,6	582,2	13,3	1,1
Приклад 51	9,0	4,9	393,0	80	1,9
Приклад 86	5,9	4,4	860,0	195	2,3

5 Сполуки Формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби (наприклад, у формі фармацевтичних препаратів). Фармацевтичні препарати можна вводити всередину, наприклад, перорально (наприклад, у формі таблеток, укритих оболонкою таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій), назально (наприклад, у формі назальних спреїв), ректально (наприклад, у формі супозиторіїв) або місцево через очі (наприклад, у формі розчинів, мазей, гелів або водорозчинних полімерних вкладок). При цьому введення також можна здійснювати парентерально, наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньоочно (наприклад, у формі стерильних ін'єкційних розчинів).

15 Сполуки Формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна обробляти фармацевтично інертними, неорганічними або органічними ад'ювантами для виробництва таблеток, укритих оболонкою таблеток, драже, твердих желатинових капсул, ін'єкційних розчинів або препаратів для місцевого застосування. Як такі ад'юванти для таблеток, драже та твердих желатинових капсул можна використовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо.

20 Придатними ад'ювантами для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді речовини та рідкі поліоли тощо.

Придатними ад'ювантами для одержання розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертний цукор, глюкоза тощо.

Придатними ад'ювантами для ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, поліоли, гліцерин, рослинні олії тощо.

Придатними ад'ювантами для супозиторіїв є, наприклад, натуральні або затверділі олії, воски, жири, напівтверді або рідкі поліоли тощо.

Придатними ад'ювантами для місцевих складів для очей є, наприклад, циклодекстрини, маніт або багато інших носіїв та допоміжних речовин, відомих у цій галузі техніки.

Окрім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, речовини, які підвищують в'язкість, стабілізатори, змочувальні засоби, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскувальні засоби або антиоксиданти. Також вони можуть містити інші речовини, що мають терапевтичну цінність.

Дозування може варіюватися у широкому діапазоні та, зазвичай, його підбиратимуть під індивідуальні потреби в кожному конкретному випадку. Загалом, у разі перорального введення добова доза становить від приблизно 0,1 мг до 20 мг на кг маси тіла, переважно від приблизно 0,5 мг до 4 мг на кг маси тіла (наприклад, приблизно 300 мг на людину), переважно є розділеною на 1–3 окремі дози, які можуть становити, наприклад, однакові кількості, якщо це доречно. У разі місцевого введення препарат може містити від 0,001% до 15% за масою лікарського засобу, а необхідну дозу, яка може складати від 0,1 до 25 мг, можна вводити один раз у день або в тиждень, або у вигляді декількох доз (від 2 до 4) у день, або у вигляді декількох доз у тиждень. При цьому слід розуміти, що у разі відповідного показання верхню або нижню межу, наведену в цьому документі, може бути перевищено.

Приготування фармацевтичних композицій, які містять сполуки цього винаходу:
Таблетки на основі наведеної нижче композиції виготовляють традиційним чином:

Інгредієнт	мг/таблетка			
	5	25	100	500
Сполука Формули I	5	25	100	500
Безводна лактоза ДТГ	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	450
Стеарат магнію	1	1	1	1
Всього	167	167	167	831

Процедура одержання
1.Змішують інгредієнти 1, 2, 3 і 4 і гранулюють з очищеною водою.
2.Висушують гранули за 50 °C.
3.Пропускають гранули через відповідне обладнання для помелу.
4.Додають інгредієнт 5 і перемішують протягом трьох хвилин; спресують на відповідному пресі.

Капсули на основі наведеної нижче композиції виготовляють таким чином:

Інгредієнт	мг/капсула			
	5	25	100	500
Сполука Формули I	5	25	100	500
Гідролактоза	159	123	148	-
Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Стеарат магнію	1	2	2	5
Всього	200	200	300	600

Процедура одержання
1.Змішують інгредієнти 1, 2 і 3 у відповідному змішувачі протягом 30 хвилин.
2.Додають інгредієнти 4 і 5 та змішують протягом 3 хвилин.
3.Наповнюють відповідні капсули.

Сполуку Формули I, лактозу та кукурудзяний крохмаль спочатку змішують у змішувачі, а потім у подрібнювальній машині. Суміш повертають у змішувач; додають туди тальк і перемішують. Машина наповнює сумішшю відповідні капсули, наприклад, тверді желатинові капсули.

Ін'єкційні розчини на основі наведеної нижче композиції виготовляють таким чином:

Інгредієнт	мг/ін'єкційний розчин
Сполука Формули I	3
Поліетиленгліколь 400	150
оцтова кислота	за необхідності до pH 5,0
вода для ін'єкційних розчинів	до 1,0 мл

Далі цей винахід проілюстровано прикладами, які не мають обмежувального характеру.

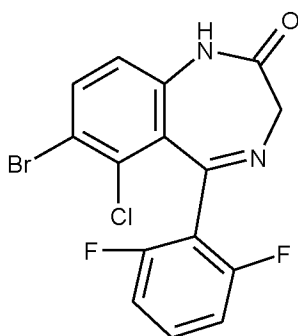
5 Якщо препаративні приклади є одержаними у вигляді суміші енантіомерів, чисті енантіомери можна одержати методами, описаними в цьому документі, або методами, відомими фахівцям у цій галузі техніки, такими як наприклад хіральна хроматографія або кристалізація.

Приклади

Структурний елемент А

7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

10



а) 5-хлор-2-метил-3,1-бензоксазин-4-он

15 Розчин 2-аміно-6-хлорбензойної кислоти (250 г, 1,46 моль) в оцтовому ангідриді (1250 мл) перемішували за 140 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий неочищений залишок суспендували в етилацетаті (1000 мл), перемішували протягом 30 хв., фільтрували та сушили у вакуумі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (238 г, 84 %) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ: 7,80 (app t, J=8.0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H).

20 б) N-[3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]ацетамід

До розчину 5-хлор-2-метил-3,1-бензоксазин-4-ону (100 г, 511,2 ммоль) і 2-бром-1,3-дифторбензолу (118,4 г, 613,5 ммоль) у тетрагідрофурані (1000 мл) додавали по краплях i-PrMgCl·LiCl (1,3 м, 500 мл, 650 ммоль) за -70 °С в атмосфері азоту. Суміші давали нагрітисся до кімнатної температури протягом 1 год., гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (1500 мл) і екстрагували етилацетатом (2×1500 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (2000 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в етилацетаті (150 мл). Отриману суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 20 хв., фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (113 г, 71 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ: 9,85 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,16 (t, J=8,8 Гц, 2H), 1,85 (s, 3H).

в) (2-аміно-6-хлор-феніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон

35 До розчину N-[3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]ацетаміду (113 г, 364,9 ммоль) в етанолі (250 мл) додавали водний розчин хлористоводневої кислоти (12 м, 200 мл). Реакційну суміш перемішували за 100 °С протягом 1 год., потім розбавляли етилацетатом (1100 мл). Органічну фазу промивали водою (1100 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1100 мл) і сольовим розчином (1100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. До неочищеного продукту додавали петролейний етер (120 мл) і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 20 хв. Тверду речовину фільтрували та сушили, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (88 г, 90%) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ: 7,62-7,56 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,58 (d, J=7,6 Гц, 1H).

г) (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон

45 До розчину (2-аміно-6-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанону (88,0 г, 328,8 ммоль) у дихлорметані (225 мл) і N,N-диметилформаміді (225 мл) додавали 1-бромпіролідін-2,5-діон

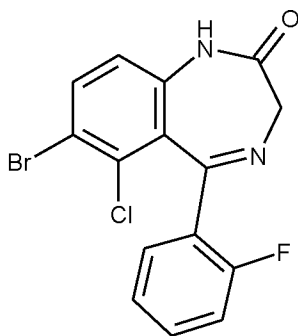
(64,4 г, 362 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 30 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли дихлорметаном (600 мл) і промивали водою (500 мл) і сольовим розчином (4 × 500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією (діоксид кремнію, петролейний етер/етилацетат, від 1:0 до 2:1). Тверду речовину суспендували в петролейному етері (200 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 20 хв. Суспензію фільтрували і тверду речовину сушили у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (96,0 г, 84 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 345,9 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 347,8 ([⁸¹Br, ³⁵Cl або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

д) 7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

До розчину (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанону (25,0 г, 72,1 ммоль) у піридині (625 мл) додавали гідрохлорид етил-2-аміноацетату (70,5 г, 505 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 135 °С протягом 36 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для видалення піридину. Залишок розбавляли етилацетатом (2000 мл) і промивали НСІ (1,0 м, 3 × 1500 мл), водою (2000 мл) і сольовим розчином (2 × 1000 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, петролейний етер/етилацетат від 10:1 до 2:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (10,1 г, 12 %) у вигляді майже білої твердої речовини. МС: 385,0 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

Структурний елемент В

7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



а) N-[3-хлор-2-(2-фторбензоїл)феніл]ацетамід

До розчину 5-хлор-2-метил-3,1-бензоксазин-4-ону (20,0 г, 102,3 ммоль) і 1-бром-2-фторбензолу (17,9 г, 102,3 ммоль) у тетрагідрофурані (600 мл) за -70 °С додавали по краплях n-BuLi в тетрагідрофурані (2,5 м, 49 мл, 123 ммоль). Реакційну суміш перемішували за -60 °С протягом 1 год., потім гасили водним розчином хлориду амонію (200 мл). Водний шар екстрагували тетрагідрофураном (2 × 250 мл) і етилацетатом (2 × 250 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 3:1) давало зазначену в заголовку сполуку (21 г, 70%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 292,3 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) (2-аміно-6-хлорфеніл)-(2-фторфеніл)метанон

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу А в, N-[3-хлор-2-(2-фторбензоїл)феніл]ацетамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (10 г, 58%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 250,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

в) (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2-фторфеніл)метанон

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу А г, (2-аміно-6-хлорфеніл)-(2-фторфеніл)метанон перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (32,4 г, 70%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 327,9 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 330,0 ([⁸¹Br, ³⁵Cl or ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

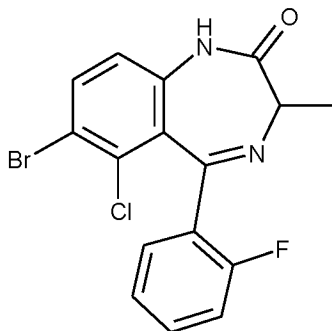
г) 7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

До розчину (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2-фторфеніл)метанону (35,0 г, 98,3 ммоль) у піридині (210 мл) додавали гідрохлорид етил-2-аміноацетату (96,0 г, 688 ммоль) за 90 °С. Реакційну суміш перемішували за 110 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і більшу частину піридину видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом (1250 мл). Органічну фазу промивали водним розчином НСІ (1,0 м, 1250 мл), водою (500 мл) і сольовим розчином (1000 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією

(діоксид кремнію, петролейний етер/етилацетат 1:0, 25:1, 1:1). Продукт розчиняли в етилацетаті (15 мл). Петролейний етер (45 мл) додавали по краплях, щоб отримати білу суспензію. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (30,4 г, 39 %) у вигляді майже білої твердої речовини. МС: 367,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), 368,9 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), ІЕР поз.

