

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 108254 A
7(51) C 07 D 243/12

A 61 K 31/5513

C 07 D 403/10

C 07 D 401/04

C 07 D 403/14

C 07 D 417/10

A 61 P 25/00

(21) Регистров №

(22) Заявено на

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 01109125 (32) 12.04.2001 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG
BASLE (CH)

(72) Изобретател(и):

Geo Adam, Schopfheim (DE)
Erwin Goetschi, Reinach (CH)
Vincent Mutel, Brunstatt (FR)
Juergen Wichmann, Steinen
Johannes Thomas Woltering,
Weil am Rhein (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Снежана Георгиева Виткова, 1404 София,
ул. "Н. Каменов" бл. 252, вх. 4, ап. 76

(86) № и дата на PCT заявка:

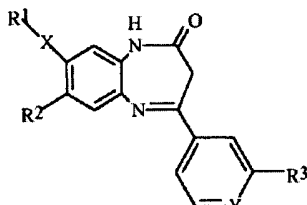
PCT/EP2002/003644, 02.04.2002

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2002/083652, 24.10.2002

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ДИХИДРО-БЕНЗО [b][1,4]ДИАЗЕПИН-2-ОН КАТО MGLUR2
АНТАГОНИСТИ II

(57) Съединенията имат формула



в която R¹, R², R³, X и Y имат значенията, дефинирани в описанието. Изобретението се отнася и до лекарствени средства, които съдържат тези съединения, до метод за получаване на техните фармацевтични състави и до използването им като лекарствени средства за лечение или профилактика на остри и/или хронични неврологични заболявания.

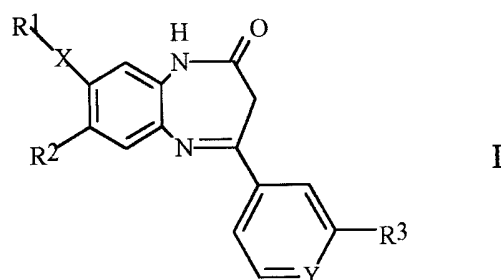
20 претенции

BG 108254 A

ПРОИЗВОДНИ НА ДИХИДРО-БЕНЗО[1,4]ДИАЗЕПИН-2-ОН КАТО MGLUR2
АНТАГОНИСТИ II

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до съединения с обща формула I



където

X е единична връзка или етиндиилна група, при което, ако X е единична връзка, R¹ е циано, халоген, нисш алкил, C₃-C₆-циклоалкил, нисш алкокси, флуоро-нисш алкокси, флуоро-нисш алкил, или е пирол-1-ил, който е незаместен или заместен с един до три заместители, избрани от групата, състояща се от флуоро, хлоро, циано, (CH₂)₁₋₄-хидрокси, флуоро-нисш алкил, нисш алкил, (CH₂)_n-нисш алкокси (CH₂)_n-C(O)O-R", -(CH₂)₁₋₄-NR'R", хидрокси-нисш алкокси и (CH₂)_n-CONR'R", или е фенил, който е незаместен или заместен с един или два заместители, избрани от групата, състояща се от халоген, нисш алкил, флуоро-нисш алкил, нисш алкокси, флуоро-нисш алкокси или циано;

ако X е етиндиилна група,

R^1 е фенил, който е незаместен или заместен с един до три заместители, избрани от групата, състояща се от халоген, нисш алкил, флуоро-нисш алкил, C_3 - C_6 -цикло-алкил, нисш алкокси и флуоро-нисш алкокси;

R^2 е $NR'R''$, флуоро-нисш алкил, или 3-оксо-пиперазин-1-ил, пиролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, чиито пръстени евентуално са субституирани с R'' ;

R' е водород, нисш алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, флуоро-нисш алкил, или 2-нисш алкокси нисш алкил;

R'' е водород, нисш алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, флуоро-нисш алкил, 2-нисш алкокси нисш алкил, $-(CH_2)_{2-4}$ -ди-нисш алкиламино, $-(CH_2)_{2-4}$ -морфолинил, $-(CH_2)_{2-4}$ -пиперидинил, или 3-хидрокси-нисш алкил;

Y е $CH=$ или $=N-$;

R^3 е халоген, нисш алкил, флуоро-нисш алкил, нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-C(O)-OR$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, или представлява евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде заместен с халоген, флуоро-нисш алкил, флуоро-нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR$, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, или с нисш алкил, който евентуално е субституиран с флуоро, хидрокси, нисш алкокси, циано или карбамоилокси;

n е 0, 1, 2, 3 или 4; и техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли.

Предшестващо състояние на техниката

Изненадващо беше намерено, че съединенията с обща формула I са метаботропни глутаматни рецепторни антагонисти. Съединенията с формула I се отличават със забележителни терапевтични свойства.

Пренасянето на сигнали в централната нервна система (ЦНС) се осъществява чрез взаимодействието на невротрансмитор, който се изпраща от неврона чрез неврорецептора.

L-Глутаминовата киселина, която представлява най-обикновеният невротрансмитор в централната нервна система, играе важна роля в голям брой физиологични

процеси. Глутаматните зависими стимулаторни рецептори могат да се разделят на две основни групи. Първата основна група образува йонните канали, контролиращи лигандите. Метаботропните глутаматни рецептори (mGluR) образуват втората основна група и освен това принадлежат към фамилията на G-протеиново свързаните рецептори.

Понастоящем са известни единадесет различни членове от тези mGluR и някои от тях дори имат и суб-видове. На основата на структурните параметри, на различните влияния върху синтеза на вторични метаболити и на различния афинитет към химически съединения с ниско молекулно тегло, тези единадесет рецептори могат да бъдат подразделени на три суб-групи: mGluR1 и mGluR5, които принадлежат към група I, mGluR2 и mGluR3, които принадлежат към група II и mGluR7 и mGluR8, които принадлежат към група III.

Лигандите на метаботропните глутаматни рецептори, принадлежащи към група II могат да се използват за лечение и профилактика на остри и/или хронични неврологични заболявания като психоза, шизофрения, болест на Алцхаймер, заболявания на сетивната система и загуба на паметта.

Други индикации, които могат да бъдат третирани в тази връзка са намалени функции на мозъка вследствие на байпас операции или трансплантати, слабо снабдяване с кръв до мозъка, увреждане на гръбначния мозък, увреждане на главата, хипоксия по време на бременност, спиране на сърдечната дейност и хипогликемия. Други индикации, които могат да бъдат третирани са хронична или остра болка, хореа на Huntington, амиотрофна латерална склероза (ALS), деменция, причинена от СПИН, увреждания на очите, ретинопатия, идиопатичен паркинсонизъм, или паркинсонизъм вследствие на лекарства, както и състоянията, които водят до функциите на глутаматна недостатъчност, каквито са например мускулни спазми, конвулсии, мигрена, уринарна инконтиненция, никотиново привикване, опиятелна зависимост, безпокойство, гадене, повръщане, дискинезия и депресии.

Същност на изобретението

Предмет на настоящето изобретение са съединения с формула I и техните фармацевтично приемливи соли *per se* и като фармацевтично активни субстанции, тяхното получаване, лекарствените средства на базата на съединение, съгласно изобретението и тяхното получаване, както и използването на съединенията съгласно изобретението за лечение или профилактика на заболявания от споменатия вид, и респективно за получаването на съответните лекарствени средства.

Съединенията с формула I могат също да се използват под формата на техните продръгс. Примери са естери, N-оксиди, фосфатни естери, гликоамиди, глицериди, конюгати и подобни. Продръгс формите могат да допринасят за стойността на настоящите съединения с техните предимства в абсорбцията, фармакокинетиката при разпределяне и преноса до мозъка.

Всички тавтомерни форми на съединенията от изобретението също влизат в представения тук обхват на изобретението.

Предпочитани са съединенията с формула I, където X е единична връзка. Примерни предпочитани са съединенията, където R¹ е трифлуорометил, и по-специално тези, при които R³ е циано, и например следните съединения:

4-(4-оксо-8-пиридин-1-ил-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]-
дiazepин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

4-[8-(циклопропилметил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-
бензо[b][1,4]-diazepин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

4-[8-(циклопропилметил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-
бензо[b][1,4]-diazepин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

4-[4-оксо-8-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-
бензо[b][1,4]-diazepин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

4-[8-(изопропил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-
бензо[b][1,4]-diazepин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил.