Структурний елемент G

(рац)-7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



а) (рац)-трет-бутил-N-[2-[4-бром-3-хлор-2-(2-фторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

До розчину (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2-фторфеніл)метанону (2,0 г, 6,09 ммоль) і 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (1,73 г, 9,13 ммоль) в піридині (20 мл) повільно додавали фосфорилхлорид (1,22 г, 7,98 ммоль) за -5°C . Реакційну суміш перемішували за -5°C протягом 1 год., а потім повільно виливали у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат 5:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (2,95 г, 97 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 399,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2+\text{H}^+\}$), 401,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2+\text{H}^+\}$), ІЕР поз.

б) (рац)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2-фторбензоїл)феніл]пропанамід

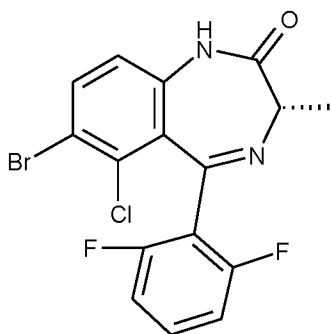
До розчину (рац)-трет-бутил-N-[2-[4-бром-3-хлор-2-(2-фторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамату (2,9 г, 5,8 ммоль) у дихлорметані (14,5 мл) повільно додавали хлористоводневу кислоту (4,0 м у діоксані, 14,5 мл, 58,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 25°C протягом 2 год. Повільно додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до $\text{pH} > 8$, потім суміш екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (2,2 г, 92 %) у вигляді жовтого масла. МС: 399,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), 401,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), ІЕР поз.

в) (рац)-7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

До розчину (рац)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2-фторбензоїл)феніл]пропанаміду (2,2 г, 5,5 ммоль) в етанолі (20 мл) додавали оцтову кислоту (4 мл). Реакційну суміш перемішували за 80°C протягом 16 год., потім концентрували у вакуумі. Утворені кристали фільтрували, очищали розтиранням з етилацетатом (15 мл), потім збирали фільтруванням і сушили у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,6 г, 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 381,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), 383,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), ІЕР поз.

Структурний елемент L

(3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



а) трет-бутил-N-[(1S)-2-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-3-бром-2-хлор-феніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон з використанням (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти було перетворено у зазначену в заголовку сполуку (1,50 г, 98%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 418,7 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ or } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\} \text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2+\text{H}^+\}$), 540,7 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\} \text{M}+\text{Na}^+\}$), ІЕР поз.

б) (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]пропанамід

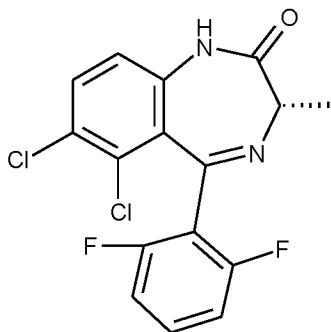
За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (1,1 г, 94%), яку одержували у вигляді жовтого масла, яке використовували як таке на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

в) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

До розчину (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]пропанаміду (960 мг, 2,30 ммоль) у толуолі (9,19 мл) додавали діоксид кремнію (138 мг, 2,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 15 год., потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат 3:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (920 мг, 95%) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 399,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}^+\}$), 401,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}^+\}$), ІЕР поз.

Структурний елемент М

(3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



а) трет-бутил-N-[(1S)-2-[3,4-дихлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-2,3-дихлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон за допомогою (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти було перетворено на зазначену в заголовку сполуку (5,0 г, 64%), яку одержували у вигляді жовтої піни. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

б) (2S)-2-аміно-N-[3,4-бром-дихлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]пропанамід

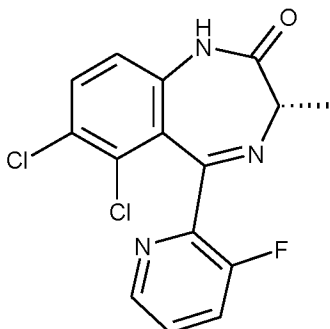
За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[3,4-дихлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (3,6 г, 91%), яку одержували у вигляді жовтого масла. МС: 373,0 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}^+\}$), ІЕР поз.

в) (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[3,4-дихлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]пропанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (3,20 г, 93%), яку одержували у вигляді жовтої піни. МС: 355,0 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

Структурний елемент O

5 (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



а) трет-бутил-N-[(1S)-2-[3,4-дихлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

10 За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, N-[3,4-дихлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)феніл]ацетамід за допомогою (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти було перетворено на зазначену в заголовку сполуку (8,6 г, 67%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 456,0 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

15 б) (2S)-2-аміно-N-[3,4-дихлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)феніл]пропанамід

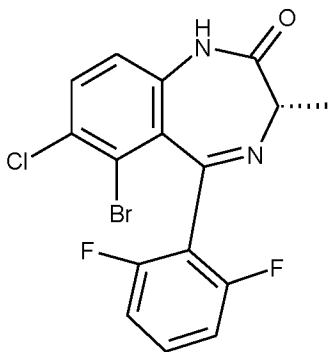
За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[3,4-дихлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (6,6 г, 100%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 356,0 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

20 в) (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[3,4-дихлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)феніл]пропанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (5,5 г, 88%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 338,0 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

25 Структурний елемент Q

(3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



30 а) N-[3-бром-4-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]ацетамід

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу A г, N-(3-бром-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл)ацетамід з використанням 1-хлорпіролідін-2,5-діону перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (10,1 г, 70%), яку одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 388,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), 390,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

35 б) (6-аміно-2-бром-3-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу A в, N-[3-бром-4-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]ацетамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (8,2 г, 92%),

яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 346,0 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 348,0 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

в) трет-бутил-N-[(1S)-2-[3-бром-4-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

5 За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-2-бром-3-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон з використанням (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти було перетворено у зазначену в заголовку сполуку (8,64 г, 69%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 515,2 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 517,1 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР нег.

10 г) (2S)-2-аміно-N-[3-бром-4-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]пропанамід

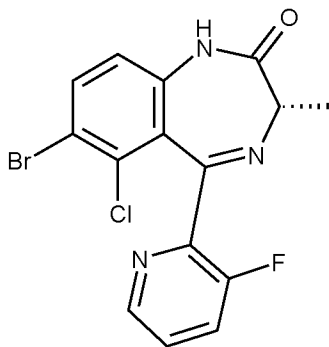
За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[3-бром-4-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (6,27 г, 90%), яку одержували у вигляді світло-коричневого масла. МС: 417,1 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 419,0 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

15 д) (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[3-бром-4-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]пропанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (3,98 г, 68%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 399,1 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 401,0 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

20 Структурний елемент R

(3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



25 а) трет-бутил-N-[(1S)-2-[4-бром-3-хлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(3-фтор-2-піридил)метанон з використанням (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти було перетворено у зазначену в заголовку сполуку (1,4 г, 97%), яку одержували у вигляді жовтої піни. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

б) (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)феніл]пропанамід

30 За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[4-бром-3-хлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)аніліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (1,1 г, 98%), яку одержували у вигляді жовтого масла. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

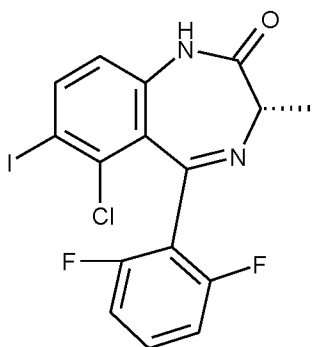
в) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

40 За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(3-фторпіридин-2-карбоніл)феніл]пропанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (430 мг, 40%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 381,9 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 383,9 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Структурний елемент S

(3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

45



а) трет-бутил-N-[(1S)-2-[3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)-4-йоданіліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-2-хлор-3-йодфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон з використанням (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти було перетворено у зазначену в заголовку сполуку (5,8 г, 81%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 465,0 ($[M-C_4H_8-CO_2+H]^+$), 509,0 ($[M-C_4H_8+H]^+$), ІЕР поз.

б) (2S)-2-аміно-N-[3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)-4-йодфеніл]пропанамід

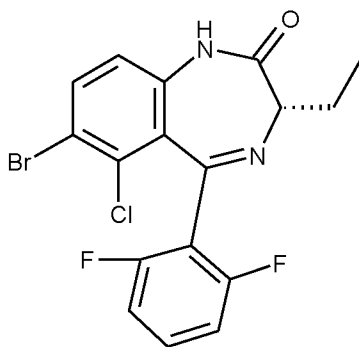
За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)-4-йоданіліно]-1-метил-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (4,7 г, 99%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

в) (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)-4-йодфеніл]пропанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (3,8 г, 94%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 446,8 ($[M+H]^+$), ІЕР поз.

Структурний елемент Т

(3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он



а) трет-бутил-N-[(1S)-1-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]карбамоїл]пропіл]карбамат

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон з використанням (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти було перетворено у зазначену в заголовку сполуку (1,08 г, 68%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 433,1 ($[^{81}Br, ^{35}Cl \text{ або } ^{79}Br, ^{37}Cl]M-C_4H_8-CO_2+H]^+$), 477,1 ($[^{81}Br, ^{35}Cl \text{ або } ^{79}Br, ^{37}Cl]M-C_4H_8+H]^+$), ІЕР поз.

б) (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]бутанамід

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-1-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]карбамоїл]пропіл]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (730 мг, 90%), яку одержували у вигляді жовтого масла. МС: 433,0 ($[^{81}Br, ^{35}Cl \text{ або } ^{79}Br, ^{37}Cl]M+H]^+$), ІЕР поз.

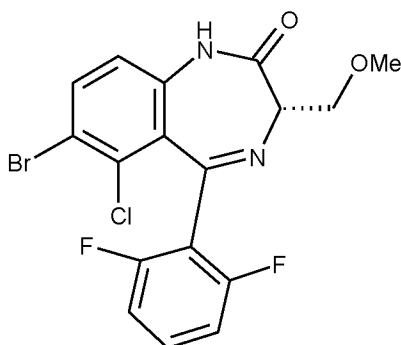
в) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]бутанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку

(650 мг, 97%), яку одержували у вигляді світло-коричневої піни. МС: 414,9 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

Структурний елемент U

5 он
(3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-



10 а) трет-бутил-N-[(1S)-2-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-(метоксиметил)-2-оксоетил]карбамат

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G а, (6-аміно-3-бром-2-хлорфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон з використанням (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанової кислоти було перетворено у зазначену в заголовку сполуку (4,3 г, 85%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

б) (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]-3-метоксипропанамід

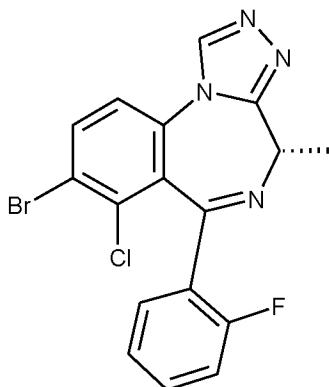
За аналогією з експериментом щодо структурного елементу G б, трет-бутил-N-[(1S)-2-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)аніліно]-1-(метоксиметил)-2-оксоетил]карбамат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (3,0 г, 96%), яку одержували у вигляді жовтого масла. МС: 447,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}\}^+$), 449,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

в) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу L в, (2S)-2-аміно-N-[4-бром-3-хлор-2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]-3-метоксипропанамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (1,9 г, 78%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик. МС: 429,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}\}^+$), 431,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\} \text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

Приклад 30

(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



а) (рац)-7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

35 До суспензії (рац)-7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону (структурний елемент G, 500 мг, 1,31 ммоль) в толуолі (8,33 мл) за кімнатної температури додавали реактив Ловессона (635 мг, 1,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 110 °C протягом 1 год. з подальшим концентруванням у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-

хроматографією на колонці (діоксид кремнію, 15-25 % етилацетат у гептані), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (820 мг, 91 %), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

б) (рац)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін
До розчину (рац)-7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіону (240 мг, 0,600 ммоль) в бутан-1-олі (3,2 мл) додавали формогідразид (108 мг, 1,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 120 °С протягом 16 год. Суміш розбавляли дихлорметаном (20 мл), промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (ТФК), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (250 мг, 100%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 404,8 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 406,7 ([⁸¹Br, ³⁵Cl або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

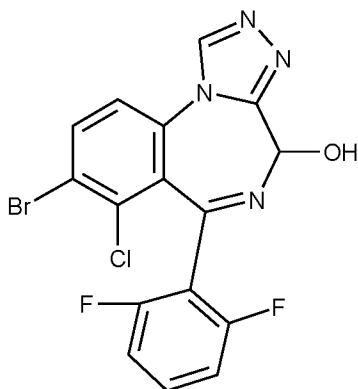
в) (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (рац)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (254 мг, 0,630 ммоль) очищали за допомогою НРХ (Chiralcel ОJ-3, 0,05% діетиламіну в метанолі, 5-40%), отримуючи:

(-)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (88,1 мг) у вигляді білої твердої речовини. МС: 404,8 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 406,8 ([⁸¹Br, ³⁵Cl або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

(+)-енантіочисту (R)-заголовну сполуку (80,4 мг) у вигляді білої твердої речовини. МС: 404,9 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 406,8 ([⁸¹Br, ³⁵Cl або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

Приклад 31

8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-ол



а) 7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

До суспензії 7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону (структурний елемент А, 6,7 г, 17,4 ммоль) у толуолі (167 мл) за кімнатної температури додавали реагент Лавессона (8,43 г, 20,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 120 °С протягом 1,5 год., потім розбавляли етилацетатом (400 мл). Органічний шар промивали водою (300 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на колонці (діоксид кремнію, 15-30% етилацетат у гептані), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (6,98 мг, 100%) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 400,8 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 402,9 ([⁸¹Br, ³⁵Cl або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

б) 8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, 7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою формогідразиду перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (2,4 г, 32%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 409,1 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H⁺), 411,1 ([⁸¹Br, ³⁵Cl або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

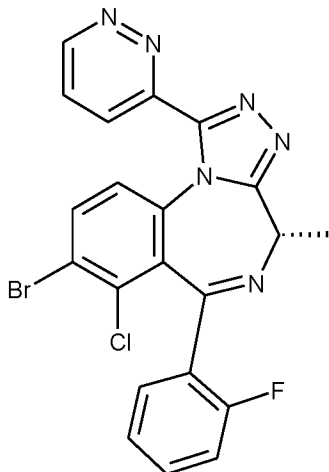
в) 8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-ол

До розчину біс(триметилсиліл)аміду натрію (1,0 м у тетрагідрофурані, 0,37 мл, 0,370 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали 8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (100,0 мг, 0,240 ммоль) за -65 °С. Суміш перемішували за -65 °С протягом 30 хв., потім додавали 2-(бензолсульфоніл)-3-фенілоксазиридин (97 мг, 0,370 ммоль). Реакційну суміш перемішували за -65 °С протягом 2 год., а потім гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 30 мл), фільтрували та концентрували у

вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Boston Prime C18, 0,1% трифтороцтова кислота у воді/ацетонітрилі), а потім хіральною ВЕРХ (Daicel Chiralcel OJ-H, метанол), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (30 мг, 29%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 424,9 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 426,8 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]$ або $^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

5 Приклад 32

(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



10

а) (рац)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (рац)-7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням піридазину-3-карбогідразиду перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (220 мг, 75%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 482,9 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 484,8 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]$ або $^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

15

б) (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

(рац)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (220 мг, 0,450 ммоль) очищали за допомогою НРХ (Chiralcel OJ-3, 0,05% діетиламіну в метанолі, 5-40%) з наступною ліофілізацією, що давало:

20

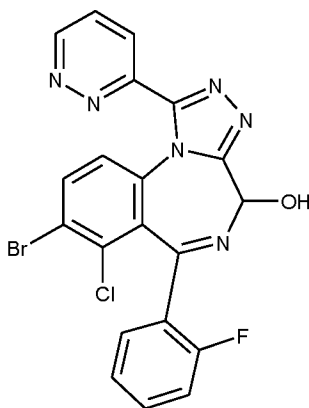
(-)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (64,3 мг) у вигляді білої твердої речовини. МС: 483,1 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 485,1 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]$ або $^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

(+)-енантіочисту (R)-заголовну сполуку (61,4 мг) у вигляді білої твердої речовини. МС: 483,1 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 485,1 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]$ або $^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

25

Приклад 35

8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-ол



30

а) 7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

За аналогією з експериментом прикладу 30 а, 7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (390 мг, 54%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

б) 8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, 7-бром-6-хлор-5-(2-фторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-іон за допомогою піридазин-3-карбогідрозиду перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (294 мг, 73%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 469,1 ($[[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 471,1 ($[[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

в) [8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]ацетат

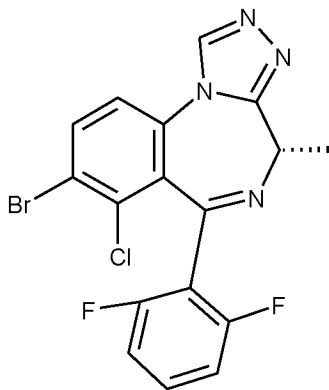
До розчину 8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну (100 мг, 0,21 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл) додавали йод (27 мг, 0,11 ммоль), ацетат калію (42 мг, 0,43 ммоль) і персульфат калію (58 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 12 год., а потім гасили додаванням насиченого водного розчину Na_2SO_3 (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл). Органічний шар промивали водою (10 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан/метанол від 100:1 до 80:1), з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (55 мг, 49%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 526,9 ($[[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 528,9 ($[[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

г) 8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-ол

До розчину [8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]ацетату (55 мг, 0,10 ммоль) в етанолі (2,75 мл) додавали карбонат натрію (22 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год., потім фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ТШХ (дихлорметан/метанол), а потім препаративною ВЕРХ (Shim-pack C18, 0,225% трифтороцтової кислоти у воді/ацетонітрилі) і ліофілізували з отриманням зазначеної у заголовку сполуки (13,1 мг, 26%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 485,0 ($[[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 487,0 ($[[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

Приклад 51

(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



35

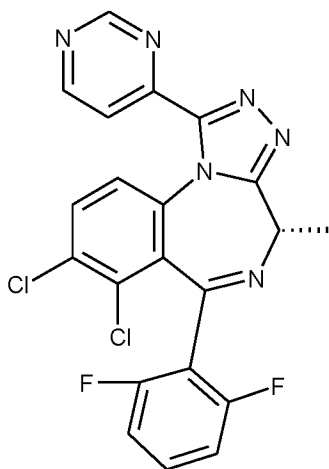
а) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-іон

За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент L) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (410 мг, 96%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 415,1 ($[[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 417,0 ($[[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

б) (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-іон за допомогою формогідрозиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (66 мг, 43%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 423,0 ($[[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 425,1 ($[[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

Приклад 52
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



5

а) (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

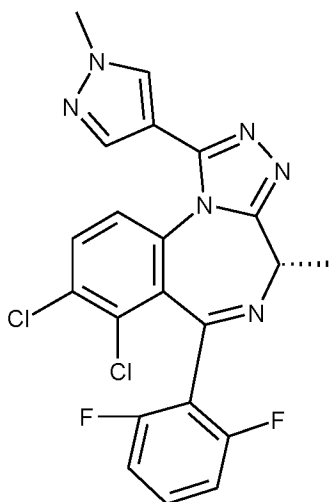
За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент М) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (4,2 г, 90%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

б) (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням піримідин-4-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (71,6 мг, 31%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 456,9 ([³⁵Cl, ³⁵Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

Приклад 53

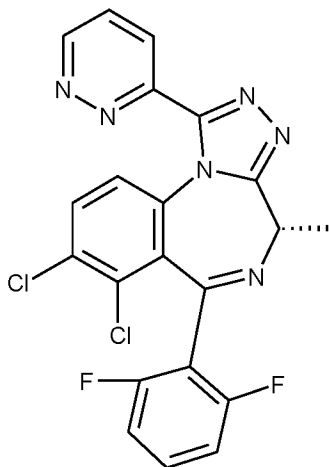
(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 1-метилпіразол-4-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (60,8 мг, 29%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 459,1 ([³⁵Cl, ³⁵Cl]M+H⁺), ІЕР поз.