Други предпочитани съединения са тези, при които X е единична връзка, R¹ е трифлуорометил и R³ е евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде субституиран с халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, или с нисш алкил, който евентуално е субституиран с флуоро, хидрокси, нисш алкокси, циано или карбамоилокси. Примери за тези съединения са следните:

7-диметиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-(3-имидазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метиламино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изопропил-метиламино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метиламино)-4-(3-{5-[(изопропил-метил-амино)метил]-[1,2,3]-триазол-1-ил}-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изопропил-метиламино)-4-(3-{5-пиролидин-1-ил-метил]-[1,2,3]-триазол-1-ил}-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(метил-пропил-амино)-4-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метиламино)-4-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-(3-имидазол-1-ил)-фенил)-7-изобутиламидо-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-изоксазол-2-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он
 4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, и
 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

Също препочитани са съединенията, в които X е единична връзка, и R¹ е хлоро, например следните съединения:

8-хлоро-7-изобутиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изопропил-метил-амино-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(5-диметил-аминометил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(5-азетидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(изопроил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(5-азетидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-4-[3-(5-пиперидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изопроил-метил-амино-4-[3-[5-[(изопропил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-[5-[(изопропил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопроил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-изопропиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-4-[3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-изобутиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(етил-метил-амино)-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(етил-метил-амино)-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, и

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

Също предпочитани са съединенията, където X е единична връзка и R¹ е циано.

Примери за такива съединения са следните:

8-диетиламино-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил, и

2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-8-пиперидин-1-ил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил.

Предпочитани са също и съединенията с формула I, където R^3 евентуално е субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде субституиран с халоген, флуоро-нисш алкил, флуоро-нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, или с нисш алкил, който евентуално е субституиран с флуоро, хидрокси, нисш алкокси, циано или карбамоилокси. Специално предпочитани се тези съединения с формула I, където R^3 представлява евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл от групата, съдържаща тиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, 2Н-пиразолил, [1,2,3]триазолил, [1,2,3]триазолил, [1,3,4]тиадиазолил, [1,3,4]оксадиазолил. Примери за такива съединения са следните:

7-диметиламино-8-фенилетирил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-(2-флуоро-фенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(етил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-(5-пиролидин-1-илметил-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, и
4-(3-[5-((циклопропилметил-амино)-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил)-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

Предпочитани са съединенията, където R^2 е $-N(CH_3)_2$ или пиролидин. Също предпочитани са съединенията, където R^2 е изопропил-амино, изопропил-метил-амино, изобутил-амино или изобутил-метил-амино.

Предпочитани съединения с формула I в обхвата на настоящето изобретение са също и тези, където R^3 е циано или евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде субституиран с $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Терминът “нисш алкил” както е използван тук означава остатък на наситен въглерод с права или разклонена верига с 1 до 7 въглеродни атоми, за предпочитане 1-4 въглеродни атоми, например метил, етил, n-пропил, i-пропил и други подобни.

Терминът “нисш алкокси” означава нисш алкилов остатък в смисъла на горепосочената дефиниция, свързан чрез един кислороден атом. Примери за “нисш алкокси” остатък включват метокси, етокси, изопропокси и други подобни.

Терминът “халоген” включва флуор, хлор, бром и йод.

Терминът “флуоро-нисш алкил” означава нисш алкилов остатък, където един или повече водородни атоми могат да бъдат заместени с флуоро.

Терминът “флуоро-нисш алкокси” означава нисш алкокси остатък в смисъла на горепосочената дефиниция, при което един или повече водородни атоми могат да бъдат заместени с флуоро.

Терминът “ C_3 - C_6 -циклолакил” означава циклоалкилна група, която съдържа 3 до 6 въглеродни атоми, като циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил.

Терминът “нисш алкилтио” означава нисш алкилов остатък в смисъла на горепосочената дефиниция, който е свързан чрез серен атом, например метансулфанил.

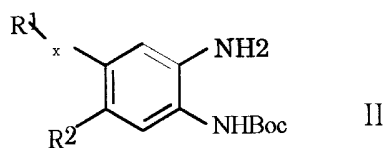
Изразът “пет членен ароматен хетероцикъл” включва фуран, тиофен, тиазол, пирол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол и тетразол. Предпочитани хетероцикли са 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, изоксазол, 1,3-оксазол, 1,3-тиазол, 1,3,4-оксадиазол или имидазол.

“Евентуално субституиран” означава че групата може да бъде или да не бъде субституирана с един или повече, за предпочитане един или два заместители, независимо избрани от специфичната група.

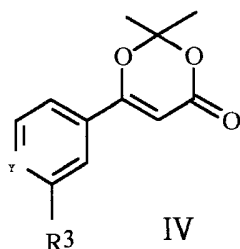
Терминът “фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол” се отнася до всяка сол, получена от неорганична или органична киселина или основа.

Съединенията с обща формула I и техните фармацевтично приемливи соли могат да се получат съгласно методи, процедурите на които включват:

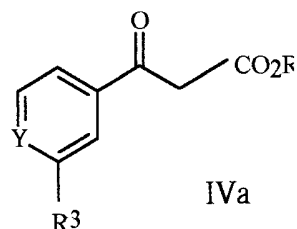
а) съединение с формула II



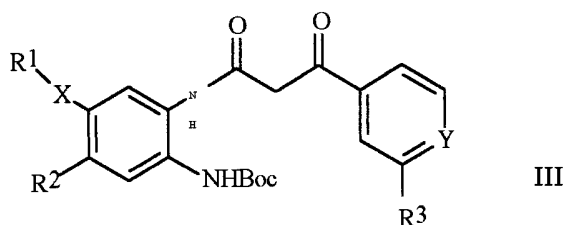
реагира със съединение с формула IV или IVa



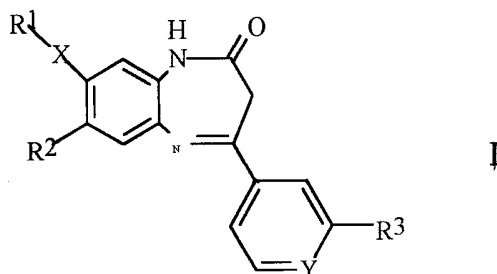
или



където R е алкил, за предпочитане етил или бутил, със съединение с формула III

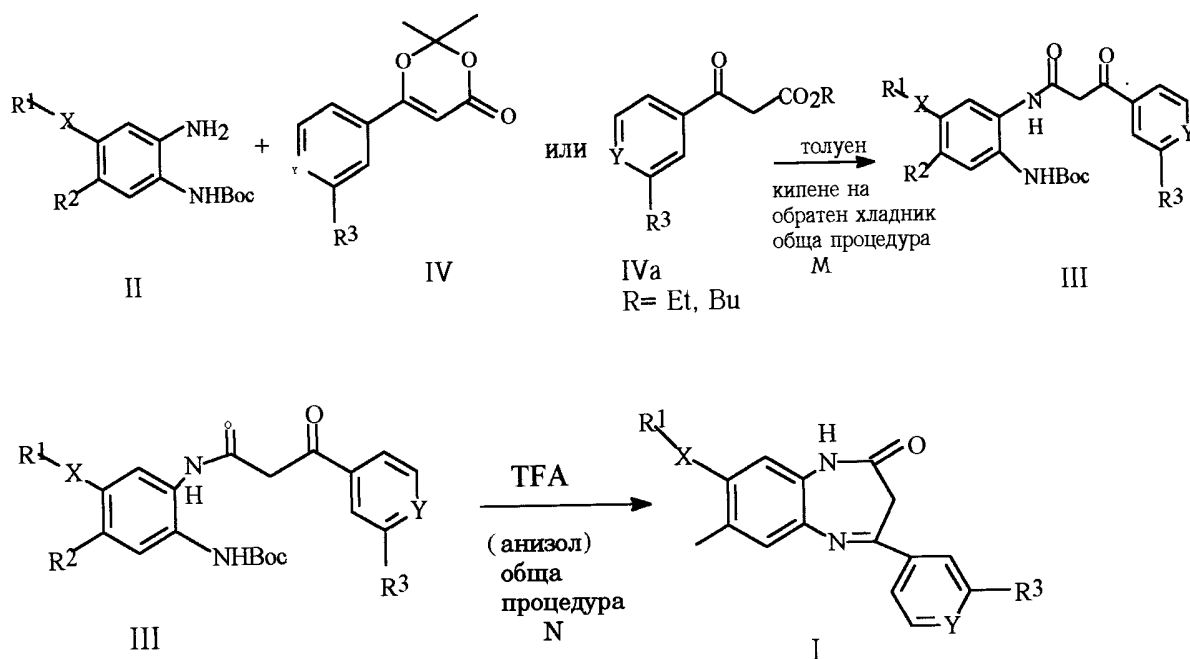


което след това се подлага на депротекция на amino групата и циклизиране до получаване на съединение с формула I



където R^1 , R^2 , R^3 , X и Y имат значенията дефинирани по-горе, и по желание получените съединения се превръщат във фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли.