Приклад 56

(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



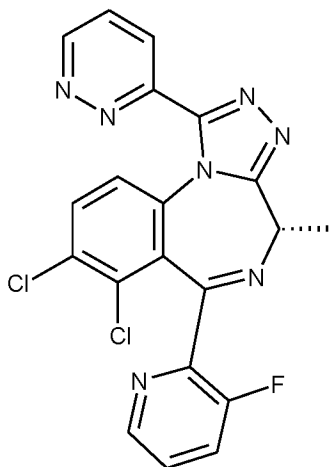
5

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням піридазин-3-карбогідрозиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (80,0 мг, 21%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 457,0 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

10

Приклад 63

(4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



15

а) (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент О) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (2,56 г, 67%), яку одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 354,0 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

20

б) (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін

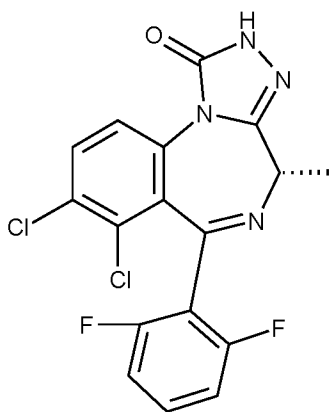
За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (8,8 мг, 2%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 440,1 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

25

Приклад 64

(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін-1-он

30



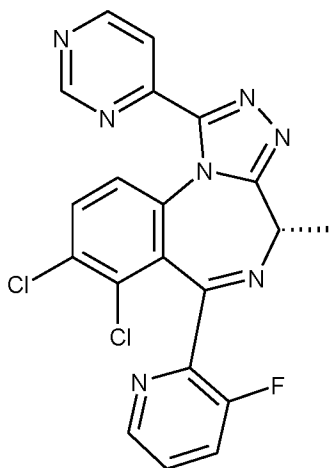
а) (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідрозон
 До розчину (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-
 5 тіону (400 мг, 1,08 ммоль) в тетрагідрофурани (8,7 мл) додавали за кімнатної температури
 моногідрат гідрозину (109 мг, 104 мкл, 2,15 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної
 температури протягом 2 год. в атмосфері аргону. Суспензію концентрували у вакуумі,
 отримуючи світло-жовту тверду речовину, яку обробляли метил-трет-бутиловим етером (2 мл) і
 розбавляли пентаном (4 мл). Суміш знімали з одержанням суспензії, яку перемішували
 10 протягом 10 хв. Тверду речовину відфільтровували, промивали пентаном (2x3 мл) і сушили у
 високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (300 мг, 75%), яку одержували у
 вигляді жовтої твердої речовини. МС: 369,1 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

б) (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а][1,4]бензодіазепін-1-он

До розчину (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону
 15 гідрозону (250 мг, 0,68 ммоль) у тетрагідрофурани (6 мл) додавали за кімнатної температури
 1,1'-карбонілдіімідазол (132 мг, 0,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом
 5 год., потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою HPX (Chiralcel OJ-3,
 0,05% діетиламіну в метанолі, від 5 до 40 %), отримуючи (-)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку
 20 (141,2 мг, 53%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 395,1 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}[\text{M}+\text{H}]^+$),
 ІЕР поз.

Приклад 66

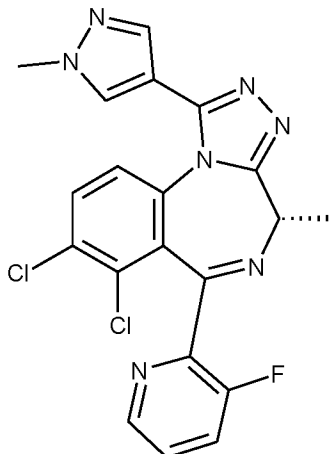
(4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-
 1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням піримідин-4-карбогідрозиду
 30 перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (17 мг, 3%),
 яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 440,1 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Приклад 67

(4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



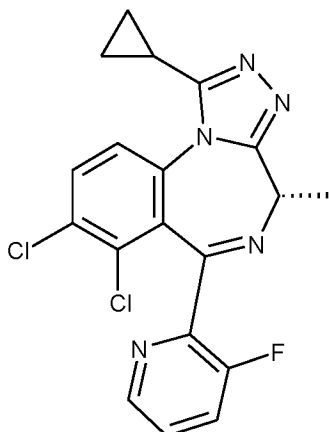
5

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 1-метилпіразол-4-карбогідрозиду перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (86 мг, 46%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 442,2 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

10

Приклад 68

(4S)-7,8-дихлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



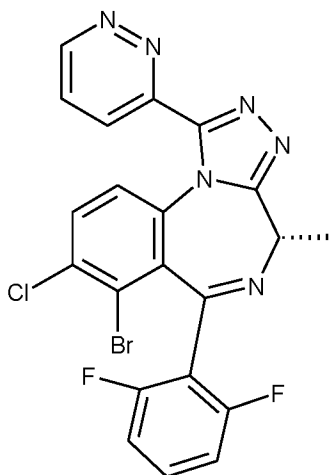
15

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою циклопропанкарбогідрозиду перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (123 мг, 21%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 402,1 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

20

Приклад 73

(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(піридазин-3-іл)-4Н-бензо[*f*][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]діазепін



а) (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

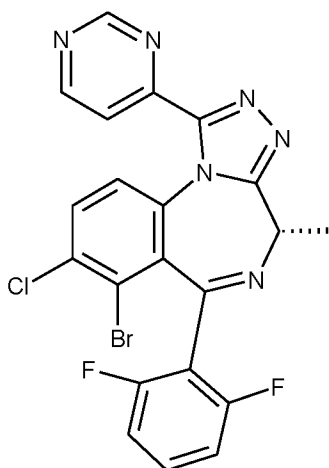
За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент Q) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (2,72 г, 77%), яку одержували у вигляді жовтого порошку. МС: 415,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 417,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

б) (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням піридазин-3-карбогідрозиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (24 мг, 20%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 501,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 503,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

Приклад 74

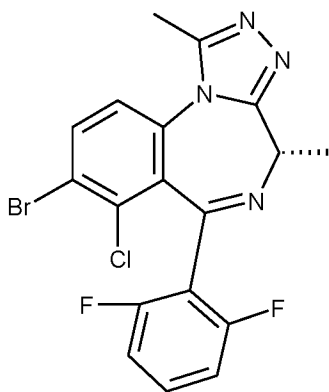
(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням піримідин-4-карбогідрозиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (13 мг, 11%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 501,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 503,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

Приклад 75

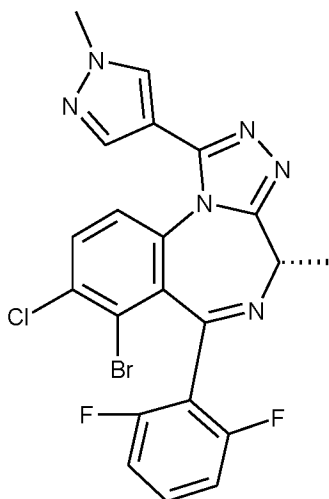
(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою ацетогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (36 мг, 23%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 437,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), 439,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), ІЕР поз.

Приклад 76

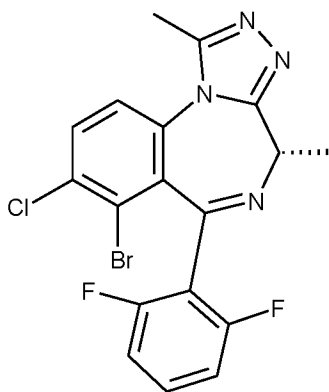
(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 1-метилпіразол-4-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (13 мг, 11%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 503,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), 505,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), ІЕР поз.

Приклад 80

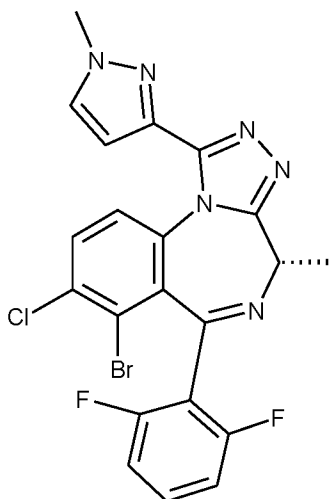
(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою ацетогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (13 мг, 11%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 436,9 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 438,9 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]$ або $[^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Приклад 81

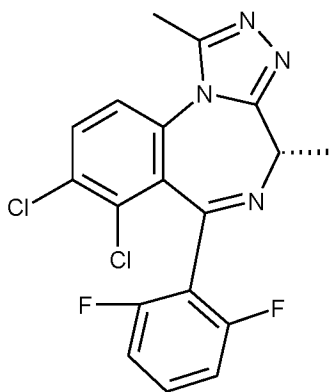
(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-3-іл)-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 1-метилпіразол-3-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (38 мг, 26%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 503,0 ($[^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 505,1 ($[^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}]$ або $[^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Приклад 82

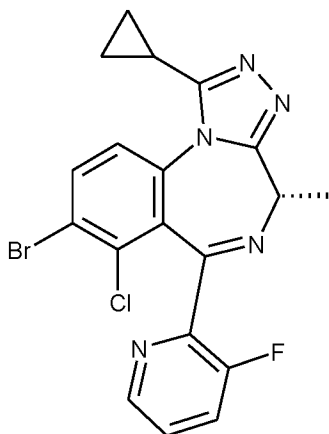
(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням ацетогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (62,3 мг, 19%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 393,0 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

Приклад 83

(4S)-8-бром-7-хлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



а) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

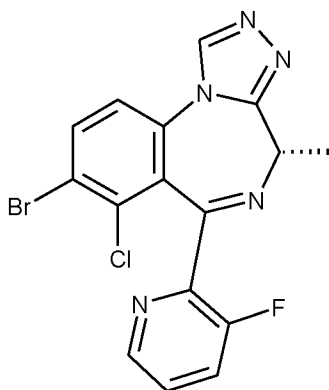
За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент R) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (720 мг, 46%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 398,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), 400,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

б) (4S)-8-бром-7-хлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою циклопропанкарбонітриду перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (38 мг, 11%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 446,1 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), 448,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

Приклад 84

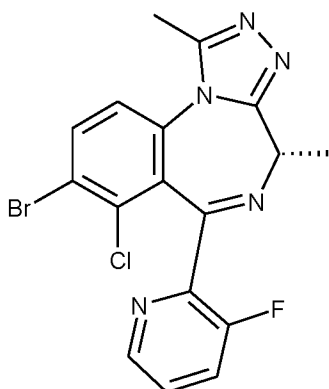
(4S)-8-бром-7-хлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою формогідразиду перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (38 мг, 12%), яку одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 406,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), 408,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), ІЕР поз.

Приклад 85

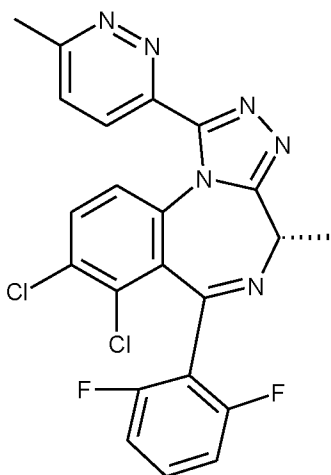
(4S)-8-бром-7-хлор-6-(3-фтор-2-піридил)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(3-фтор-2-піридил)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою ацетогідразиду перетворювали після хірального очищення в (+)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (31 мг, 8%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 420,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), 422,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), ІЕР поз.

Приклад 86

(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



а) 6-метилпіридазин-3-карбогідразид

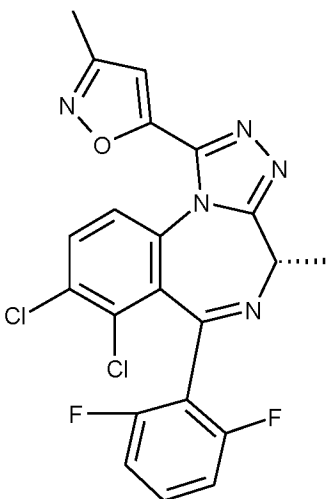
Розчин етил-6-метилпіридазин-3-карбоксилату (3,71 г, 22,3 ммоль) у метанолі (40 мл) нагрівали до 60 °С. Через 10 хв. обережно додавали гідрозинмоногідрат (1,62 мл, 33,5 ммоль) і реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури. Після додавання діетилового етеру (60 мл) реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Через 2 години отриману суспензію фільтрували через спечену воронку. Зібрану тверду речовину промивали діетиловим етером і сушили під високим вакуумом, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (1,4 г, 41%), яку одержували у вигляді майже білого порошку. МС: 153,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 6-метилпіридазин-3-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (52,6 мг, 44%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 471,1 ([³⁵Cl, ³⁵Cl]M+H)⁺, ІЕР поз.

Приклад 87

5-[(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]-3-метилізоксазол



а) 3-метил-1,2-дидегідроізоксазол-5-карбогідразид

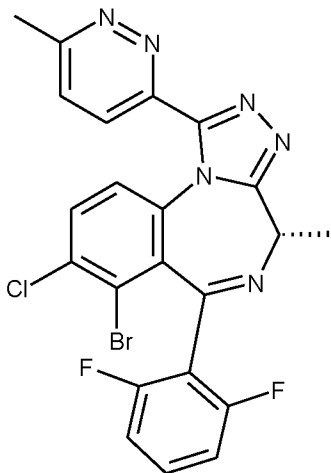
За аналогією з експериментом прикладу 86 а, метил-3-метил-1,2-дидегідроізоксазол-5-карбоксилат перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (800 мг, 74%), яку отримували у вигляді білої твердої речовини. МС: 142,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) 5-[(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]-3-метилізоксазол

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 3-метил-1,2-дидегідроізоксазол-5-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (54,1 мг, 31%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 460,1 ($\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

Приклад 88

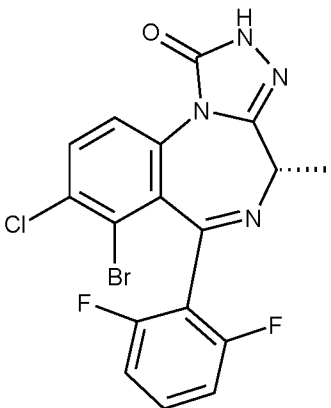
(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 6-метилпіридазин-3-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (30 мг, 24%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 515,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), 517,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

Приклад 89

(4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-он



а) (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідразон

За аналогією з експериментом прикладу 64 а, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (40 мг, 20%), яку одержували у вигляді порошку. МС: 413,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), 415,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl} \text{ або } ^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

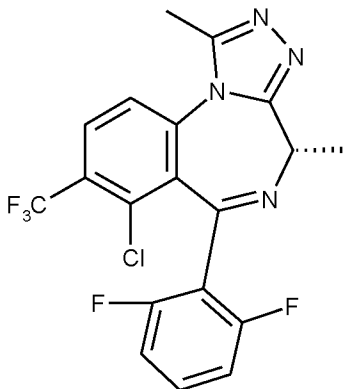
б) (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-он

За аналогією з експериментом прикладу 64 б, (3S)-6-бром-7-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідразон перетворювали після хірального очищення в

(–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (12 мг, 28%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 439,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$, 441,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{)}^+$), ІЕР поз.

Приклад 92

5 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну



10 а) (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

Розчин (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-йодо-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону (структурний елемент S, 500 мг, 1,12 ммоль), йодмідь (426 мг, 2,24 ммоль), гексаметилфосфорамід (2,5 мл, 1,12 ммоль) і метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонілацетат (645 мг, 3,36 ммоль) у N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували за 70 °С протягом 16 год. Додавали метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонілацетат (430 мг, 2,24 ммоль) і йодмідь (213 мг, 1,12 ммоль) і реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом додаткових 4 год. Суміш розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (80 мл) і органічний шар фільтрували через спечену воронку. Фільтрат промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, петролейний етер/етилацетат, від 20:1 до 1:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (550 мг, 127%), яку одержували у вигляді темно-червоного масла. МС: 389,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

20 б) (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

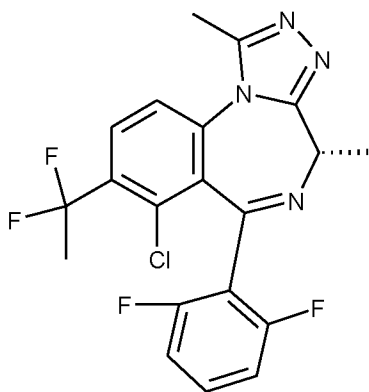
25 За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (400 мг, 77%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 405,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

30 в) (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою ацетогідразиду перетворювали після хірального очищення на (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (63,5 мг, 32%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 427,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

35 Приклад 93

(4S)-7-хлор-8-(1,1-дифторетил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



а) (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-(1-етоксивініл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

5 До суспензії (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (приклад 75, 210,0 мг, 0,480 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олово (346,57 мг, 0,960 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2,1 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (56,42 мг, 0,050 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 80 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли дихлорметаном (2 × 20 мл), промивали водою (20 мл) і

10 сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, петролейний етер/етилацетат 10:1, дихлорметан/метанол 80:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (300 мг, 98 %), яку одержували у вигляді безбарвного масла. МС: 429,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) 1-[(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-8-іл]етанол

15 До розчину (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-(1-етоксивініл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну (280 мг, 0,650 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) додавали водний розчин хлористоводневої кислоти (2,0 м, 1,62 мл, 3,23 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 год., а потім розбавляли дихлорметаном (100 мл).