СХЕМА А



Съгласно схема А съединенията с обща формула I, в която X, Y, R¹, R² и R³ имат значенията, дефинирани по-горе, могат да се получат от съединения с обща формула II чрез последователност от операции на ацилиране, депротекция и циклизиране.

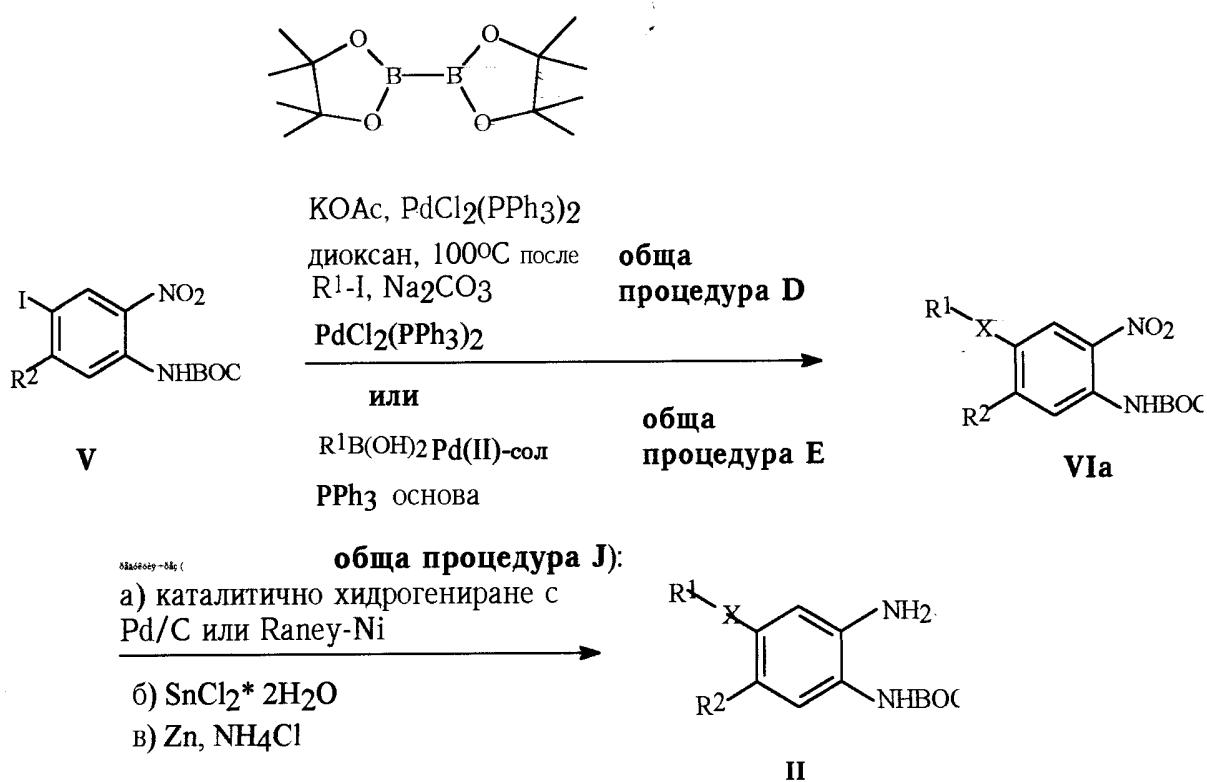
Например съединенията с обща формула II реагират с диоксинон IV, в който Y и R³ имат описаните по-горе значения, в среда от инертен разтворител като толуен или ксилен при повишени температури, за предпочитане между 80°C и 160°C и се получават съединенията с обща формула III.

Алтернативно съединенията с обща формула III могат също да се получат например чрез реакция на съединение с обща формула II с β-кетоестер (с формула IVa), където Y и R³ имат по-горе описаните значения, като се използват същите реакционни условия, както е описано за реакцията с диоксинони.

След това отцепването на защитната група BOC в съединенията с обща формула III и едновременно циклизиране на депротектираното съединение води до получаване на желаните съединения с обща формула I. Всяка друга подходяща amino защитна група, като Fmoc или бензилоксикарбонил (Z) може алтернативно да се използва вместо групата BOC.

Стадият на депротекция и циклизиране може да се осъществи като се третира съединенията с обща формула III, например с киселина на Bronsted, каквато е трифлуорооцетната киселина в инертен разтворител като дихлорометан (DCM). За предпочитане реакцията се провежда при температура между 0°C и 50°C. Възможно е да бъде по-благоприятно също да се използва анизол или 1,3-диметоксибензен, който да улавя въглеродния катион в реакционната смес.

СХЕМА В



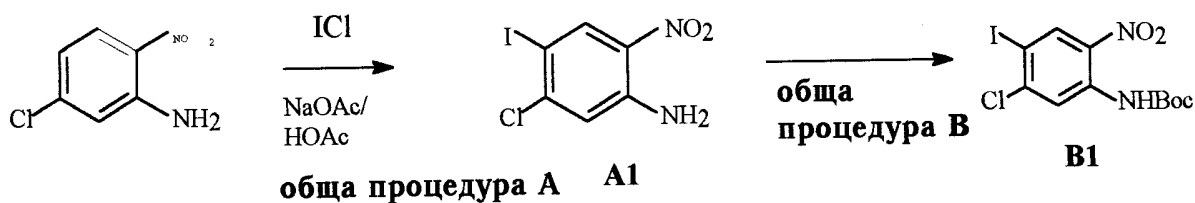
Съгласно схема В съединенията с обща формула II, в която R^1 е фенил, евентуално субституиран както е описано по-горе за съединенията, където X е единична връзка, и R^2 има значенията, дадени по-горе, могат да се получат чрез различни методи в зависимост от природата на заместителя R^1 като се излиза от йодни-съединения с обща формула V, в която R^2 има по-горе описаните значения. Както е показано на схема В, ключовият стадий е реакцията на свързване от вида Suzuki до получаване на съединенията с обща формула VIa.

Съединенията с обща формула II, в която R^1 , R^2 и X имат значенията, посочени по-горе, могат да се получат съгласно схема В, чрез редукция на нитро групата в

съединения с обща формула VIa до amino групата. Редукцията може да се проведе например като се използва газообразен водород в присъствие на подходящ катализатор, например Raney-Nikel или паладий/въглерод. При друг възможен метод за редукция се използва оловен (II) хлорид ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) в етанол при температура между 70°C и 80°C (както е описано в *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 839) или алтернативно в полярни апротични разтворители, като DMF, DMA и NMP и други подобни, при температура между 0°C и 80°C . Друг подходящ метод използва цинков прах в присъствието на амониев хлорид в полярен разтворител като вода или етанол при температура между 20°C и 80°C . Точно описаните условия за получаване на съответните съединения с обща формула II могат да се намерят в експерименталната част.