20 Органічний шар промивали водою (3 × 10 мл), водним розчином бікарбонату натрію (3 × 50 мл) і сольовим розчином (50 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Boston Prime C18, 0,1% трифтороцтова кислота у воді/ацетонітрилі) і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (220 мг, 84%), яку одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 401,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

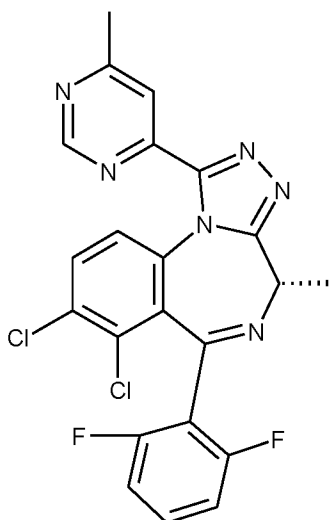
в) (4S)-7-хлор-8-(1,1-дифторетил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

25 До розчину 1-[(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-8-іл]етанол (100 мг, 0,250 ммоль) у дихлоретані (2 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (120,6 мг, 0,750 ммоль) за 0 °С. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 год., а потім виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали

30 сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Phenomenex Synergi C18, 0,1% трифтороцтової кислоти у воді/ацетонітрилі), отримуючи (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (20,1 мг, 18%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 423,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 94

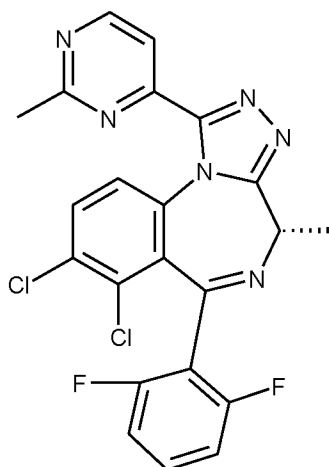
(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіримідин-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 6-метилпіримідин-4-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення на (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (70,0 мг, 35%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 471,2 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Приклад 95

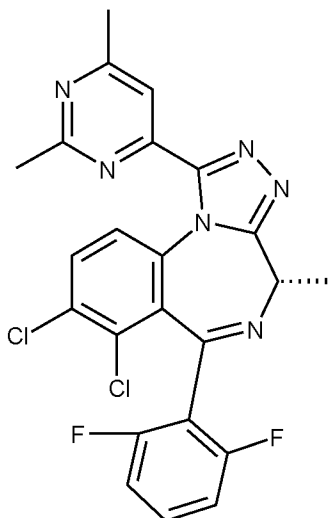
(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(2-метилпіримідин-4-іл)-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 2-метилпіримідин-4-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення на (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (12,0 мг, 20%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 471,2 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Приклад 96

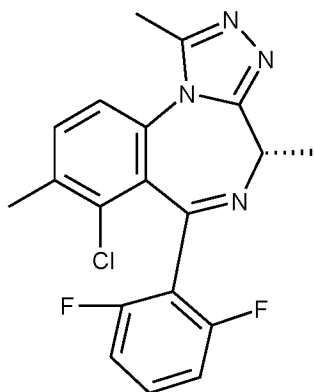
(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-4-метил-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



5 За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6,7-дихлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон з використанням 2,6-диметилпіримідин-4-карбогідразиду перетворювали після хірального очищення на (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (66,8 мг, 44%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 485,1 ($[^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), ІЕР поз.

Приклад 97

(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4,8-триметил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



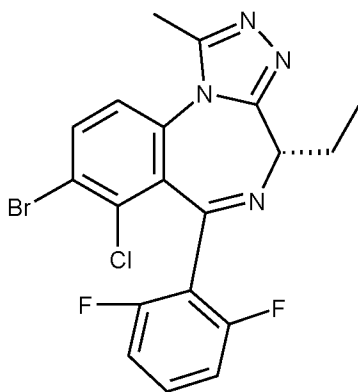
10

Суміш (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін (300 мг, 0,690 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (79,2 мг, 0,070 ммоль), триметилалюміній (2,0 м у толуолі, 0,51 мл, 1,03 ммоль) у N,N-диметилформаміді (6 мл) нагрівали до 70°C. Через 16 год. суміш розбавляли дихлорметаном (30 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Boston Prime, 0,1% трифтороцтова кислота у воді/ацетонітрилі) і ліофілізували з отриманням (–)-енантіочистої (S)-заголовної сполуки (27,3 мг, 58 %), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 373,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), ІЕР поз.

20

Приклад 98

(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-етил-1-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



а) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент Т) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (600 мг, 92%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 429,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 431,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

б) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідрозон

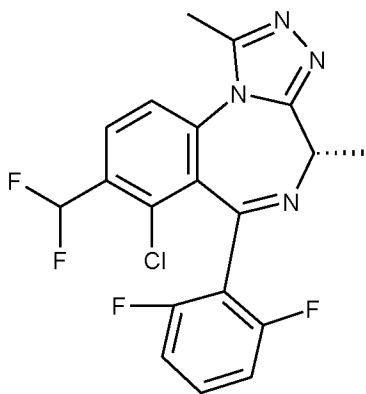
Розчин (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіону (500 мг, 1,16 ммоль) і гідрату гідазину (117 мг, 2,33 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) охолоджували до 15 °С і перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (450 мг, 90%) у вигляді світло-зеленої піни. МС: 427,2 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 429,3 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

в) (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-етил-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

Розчин (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-етил-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідрозону (450 мг, 1,05 ммоль) і триетилортоацетату (854 мг, 5,26 ммоль) у толуолі (5 мл) нагрівали до 120 °С. Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали безпосередньо колонковою флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол 20:1) з подальшим хіральним очищенням, отримуючи (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (400 мг, 82%) у вигляді світло-жовтої піни. МС: 451,0 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 453,0 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), ІЕР поз.

Приклад 99

(4S)-7-хлор-8-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



а) (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-вініл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

До розчину (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну (3,0 г, 6,85 ммоль) в етанолі (70 мл) додавали вінілтрифторборат калію (1,85 г, 1,37 ммоль), триетиламін (2,08 г, 20,56 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,5 г, 0,690 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С. Через 16 год. додавали воду (100 мл) і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2

× 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат/етанол від 20:3:1 до 8:3:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (2,8 г, 88 %), яку одержували у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 385,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін-8-карбальдегід

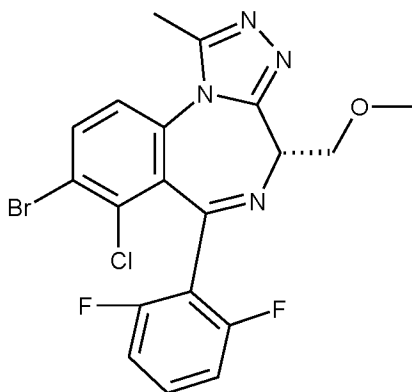
До розчину (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-вініл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепіну (2,8 г, 7,28 ммоль) в ацетоні (56 мл) і воді (14 мл) додавали тетроксид осмію (184,99 мг, 0,730 ммоль). Після 10 хв. перемішування за кімнатної температури додавали перйодат натрію (3,1 г, 14,5 ммоль) і суміш перемішували ще 1 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою (10 мл) і етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан/метанол від 200:1 до 60:1), з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (1,8 г, 47%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 387,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

в) (4S)-7-хлор-8-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін

До розчину (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін-8-карбальдегіду (1,8 г, 4,65 ммоль) у дихлоретані (37,0 мл) додавали діетиламіносальфуртрифторид (2,25 г, 14,0 ммоль) за 0 °С. Після додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще протягом 2 год. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (10 мл), потім екстрагували дихлорметаном (2 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Boston Prime C18, 0,1% трифтороцтової кислоти у воді/ацетонітрилі) і ліофілізували з отриманням (–)-енантічистої (S)-заголовної сполуки (359 мг, 50%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 409,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 100

(4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін



а) (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

За аналогією з експериментом прикладу 30 а, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он (структурний елемент U) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 76%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 445,0 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H)⁺, 447,1 ([⁸¹Br, ³⁵Cl] або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H)⁺, ІЕР поз.

б) (3R)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідрозон

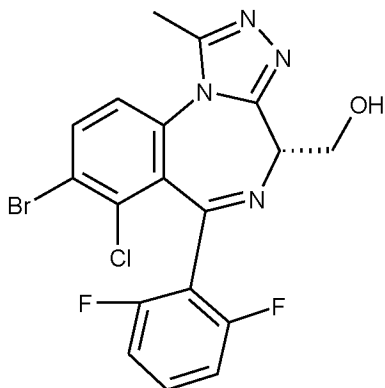
За аналогією з експериментом прикладу 98 б, (3S)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон перетворювали на вказану в заголовку сполуку (1,1 г, 96 %), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 443,1 ([⁷⁹Br, ³⁵Cl]M+H)⁺, 445,1 ([⁸¹Br, ³⁵Cl] або ⁷⁹Br, ³⁷Cl]M+H)⁺, ІЕР поз.

в) (4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 98 в, (3R)-7-бром-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-(метоксиметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідрозон перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (R)-заголовну сполуку (68 мг, 6%), яку отримували у вигляді білої твердої речовини. МС: 467,2 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), 469,1 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), ІЕР поз.

5 Приклад 101

[(4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанол

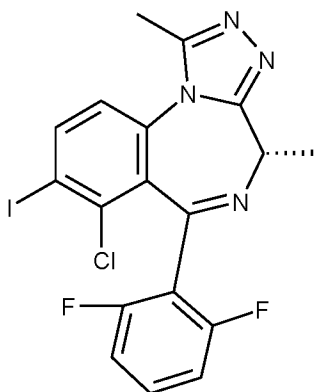


10

До перемішуваної суспензії (4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну (230,0 мг, 0,490 ммоль) і йодиду натрію (147,43 мг, 0,980 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали за -30 °С розчин триброміду бору (308,0 мг, 1,23 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще протягом 1 год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Luna, 0,1% трифтороцтова кислота у воді/ацетонітрилі), потім НРХ (Daicel Chiralpak AD-H, 0,1% аміаку в метанолі), отримуючи (–)-енантіочисту (R)-заголовну сполуку (71 мг, 47%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 453,2 ($\{^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), 455,2 ($\{^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}\}$ або $\{^{79}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\text{}$), ІЕР поз.