Съединенията с обща формула V, където R^2 има описаните по-горе значения, могат да се получат чрез различни методи в зависимост от вида на остатъка R^2 :

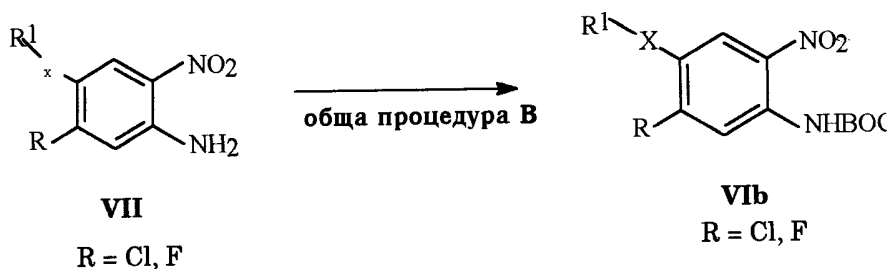
СХЕМА С



GP B, метод а: дифосген, EtOAc , 77°C ; после $t\text{-BuOH}$

GP B, метод б: Boc_2O , CsCO_3 , 2-бутанон, 52°C

GP B, метод в: i) Boc_2O , DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0°C .



Както е показано на схема С съединение B1 може да се получи от търговски достъпния 5-хлоро-2-нитроанилин чрез реакция на йодиране до синтетичния

междинен продукт A1, който на свой ред се защитава до получаване на съединение B1.

Стадият на йодиране може да се проведе например като се използва йоден монохлорид в оцетна киселина в присъствието на натриев ацетат. Реакцията може да се осъществи например при температура между 20°C и 80°C.

Защитата на amino функцията може да се приложи при множество търговски достъпни изходни продукти или синтетични съединения, известни от нивото на техниката, при което ще се получат съответните 2-нитроанилини с обща формула VII, в която X е единична връзка и R¹ е както е описан по-горе. Тази трансформация води до получаването на ключови междинни продукти с обща формула VIb, и точните условия за съответните съединения, които се използват в това изобретение могат да се намерят в експерименталната част.

Възможност за защита на amino функцията е например реакцията на съединения с обща формула VII с ди-трет-бутил-карбонат в присъствието на основа като цезиев карбонат. Реакцията може да се провежда в полярен разтворител като ацетон или бутанон и други подобни при температура между 20°C и 60°C.

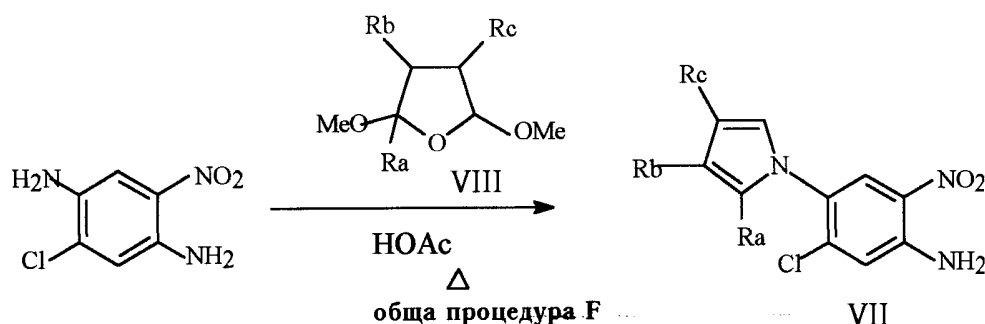
Алтернативно защитата на amino групата може да се осъществи чрез получаването на междинния изоцианат чрез третиране на съединение с обща формула VII с дифосген, за предпочитане в апротичен разтворител като етил ацетат или 1,4-диоксан при температура от 0°C до 100°C и следващо третиране на изоцианата с трет-бутанол в разтворители като дихлорометан или 1,2-дихлороетан и други подобни при температура между 20°C и 85°C до получаването на желаните съединения с обща формула VIb.

Друг подходящ метод за осъществяване на този стадий на защита е междинното образуване на ди-Вос съединение чрез третиране на съединения с обща формула VII с ди-трет-бутил-карбонат в присъствието на DMAP в апротичен разтворител като тетраhydroфуран и други подобни, последвано от селективно отцепване на единична Вос-група чрез обработване с киселина на Bronsted, например TFA в апротични разтворители като дихлорометан, хлороформ или 1,2-дихлороетан при

температура между 0°C и 20°C до получаването на желаните съединения с обща формула VIб.

Съгласно схема D съединенията с обща формула VII, в която R¹ е пропил-1-ил, евентуално субституиран както е описано по-горе, X е единична връзка и R¹ е хлорид, могат да се получат от известния 5-хлоро-2-нитро-1,4-фенилендиамин [CAS-No. 26196-45-2] чрез селективна кондензация на 4-амино-групата с подходящо субституиран 2,5-диметокситетрахидрофуран с обща формула VIII, както е описано в *J. Heterocycl. Chem.*, 1988, 25, 1003.

СХЕМА D

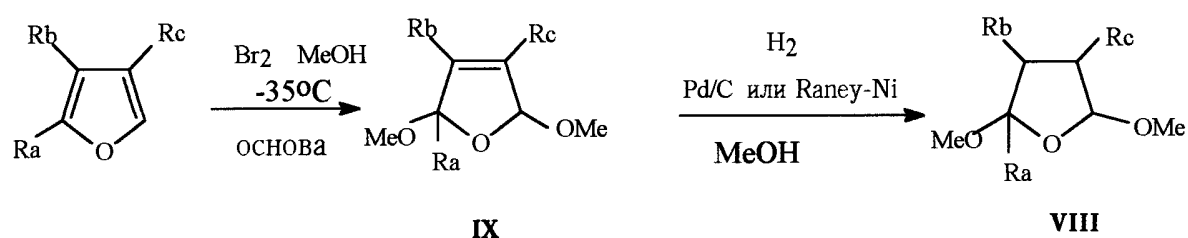


За предпочитане реакцията се провежда в кисела среда, например в оцетна киселина или пропионова киселина и други подобни при температура между 40°C до 100°C. Конкретните условия за съответните съединения могат да се намерят в експерименталната част.

Съответните субституирани 2,5-диметокситетрахидрофурани с обща формула VIII, в която Ra и Rc имат значенията, които са дефинирани по-горе в основната претенция за пирол-1-илните съединения, или са търговски достъпни, или могат да се синтезират от подходящи субституирани фурани, както е показано на схема E. Съответните субституенти могат евентуално да бъдат заместени с подходящи субституиращи групи, известни на специалиста в областта на техниката, или съответно могат да бъдат въведени след синтезирането на пироловия пръстен. Двустадийната последователност се състои в реакция на фуран с бром в среда от метанол при ниска температура, например -35°C, последвано от третиране с основа, например триетиламин и други подобни или калиев карбонат или натриев хидроген карбонат и други подобни. Полученият 2,5-диметоксидихидрофуран с

обща формула VIII, в която Ra, Rb и Rc имат значенията, дефинирани по-горе, може да се редуцира чрез каталитично хидрогениране, за предпочитане в MeOH с катализатори, например паладий/ въглерод или Raney-Nickel и други подобни, за да се получат желаните 2,5-диметокситетрахидрофурани с обща формула VIII. Пример за тази последователност от реакции може да се намери в *Tetrahedron* 1971, 27, 1973-1996.

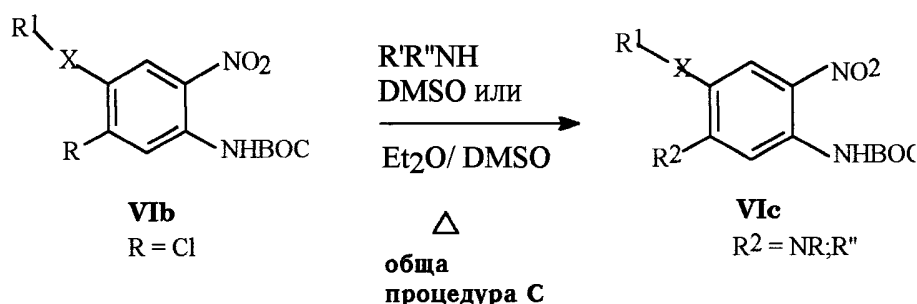
СХЕМА E



Конкретните условия за синтез на всяко отделно съединение могат да бъдат намерени в експерименталната част.

Както е показано на схема F съединенията с формула VIc, в която R² е прикачен чрез азотния атом и има значенията, както са дефинирани по-горе, може да се получат от междинните съединения с формула VIb, чийто конкретен метод на синтез може да се намери в експерименталната част, чрез реакция на нуклеофилна субституция със съответните амини, в присъствието на подходяща основа.

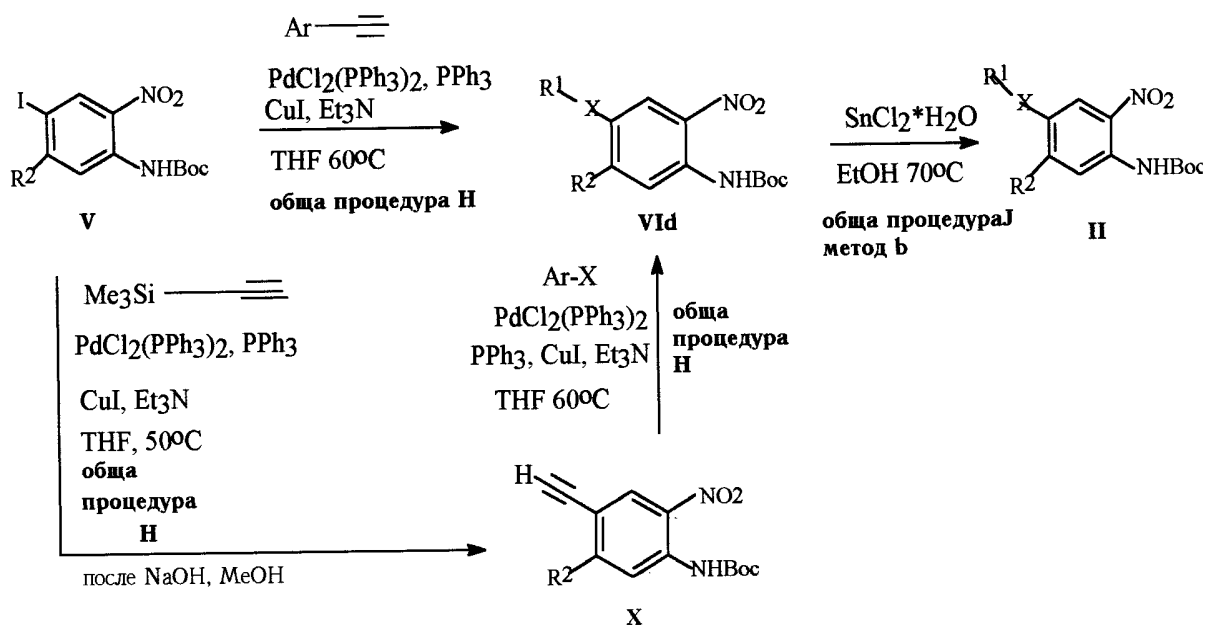
СХЕМА F



За предпочитане реакцията се провежда в полярен апротичен разтворител като диметилформамид, N-метил-пиролидон или диметил сулфоксид и други подобни. Основата може да бъде избрана измежду стерично запречени амини като триетиламин или основа на Hunig, алкоксиди като натриев метоксид и трет-бутоксид или хидриди като натриев хидрид. Реакцията може да се осъществи при

температура между 20°C и 110°C, в зависимост от отделните съединения, които трябва да се синтезират.

СХЕМА G

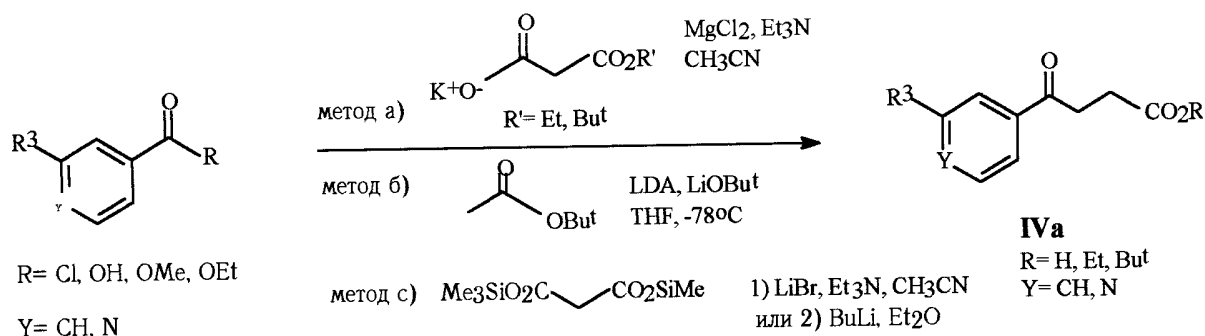


Съгласно схема G съединенията с обща формула II, в която R^1 е както има описаните значения за съединенията, където X е етинилна група, и може да се получат чрез различни начини от йодни-съединения V, в зависимост от природата на R^1 и R^2 . Както е показано на схема G трансформацията може да се проведе например по следните начини:

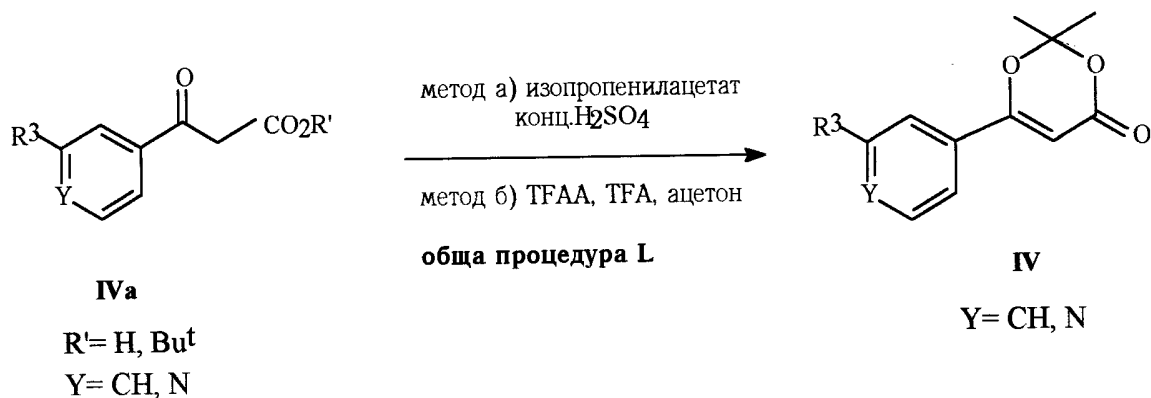
- чрез директно прикачване на R^1 -алкиндирил-субституент към съединение с обща формула V през свързване от типа Sonogashira, за да се получат съединения с обща формула VIId, последвано от редукция на нитро групата; или
- чрез двустадийно свързване от типа Sonogashira, при което първо се свързва триметил-силил-ацетилен към съединение с обща формула V, за да се получи след десилилиране с натриев хидроксид в метанол, междинният продукт X, който после се трансформира чрез второ свързване от вида Sonogashira с подходящ реагент $\text{R}^1\text{-I}$, $\text{R}^1\text{-Br}$ или $\text{R}^1\text{-OSO}_2\text{CF}_3$ до съединение с обща формула VIId и редукция на нитро групата води до получаване на желаните съединения с обща формула II.

Конкретните условия за получаването на отделните съединения може да се намерят в експерименталната част.

СХЕМА Н



обща процедура К



Съгласно схема Н диоксиноните и β -кето естерни свързващи блокове с обща формула IV и IVa могат да се получат чрез известни от нивото на техниката методи, от съответните производни на карбоксилни киселини $\text{R}^3\text{-COR}$, например свободни киселини, метилови или етилови естери и киселинни хлориди.

Конкретните условия за съответните съединения могат да се намерят в експерименталната част.

Фармацевтично приемливите соли могат да се получат лесно съгласно методи, които сами по себе си са известни, и като се има пред вид природата на съединението, което след това се превръща в сол. Неорганични или органични киселини, например хлороводородна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина или лимонена киселина, мравчена киселина, фумарова киселина, малеинова киселина, оцетна киселина, янтарна киселина, винена киселина, метансулфонова киселина, р-толуенсулфонова

киселина и други подобни са подходящи за образуване на фармацевтично приемливи соли на базични съединения с формула I.