20 Приклад 102

(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-йод-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



25

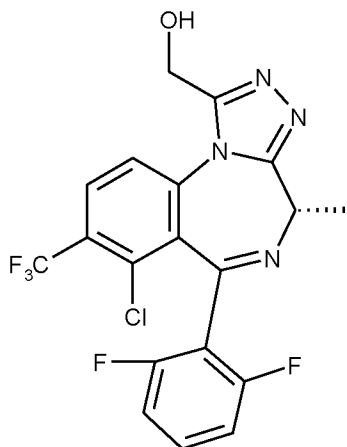
До суміші (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну (100 мг, 0,228 ммоль), рац-транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (35,3 мкл, 0,228 ммоль), йодиду натрію (342 мг, 2,28 ммоль) та йодиду міді (I) (21,8 мг, 114 мкмоль) додавали 1,4-діоксан (10 мл) в атмосфері аргону. Одержану суспензію нагрівали до 115 °С протягом 6 днів. Додавали додаткову кількість йодиду натрію (685 мг, 4,57 ммоль) і йодиду міді (I) (218 мг, 1,14 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще протягом 2 днів. Суміш розбавляли етилацетатом і органічний шар двічі промивали водним розчином аміаку, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію, метанол у дихлорметані 0-15%), а потім хіральною ВЕРХ (Chiracel OD; елюент: 20% (ацетат амонію 0,1 моль в етанолі) у

35

гептані), отримуючи (–) -енантіочисту (S)-заголовну сполуку (41,2 мг, 37%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 485,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 103

5 [(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]метанол



10 а) [(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]метокситриізопропілсилан

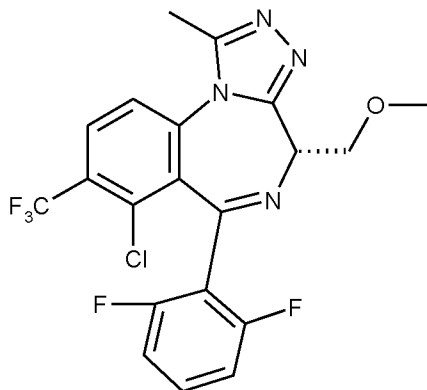
За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою 2-триізопропілсилілоксиацетогідразиду перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (300 мг, 33%), яку одержували у вигляді світло-жовтого масла. МС: 599,2 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

15 б) [(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]метанол

До розчину [(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]метокситриізопропілсилан (200,0 мг, 0,270 ммоль) у тетрагідрофурани (4 мл) повільно додавали ТБАФ (1,0 м у тетрагідрофурани, 0,81 мл, 0,810 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол від 50:1 до 20:1), потім препаративною ВЕРХ (UniSil 3-100 C18 Ultra, 0,225% трифтороцтової кислоти у воді/ацетонітрилі) і розподілом за допомогою НРХ (Daicel Chiralcel OJ, 0,1% аміаку в етанолі) з отриманням (–)-енантіочистої (S)-заголовної сполуки (13,6 мг, 10 %) у вигляді білої твердої речовини. МС: 443,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 105

(4R)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



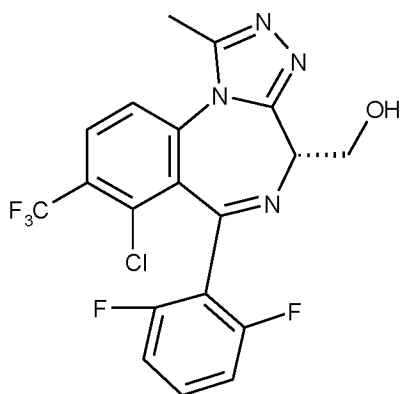
30

У висушений в печі флакон, обладнаний магнітною мішалкою та тефлоновою перегородкою, додавали (4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (10 мг, 21,4 мкмоль), карбонат натрію (9,06 мг, 85,5

мкмоль), $\text{CuBr}_2 \cdot 2\text{LiBr}$ (4,28 мкмоль), реагент Мес-Умемото (22 мг, 42,8 мкмоль), $\text{Ir}[\text{dFMeppy}]_2$ -
(4,4'- dCF_3bpy) PF_6 (56 мкг, 0,0535 мкмоль) і $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$ (8,5 мг, 32,1 мкмоль). Потім флакон
дегазували альтернативним вакуумуванням і заповненням азотом, потім додавали дегазований
ацетон (0,2 мл) шприцем. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16
год. під опроміненням синім світлодіодом (лампа Кесіля 40 Вт, 420 нм). Флакон відкривали і
реакційну суміш фільтрували безпосередньо через пробку з целіту. Осад на фільтрі промивали
етилацетатом (2, 0 мл) і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті
(20 мл) і промивали водою і сольовим розчином (3×15 мл), сушили над сульфатом натрію,
фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали за допомогою
препаративної ВЕРХ (Gemini NX5Y, 0,1% мурашина кислота у воді/ацетонітрилі), отримуючи (–)-
енантіочисту (R)-заголовну сполуку (3 мг, 30%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 457,2
([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 106

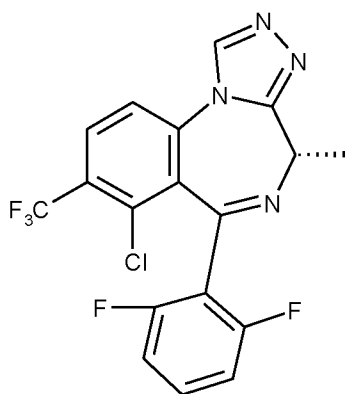
[(4R)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанол



За аналогією з експериментом прикладу 105, [(4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-
метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанол перетворювали на (–)-
енантіочисту (R)-заголовну сполуку (9 мг, 31%), яку одержували у вигляді білого ліофілізованого
порошку. МС: 443,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 107

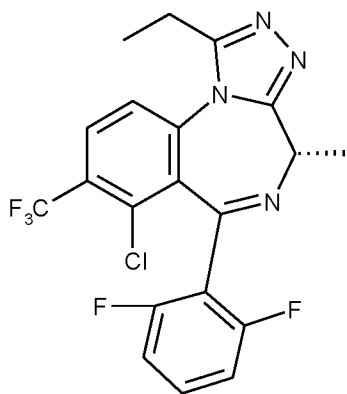
(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 105, (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-
метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін перетворювали на (–)-енантіочисту (S)-
заголовну сполуку (1 мг, 10%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 413,2
([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 108

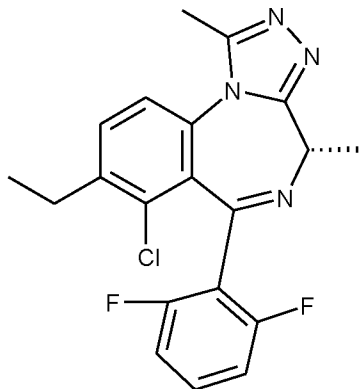
(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-етил-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом прикладу 30 б, (3S)-6-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою пропангідразиду перетворювали після хірального очищення в (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (16,4 мг, 13%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 444,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Приклад 109

(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-етил-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

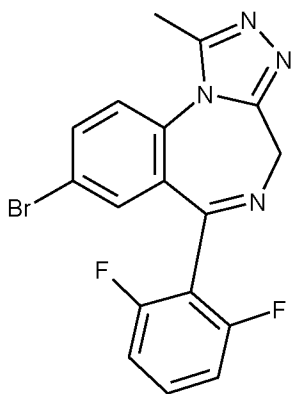


До розчину (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін (120 мг, 0,274 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II)·CH₂Cl₂ (4,5 мг, 5,5 мкмоль) у сухому тетрагідрофурані (1,2 мл) при 0 °С по краплях додавали діетилцинк (1,0 м у гептані, 0,823 мл, 0,823 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім нагрівали до 55 °С протягом 15 год. Реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ (Gemini NX, 0,1 % триетиламін у воді/метанолі), а потім хіральною ВЕРХ (Reprosil Chiral NR, 0,01 М ацетат амонію в етанолі, 30%), отримуючи (–)-енантіочисту (S)-заголовну сполуку (31,7 мг, 30%) у вигляді білого порошку. МС: 387,3 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

Еталонні сполуки

ЕС-А

8-бром-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



а) N-[2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]ацетамід

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу А б, 2-метил-3,1-бензоксазин-4-он (CAS № 525-76-8) перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (40 г, 80%), яку одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 276,2 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) (2-амінофеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу А в, N-[2-(2,6-дифторбензоїл)феніл]ацетамід перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (19,5 г, 75%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 234,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

в) (2-аміно-5-бромфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон

До розчину (2-амінофеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанону (5,00 г, 21,4 ммоль) у дихлорметані (50 мл) порціями додавали N-бромсукцинімід (4,02 г, 22,51 ммоль) за -15 °С. Реакційну суміш перемішували за -15 °С протягом 1 год. до повного використання вихідного матеріалу (як оцінювали аналізом РХМС). Суміш концентрували за зниженого тиску та одержаний залишок очищали препаративною ВЕРХ (Shim-pack C18, 0,225% трифтороцтової кислоти у воді/ацетонітрилі). Об'єднані фракції розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (2 × 100 мл), сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (4,44 г, 66%) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 311,9 ([⁷⁹Br]M+H)⁺, 314,0 ([⁸¹Br]M+H)⁺, ІЕР поз.

г) 7-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу А д, (2-аміно-5-бромфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (300 мг, 13 %), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 351,0 ([⁷⁹Br]M+H)⁺, 353,0 ([⁸¹Br]M+H)⁺, ІЕР поз.

д) 7-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

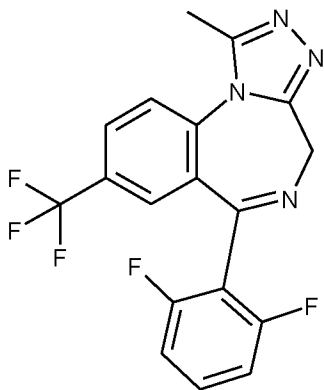
За аналогією з експериментом прикладу 30 а, 7-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (310 мг, 92%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували як таку на наступному кроці без подальшого визначення характеристик.

е) 8-бром-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 30 б, 7-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон за допомогою ацетогідразиду перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (5,1 г, 4%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 389,0 ([⁷⁹Br]M+H)⁺, 391,0 ([⁸¹Br]M+H)⁺, ІЕР поз.

ЕС-Б

6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



а) (2-аміно-5-йодфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон

До розчину (2-амінофеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанону (1,6 г, 6,86 ммоль) у ДМФА (15 мл) порціями додавали N-йодсукцинімід (1,62 г, 7,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 20 °С протягом 16 год., потім розбавляли етилацетатом (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл), потім об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (2×10 мл), сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат, від 10:1 до 5:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (2,0 г, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 360,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

б) 5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он

За аналогією з експериментом щодо структурного елементу А д, (2-аміно-5-йодфеніл)-(2,6-дифторфеніл)метанон перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (650 мг, 12%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 399,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

в) 5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон

За аналогією з експериментом прикладу 30 а, 5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (200 мг, 82%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 414,9 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

г) 5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідразон

За аналогією з експериментом прикладу 64 а, 5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-тіон перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (220 мг, 98%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 413,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

д) 6-(2,6-дифторфеніл)-8-йод-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

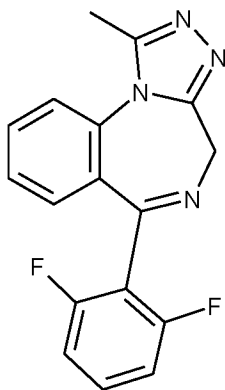
За аналогією з експериментом прикладу 98 в, 5-(2,6-дифторфеніл)-7-йод-1,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-ону гідразон перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (150 мг, 64%), яку одержували у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 437,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

е) 6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

За аналогією з експериментом прикладу 92 а, 6-(2,6-дифторфеніл)-8-йод-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (5 мг, 6%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 379,0 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

ЕС-В

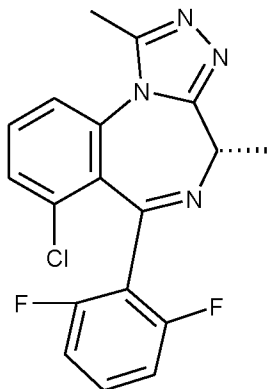
6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



До перемішаного розчину 8-бром-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну (30 мг, 0,08 ммоль) у метанолі (0,5 мл) додавали 10 мас.% Pd/C (2,5 мг, 2,4 ммоль) і отриману чорну суспензію очищали вакуумуванням, а потім знову заповнювали потоком водню (балон) тричі. Суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури в атмосфері водню, потім фільтрували через шар дикаліту. Осад на фільтрі промивали метанолом і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini-NX C18, 0,1% трифтороцтова кислота у воді/ацетонітрилі), а потім препаративною ТШХ (діоксид кремнію, дихлорметан/метанол, 20:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5 мг, 20%) у вигляді білої твердої речовини. МС: 276,2 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

ЕС-Г

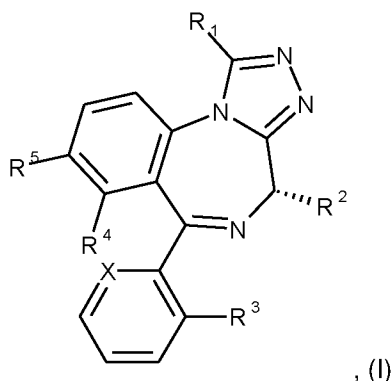
(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін



За аналогією з експериментом щодо еталонної сполуки ЕС-В, (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін перетворювали на зазначену в заголовку сполуку (2 мг, 15%), яку одержували у вигляді білої твердої речовини. МС: 359,1 ([M+H]⁺), ІЕР поз.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I):



де

R¹ є вибраним із:

i) H,

ii) C₁₋₆-алкілу,iii) C₁₋₆-алкокси,iv) C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілу,

v) гідрокси,

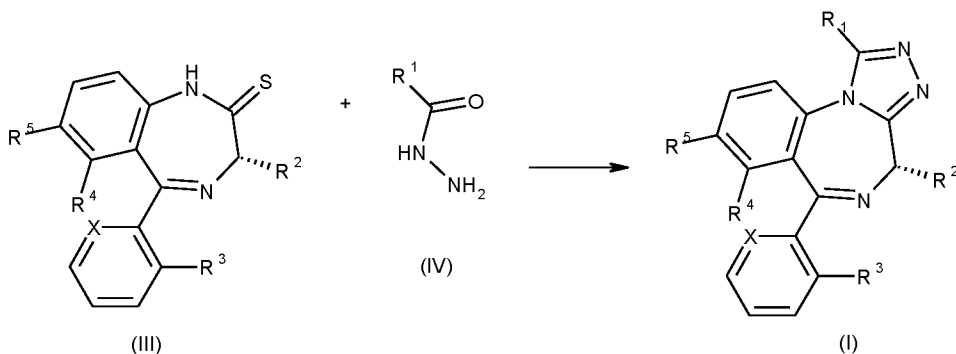
vi) гідроксі-C₁₋₆-алкілу,vii) C₃₋₈-циклоалкілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ та R⁹,viii) аміно-C₁₋₆-алкілу,ix) гетероарилу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ і R⁹, таx) гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ і R⁹;

- R^2 є вибраним із:
- i) C_{1-6} -алкілу,
 - ii) гідрокси,
 - iii) гідроксі- C_{1-6} -алкілу, та
- 5 iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу;
 R^3 є вибраним із:
- i) Cl, та
 - ii) F;
- 10 X є вибраним із:
- i) CR^6 та
 - ii) N;
- R^6 є вибраним із:
- i) H,
 - ii) Cl, та
 - 15 iii) F;
- R^4 є вибраним із:
- i) Br, та
 - ii) Cl;
- R^5 є вибраним із:
- 20 i) C_{1-6} -алкілу,
 - ii) C_{1-6} -алкокси,
 - iii) галогену,
 - iv) галоген- C_{1-6} -алкілу,
 - v) ціано, та
 - 25 vi) C_{3-8} -циклоалкілу;
- R^7 , R^8 та R^9 є незалежно вибраними з:
- i) C_{1-6} -алкілу та
 - ii) C_{1-6} -алкокси;
- або фармацевтично прийнятні солі.
- 30 2. Сполука Формули (I) за п. 1, де
 R^1 є вибраним із:
- i) H,
 - ii) C_{1-6} -алкілу,
 - iii) C_{1-6} -алкокси,
 - 35 iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу,
 - v) гідрокси,
 - vi) гідроксі- C_{1-6} -алкілу,
 - vii) C_{3-8} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
 - viii) аміно- C_{1-6} -алкілу,
 - 40 ix) піразолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 та R^9 ,
 - x) піридинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,
 - xi) піримідинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ,
 - xii) піридазинілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 , та
 - xiii) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного R^7 , R^8 і R^9 ;
- 45 R^2 є вибраним із:
- i) C_{1-6} -алкілу,
 - ii) гідрокси,
 - iii) гідроксі- C_{1-6} -алкілу, та
 - iv) C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу;
- 50 R^3 є вибраним із:
- i) Cl, та
 - ii) F;
- X є вибраним із:
- i) CR^6 , та
 - 55 ii) N;
- R^6 є вибраним із:
- i) H,
 - ii) Cl, та
 - iii) F;
- 60 R^4 є вибраним із:

- i) Br, та
ii) Cl;
R⁵ є вибраним із:
- 5 i) C₁₋₆-алкілу,
ii) C₁₋₆-алкокси,
iii) галогену,
iv) галоген-C₁₋₆-алкілу,
v) C₃₋₈-циклоалкілу;
R⁷, R⁸ та R⁹ є незалежно вибраними з:
- 10 i) C₁₋₆-алкілу, та
ii) C₁₋₆-алкокси;
або фармацевтично прийнятні солі.
3. Сполука Формули (I) за п. 1 або 2, де
R¹ є вибраним із:
- 15 i) H,
ii) C₁₋₆-алкілу,
iii) гідрокси,
iv) гідроксі-C₁₋₆-алкілу,
v) C₃₋₈-циклоалкілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ та R⁹,
20 vi) піразолілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ та R⁹,
vii) піримідинілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ і R⁹,
viii) піридазинілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ і R⁹, та
ix) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного R⁷, R⁸ і R⁹;
R² є вибраним із:
- 25 i) C₁₋₆-алкілу,
ii) гідрокси,
iii) гідроксі-C₁₋₆-алкілу, та
iv) C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілу;
R³ являє собою F;
30 X є вибраним із:
i) CR⁶, та
ii) N;
R⁶ є вибраним із:
i) H, та
35 ii) F;
R⁴ є вибраним із:
i) Br, та
ii) Cl;
R⁵ є вибраним із:
- 40 i) C₁₋₆-алкілу,
ii) галогену, та
iii) галоген-C₁₋₆-алкілу;
R⁷, R⁸ та R⁹ є незалежно вибраними з C₁₋₆-алкілу,
або фармацевтично прийнятні солі.
- 45 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де:
R¹ являє собою C₁₋₆-алкіл;
R² являє собою C₁₋₆-алкіл;
R³ являє собою F;
X являє собою CR⁶;
50 R⁶ являє собою F;
R⁴ являє собою Cl;
R⁵ являє собою галоген-C₁₋₆-алкіл;
або фармацевтично прийнятні солі.
- 55 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, вибрана з:
(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-олу;
(4S)-8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1,4]бензодіазепіну;
8-бром-7-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-
60 олу;

- (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 5 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 10 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-ону;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 15 (4S)-7,8-дихлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піридазин-3-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 20 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-піримідин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 25 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(1-метилпіразол-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 30 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-8-бром-7-хлор-1-циклопропіл-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(3-фтор-2-піридил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 35 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(3-фтор-2-піридил)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 5-[(4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]-3-метилізоксазолу;
 40 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-бром-8-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2,4-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-ону;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 45 (4S)-7-хлор-8-(1,1-дифторетил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(6-метилпіримідин-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 50 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-1-(2-метилпіримідин-4-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7,8-дихлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4,8-триметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 55 (4S)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-етил-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-хлор-8-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 60

- [(4R)-8-бром-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанолу;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-йод-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 [(4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-1-іл]метанолу;
 (4R)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 [(4R)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]метанолу;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1-етил-4-метил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-8-етил-1,4-диметил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепіну;
 або фармацевтично прийнятні солі.
 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де сполука являє собою
 (4S)-7-хлор-6-(2,6-дифторфеніл)-1,4-диметил-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін,
 або фармацевтично прийнятні солі.
 7. Спосіб одержання сполуки Формули (I) за будь-яким із пп. 1-6, що включає взаємодію сполуки Формули (III) зі сполукою Формули (IV), де R¹, R², R³, R⁴ і R⁵ є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-4:



8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 для застосування як терапевтично активної речовини.
 9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-6 та терапевтично інертний носій.
 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 для застосування в лікуванні або профілактиці розладу аутичного спектра, синдрому Ретта, посттравматичного стресового розладу та розладу ламкої Х-хромосоми.