Съединенията с формула I и техните фармацевтично приемливи соли са метаботропни глутаматни рецепторни антагонисти и могат да се използват за лечение или профилактика на остри и/или хронични неврологични смущения, като психоза, шизофрения, болест на Алцхаймер, смущения на познавателните способности и загуба на паметта. Други индикации, които може да бъдат третирани са ограничена мозъчна функция, причинена от байпас операция или трансплантати, бедно хранване с кръв до мозъка, увреждане на гръбначния мозък, увреждане на главата, хипоксия, причинена от бременност, спиране на сърдечната дейност или хипогликемия. Други заболявания, които могат да бъдат третирани са остра и хронична болка, хореа на Huntington, ALS, деменция вследствие на СПИН, увреждане на окото, ретинопатия, идиопатичен паркинсонизъм или паркинсонизъм, причинен от лекарства, както и състоянията, които могат да причинят функциите на глутаматна недостатъчност, каквито са например мускулни спазми, конвулсии, мигрена, уринарна инконтиненция, никотиново привикване, психоза, привикване към опиати, безпокойство, гадене, дискинезия и депресия.

Съединенията с формула I и техните фармацевтично приемливи соли могат да се използват като лекарствени средства, например под формата на фармацевтични препарати. Фармацевтичните препарати могат да се прилагат орално, например под форма на таблетки, обвити таблетки, драже, твърди и меки желатинови капсули, разтвори, емулсии или суспензии. Обаче приложението може също така да бъде и ректално, например под форма на супозитории, или парентерално например под форма на инжекционни разтвори.

Съединенията с формула I и техните фармацевтично приемливи соли могат да се обработват с фармацевтично инертни, неорганични или органични носители за получаването на фармацевтични препарати. Лактоза, царевично нишесте или негови производни, талк, стеаринова киселина или нейни соли и други подобни могат да се използват например като такива носители за таблетки, обвити таблетки,

драже и твърди желатинови капсули. Подходящи носители за меки желатинови капсули са например растителни масла, восъци, мазнини, полу твърди и течни полиоли и други подобни; в зависимост от природата на активната субстанция за меки желатинови капсули не се изискват обичайните носители, които иначе са необходими за твърди желатинови капсули. Подходящи пълнители за получаване на разтвори и сиропи са например вода, полиоли, захароза, инвертна захар, глюкози и други подобни. Адюванти като алкохоли, полиоли, глицероли, растителни масла и други подобни могат да се използват за водни инжекционни разтвори на водно разтворими соли на съединенията с формула I, но по принцип не са необходими. Подходящи пълнители за супозитории са например природни или втвърдени масла, восъци, мазнини, полу течни или течни полиоли и други подобни.

Освен това фармацевтичните препарати могат да съдържат и консерванти, разтворители, стабилизатори, умокрящи агенти, емулгатори, подсладители, оцветители, ароматизиращи вещества, соли за изменение на осмотичното налягане, буфери, маскиращи агенти или антиоксиданти. Те също могат да съдържат и други терапевтично активни субстанции.

Както беше споменато по-рано лекарствените средства, които съдържат съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол и терапевтично инертни помощни вещества също са предмет на настоящето изобретение, както и методът за получаване на такива лекарствени средства, който се състои в смесването на едно или повече съединения с формула I или негови фармацевтично приемливи соли, и по желание едно или повече терапевтично активни субстанции в галенична дозирана форма, заедно с един или повече терапевтично инертни пълнители.

Дозировката може да варира в широки граници и естествено се ограничава от индивидуалните изисквания на всеки отделен случай. По принцип ефективната доза за орално или парентерално приложение е между 0.01 – 20 mg/kg/ден, като дозировката от 0.1 – 10 mg/kg/ден е за предпочитане във всички описани индикации. Дневната дозировка за възрастен пациент с тегло около 70 kg съответно е между 0.7 до 1400 mg на ден, за предпочитане между 7 и 700 mg на ден.

Настоящото изобретение също се отнася до използването на съединения с формула I и техните фармацевтично приемливи соли за приготвяне на лекарствени средства, по-специално за лечение и профилактика на остри и/или хронични неврологични смущения от горепосочения вид.

Съединенията от настоящето изобретение представляват mGlu рецепторни антагонисти от група II. Съединенията показват активност, както е определено в опита, описан по-долу, от 10 μM или по-малко, типично 1 μM или по-малко, и най-добре 0.3 μM или по-малко.

В таблицата по-долу са описани някои специфични стойности за K_i на предпочитани съединения.

Съединение	K_i mGlu2 (μM)
3-(8-диметиламино-4-оксо-7-фенилетирил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил	0.030
8-(2,3-дифлуоро-фенил)-7-диметиламино-4-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.070
8-хлоро-7-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.025
8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.023
8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.030
8-(2-флуоро-фенил)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.03
8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.039
8-хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.030
8-хлоро-7-(диетил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.044

8-хлоро-4-[3-(5-гидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-7-пирролидин-1-ил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.019
8-хлоро-7-(циклопропил-метил-амино)-4-[3-(5-гидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.16
8-хлоро-7-диметиламино-4-(3-пиразол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.11
7-диметиламино-4-[3-(3-морфолин-4-илметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.125
7-диметиламино-4-[3-(2-метилсульфанил-имидазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.019
4-[8-(циклопропилметил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил	0.005
4-[3-(5-циклопропиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.049
4-[4-оксо-8-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил	0.004
3-[7-метил-8-(метил-пропиламино)-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]-бензонитрил	0.025
8-хлоро-4-[3-(5-гидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.02
8-диетиламино-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]-бензонитрил	0.009
4-[3-(5-азетидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(метил-пропиламино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.015
8-хлоро-4-[3-(5-гидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метиламино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.089
7-(метил-пропил-амино)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.027
7-(изобутил-метиламино)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.012

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метиламино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.003
8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(2-етиламино-тиазол-4-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.48
7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,3,4]-тиадиазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b]-[1,4]дiazепин-2-он	0.017
7-диметиламино-4-[3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0.046
4-[3-(5-хидроксиметил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-7-(метилпропиламино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b]-[1,4]дiazепин-2-он	0.008

[³H]-LY354740 свързване на mGlu2 трансфектирани СНО клетъчни мембрани

Трансфекция и култивиране на клетки

к-ДНК, която кодира протеина на рецептора mGluR2 на плъх в pBluescript II е получена от Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japan) и се субклонира в еукариотния експресионен вектор pcДНК I-amp от Invitrogen (NV Leek, The Netherlands). Този векторен конструкт (pcD1mGluR2) се трансфектира заедно с плазмиди psvNeo, който кодира гена на неомициновата резистентност в клетките СНО чрез модифициране на калциевия фосфатен метод, описан от Chen & Okayama (1988). Клетките се поддържат в модифицирана среда на Dulbecco's Eagle с редуциран L-глутамин (крайна концентрация 2 mM) и 10%-ов диализиран говежди зародишен серум от Gibco BRL (Basel, Switzerland). Селекционирането се прави в присъствието на G-418 (крайно 1000 ug/ml). Клоните се идентифицират чрез реферсивна транскрипция на 5 µg тотална РНК, последвано от PCR, като се използват специфичните mGlu2 рецепторни праймери 5'-atcactgcttggttctggcactg-3' и 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' в 60 mM Tris HCl, (pH 10), 15 mM (NH₄)₂SO₄, 2 mM MgCl₂, 25 единици/ml Taq полимераза и 30 цикъла, свързващи се при 60°C за 1 min, екстензия при 72°C за 30 s, и 1 min денатурация при 95°C.

Получаване на мембрани

Клетките, които са култивирани както по-горе, се събират и промиват три пъти с охладен PBS и се замразяват при -80°C . Пелетите се суспендират отново в 20 mM охладен HEPES-NaOH буфер, съдържащ 10 mM EDTA при pH 7.4 и се хомогенизират с политрон (Kinematica, AG, Littau, Switzerland) за 10 s при 10 000 об/min. След това се центрифугира за 30 min при 4°C , пелетите се промиват веднъж със същия буфер, и още един път с 20 mM охладен HEPES-NaOH буфер, който съдържа 0.1 mM EDTA, (pH 7.4). Съдържанието на протеин се измерва като се използва метод на Pierce (Socochim, Lausanne, Switzerland), при което се използва говежди серумен албумин за стандарт.

Свързване на [^3H]-LY354740

След това мембраните се размразяват и се суспендират отново в 50 mM охладен Tris-HCl буфер, който съдържа 2 mM MgCl_2 и 2 mM CaCl_2 (pH 7) (свързващ буфер). Крайната концентрация на мембраните в изследването е 25 μg протеин/ml. Провеждат се експерименти на инхибиране с мембраните, които са инкубирани с 10 nM [^3H]-LY354740 при стайна температура за 1 h в присъствието на различни концентрации от съединението, което се тества. След като се инкубират, мембраните се филтрират през Whatmann GF/C филтри от стъкловидни влакна и се промиват 5 пъти с охладен свързващ буфер. Неспецифичното свързване се измерва в присъствието на 10 μM DCG IV. След това филтрите се пренасят в пластмасови съдове, съдържащи 10 ml сцинтилационна течност Ultima-gold (Packard, Zurich, Switzerland) и радиоактивността се измерва чрез течна сцинтилация в Tri-Carb 2500 TR брояч (Packard, Zurich, Switzerland).

Анализ на данните

Кривите на инхибиране са изготвени чрез четири параметъра на логистично уравнение, което дава стойностите на K_i и Hill коефициентите.

ПРИМЕРИ

ОБЩА ПРОЦЕДУРА А

Получаване на 4-йодо-2-нитроанилини чрез йодиране на 2-нитроанилин [съгласно описаното в Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick. Aust. J. Chem. 1983, 36, 2317-25]

Към разбъркван разтвор на 1.0 mol 2-нитроанилин в 500 ml HOAc, съдържащ 93-103 g, 1.125-1.25 mol безводен NaOAc се прибавят за 60 min 59-66 mL, 1.125-1.25 mol йоден монохлорид в 300 mL HOAc. Реакционната смес се загрява до дадената температура докато чрез тънкослойна хроматография се докаже пълното превръщане на изходните материали, и се разбърква още 30 min при 23°C, после се разрежда бавно с 1000 mL вода, което е причина за отделянето на кристален продукт. Разбъркването продължава още 1 h и продуктът се филтрира, промива се без наличието на HOAc и се суши под вакуум при 60°C.

ПРИМЕР А1

5-Хлоро-4-йодо-2-нитро-фениламин

Цитираното съединение се получава от 5-хлоро-2-нитроанилин чрез йодиране с йоден монохлорид в HOAc/NaOAc съгласно общата процедура А (80°C). Продуктът се получава като оранжево твърдо вещество.

MS (EI) 298 (M⁺) и 300 [(M+2)⁺]; т.т. 202-203°C (с разпадане)

Обща процедура Б

Получаване на (2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер от 2-нитроанилини

Метод а (от 2- нитроанилини): Към разтвор на 4.1 mL, 34.1 mmol дифосген в 40 ml EtOAc при 0°C се прибавят 45.5 mmol разтвор на 2-нитроанилин в 200-500 ml EtOAc и сместа се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 18 h. Разтворителят се отделя под вакуум и се изолира кафяво твърдо вещество, което се тритурира с 200 ml горещ хексан. Твърдият продукт се филтрира и филтратът се концентрира под понижено налягане до отделяне на 2-нитрофенилизоцианат като жълто твърдо вещество. Този продукт се кипи на обратен хладник в смес от излишък на трет-бутанол в CH₂Cl₂ за 2.5 h. Разтворителят се отделя и се получава

оранжево твърдо вещество, което се пречиства чрез колонна хроматография на силика гел, като се използва хексан/ EtOAc и се получава (2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер като жълто твърдо вещество.

Метод б: (от 2-нитроанилини): Към смес на 142 mmol 2-нитроанилин и 55.5 g, 170 mmol цезиев карбонат в 740 mL 2-бутанон се прибавя на капки 37.8 g, 173 mmol разтвор на Woc_2O в 170 ml 2-бутанон и получената смес се разбърква при 50°C до 80°C докато се установи пълната конверсия чрез TLC. Разтворителят се отделя под вакуум, остатъкът се обработва със смес от 240 ml H_2O и 240 ml MeOH и се екстрахира с хексан (3 x 500 ml). Обединените хексанови слоеве се промиват и се сушат с 200 ml разсол и всички водни слоеве се екстрахират отново с 300 ml хексан. Обединените хексанови слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и разтворителят се отделя под вакуум до получаване на оранжево твърдо вещество, което се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с хексан/EtOAc и се получава (2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер като жълто твърдо вещество.

Метод в: (от 2-нитроанилини): Към разтвор на 550 mmol 2-нитроанилин и 1.22 g, 10 mmol DMAP в 1000 ml THF при 23°C за 70 min се прикапват 246 g, 1128 mmol Woc_2O в 500 mL THF и разбъркването продължава при 23°C още 75 min. Цялата смес се изпарява до сухо и се суши под дълбок вакуум до отделяне на кафяво твърдо вещество. Този материал се разтваря в 1100 mL DCM, охлажда се до 0°C и се прикапват 84 ml 1100 mmol TFA. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 2 h, излива се върху ледено охладен наситен разтвор на NaHCO_3 , екстрахира се с DCM, промива се с разсол и се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се отделя под вакуум и се получава тъмно кафяво твърдо вещество, което се покрива със силика гел и се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с хексан: EtOAc и се получава (2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер като жълто твърдо вещество.

Метод г (от 2-нитроацетанилиди): Към разтвор на 100 mmol 2-нитроацетанилид и 122 mg, 1 mmol DMAP в 100 mL THF при 23°C се прибавят на капки за 15 min

разтвор на 22.92 g, 105 mmol Vos_2O в 100 mL THF и разбъркването продължава при 23°C докато TLC даде индикация за пълно осъществяване на превръщането. Цялата смес се изпарява до сухо и се суши под дълбок вакуум докато се отдели тъмно кафяво вещество. Този материал се разтваря в 200 mL THF и се прикапват 77 mL, 500 mmol 25% NH_4OH . Сместа се разбърква при 23°C докато TLC покаже пълна конверсия, излива се в 1N разтвор на HCl, екстрахира се с EtOAc, промива се органичният слой с наситен разтвор на NaHCO_3 и разсол, суши се над MgSO_4 . Разтворителят се отделя под вакуум и се получава жълтеникаво до кафяво вещество, което по принцип е достатъчно чисто да се използва в следваща трансформация, или- ако е необходимо- покрива се с силика гел и се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с хексан/EtOAc и се получава (2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер като жълто твърдо вещество.

ПРИМЕР В1

(5-хлоро-4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава през изоцианата от 7.0 g, 23.45 mmol 5-хлоро-4-йодо-2-нитро-фениламин (пример А1) с 2.12 mL, 17.6 mmol дифосген в 30 mL EtOAc, последвано от третиране с 100 mL t-BuOH в 100 mL CH_2Cl_2 съгласно обща процедура Б (метод а). Получава се жълто твърдо вещество, добив 7.1 g, 76%.

MS (EI) 398 (M+) и 400 [(M+2)⁺]; т.т. 82-84°C.

ПРИМЕР В2

(4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава през ди-Вос-съединение от търговски достъпния 4,5-дихлоро-2-нитроанилин (15g, 72.5 mmol) и 32.4 g, 148.5 mmol Vos_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се кафяво твърдо вещество, добив 21.63g, 97%.

MS (ISN) 305 [(M-H)-]; т.т. 68-73°C.

ПРИМЕР В3

5-Флуоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от 5-флуоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фениламин; получен от търговски достъпен 5.21 g, 23.2 mmol 4-амино-2-флуоробензотрифлуорид чрез ацетилиране с As_2O в толуен при $23^\circ C$, нитриране с 100%-на азотна киселина при $10-23^\circ C$ и деацетилиране с 2N NaOH в THF при $50^\circ C$ и 10.63 g, 48.7 mmol Woc_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се светло жълто твърдо вещество, добив 6.33 g, 84%. MS (ISN) 323 [(M-H)]; т.т. $104^\circ C$.

ПРИМЕР В4

[4-Йодо-2-нитро-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от 10.41 g, 29 mmol 4-йодо-2-нитро-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-фениламин, (получен чрез разбъркване на 8.95 g, 30 mmol 5-хлоро-4-йодо-2-нитрофениламин (пример А1), 30 mL 2,2,2-трифлуороетанол и 4.36 g, 66 mmol KOH в 60 mL DMSO при $23^\circ C$ в продължение на 35 дни, и 12.87 g, 59 mmol Woc_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се жълто твърдо вещество, добив 13.34g, 100%. MS (ISN) 461 [(M-H)]

ПРИМЕР В5

5-Хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от търговски достъпен продукт, 22.61 g, 94 mmol 5-хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фениламин [CAS-No.35375-74-7] и 42.06 g, 193 mmol Woc_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се жълто твърдо вещество, добив 31.82 g, 99%.

MS (ISN) 339.1 [(M-H)] и 341 [(M+2-H)]; т.т. $113-115^\circ C$.

ПРИМЕР В6

5-Хлоро-4-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от търговски достъпен продукт, 59 g, 254 mmol 3'-хлоро-4'-флуоро-6'-нитро-ацетанилид [CAS-No.81962-58-5] и 58.13 g, 266 mmol Wos_2O , последвано от третиране с 77.5 mL, 507 mmol 25%-ов NH_4OH съгласно обща процедура В (метод d). Получава се жълто твърдо вещество, добив 73.53 g, 100%.

MS (ISN) 289.1 [(M-H)-] и 291 [(M+2-H)-]; т.т. 73-74°C.

ПРИМЕР В7

[2-Нитро-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от търговски достъпен продукт, 22.61 g, 94 mmol 4-йодо-2-нитро-5-(2,2,2-трифлуороетокси)-фениламин (пример А1), 2,2,2-трифлуороетанол и KOH в DMSO при 23°C за 32.5 дни, и Wos_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се жълто твърдо вещество, добив 18.955 g.

MS (ISN) 403 [(M-H)]

ПРИМЕР В8

(5-Хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от търговски достъпен 10.0 g, 53.6 mmol 5-хлоро-4-метил-2-нитроанилин и 23.9 g, 109 mmol Wos_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се чрез колонна хроматография (толуен: етил ацетат 19:1) като жълто твърдо вещество, добив 14.6 g, 95%.

MS (ISN) 285.1 [(M-H)].

ПРИМЕР В9

(4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава чрез ди-Вос-съединение от търговски достъпен 24.9 g, 137 mmol 4-циано-5-флуоро-2-нитроанилин [Ohmori et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 467-475] и 61.5 g, 282 mmol Wos_2O , последвано от третиране с 2 еквивалента TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура В (метод с). Получава се чрез

колонна хроматография (хексан : етил ацетат 4:1) като бледо жълто твърдо вещество, добив 14.5 g, 39%. MS (ISN) 280.1 [(M-H)].

ОБЩА ПРОЦЕДУРА С

Получаване на 5-N-субституирани-(2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилови естери

(5-Хлоро- или флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер се разбърква с желания амин, евентуално с DMSO, DMF, DMA, NMP или THF и/или DIPEA или Et₃N при температура 23°C до 130°C, докато TLC даде индикация за пълно усвояване на хлорида или флуорида. Реакционната смес се охлажда до 23°C, излива се в ледена вода, утайката се филтрира, промива се с вода и се суши под вакуум. В случай когато продуктът не се утаи, сместа се екстрахира с EtOAc, промива се с вода и разсол, суши се над натриев сулфат. Разтворителят се филтрира и отделя под вакуум и се получава суров продукт, и по желание ако е необходимо, той се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с хексан: етил ацетат и се получава пречистено цитираното съединение.

ПРИМЕР С1

(4-Хлоро-5-диметиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.0 g, 9.77 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 8.7ml, 48.8 mmol диметиламин (5.6 N в етанол), в 35 ml DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 2.81 g жълто твърдо вещество.

MS (ISN) 316 [(M-H)-] и 318 [(M+2-H)]; т.т. 136-138°C.

ПРИМЕР С2

(5-Диметиламино-4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 399 mg, 1 mmol 5-хлоро-4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В1) и 0.36ml, 2 mmol диметиламин (5.6 N в етанол), в 3 ml THF при 65°C в продължение на 18 h в

запечатана колба съгласно обща процедура С. Получават се 386 mg жълто-твърдо вещество. MS (EI) 407 [(M-H)], т.т. 120-122°C.

ПРИМЕР С3

{4-Хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-нитро-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.07 g, 10 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина (пример В2), 2.43 mL, 23 mmol N-(2-метоксиетил)-метиламин и 4.2 mL, 30 mmol Et₃N в 20 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 3.57 g кафяво масло.

MS (ISP) 360 [(M+H)⁺] и 362 [(M+2+H)⁺].

ПРИМЕР С4

(5-Диметиламино-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.62 g, 5.0 mmol (5-флуоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В3) и 4.47 mL, 25.0 mmol диметиламин (5.6 N в EtOH) в 10 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. получават се 1.48 g жълто твърдо вещество.

MS (ISN) 348 [(M-H)], т.т. 110°C.

ПРИМЕР С5

[4-Хлоро-5-(етил-метиламино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.0 g, 9.77 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 2.89 g, 48.8 mmol N-етил-метиламин в 35 mL DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 3.21 g бледо жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 330.3 [(M+H)⁺], т.т. 94°C.

ПРИМЕР С6

[4-Хлоро-5-(диетил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.0 g, 9.77 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 2.50 g, 34.2 mmol N-метил-пропил-амин в 30 mL DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 3.58 g бледо жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 344.3 $[(M+H)^+]$, т.т. 68°C.

ПРИМЕР С7

[4-Хлоро-5-(диетил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.0 g, 9.77 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 3.57 g, 48.8 mmol диетиламин в 35 mL DMSO при 60°C съгласно обща процедура С. Получават се 2.63 g жълто твърдо вещество. MS (ISP) 344.3 $[(M+H)^+]$, т.т. 95°C.

ПРИМЕР С8

[4-Хлоро-2-нитро-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и пиролидин в DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 6.65 g жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 342 $[(M+H)^+]$ и 344 $[(M+2+H)^+]$, т.т. 95°C.

ПРИМЕР С9

[4-Хлоро-5-(циклопропил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.07 g, 10 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 3.22 g, 30 mmol циклопропил-метиламин и 6.97 mL, 50 mmol Et₃N в 30 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 2.63 g жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 342.2 $[(M+H)^+]$ и 344 $[(M+2+H)^+]$ т.т. 104-106°C.

ПРИМЕР С 10

(2-нитро-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 6.81 g, 20 mmol (5-хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В5) и 8.27 mL, 100 mmol пиролидин в 70 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 7.35 g жълто твърдо вещество.

MS (ISN) 374 [(M-H)], т.т. 138-141°C.

ПРИМЕР С 11

(5-Диметиламино-4-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 6.81 g, 20 mmol (5-хлоро-4-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В6) и 10.9 mL, 86 mmol 7.9 M Me₂NH (40% в H₂O) в 35 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 4.93 g жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺], т.т. 144-148°C.

ПРИМЕР С 12

(4-хлоро-2-нитро-5-пиперидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и пиперидин в DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 1.173 g жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺] и 358 [(M+2+H)⁺], т.т. 132-133°C.

ПРИМЕР С 13

(4-Флуоро-2-нитро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.81 g, 20 mmol (5-хлоро-4-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В6) и 8.27 mL, 100 mmol пиролидин в 40 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 6.42 g жълто твърдо вещество. MS (ISP) 326 [(M+H)⁺], т.т. 188-193°C.

ПРИМЕР С 14

(5-Азетидин-1-ил-4-хлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 6.14 g, 20 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2), 2.33 mL, 34 mmol азетидин и 8.4 mL, 60 mmol Et₃N в 40 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 1.173 g жълто твърдо вещество. MS (EI) 327 (M⁺) и 329 [(M+2)].

ПРИМЕР С 15

(5-Азетидин-1-ил-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В5), азетидин и Et₃N в DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 6.925 g жълто твърдо вещество. MS (ISN) 360 [(M-H)]

ПРИМЕР С 16

[5-(Циклопропилметил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.11 g, 15 mmol (5-хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В5), 5.47 g, 45 mmol циклопропилметил-метил-амин хидрохлорид и 10.5 mL, 75 mmol Et₃N в 50 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 5.73 g жълто твърдо вещество. MS (ISN) 388 [(M-H)] т.т. 51°C.

ПРИМЕР С 17

[5-(Циклопропил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.40 g, 10 mmol (5-хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В 5), 3.22 g, 30 mmol циклопропилметил-амин хидрохлорид и 6.97 mL, 50 mmol Et₃N в 50

ml DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 3.74 g жълто твърдо вещество. MS (ISP) 374.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 18

(2-Диметиламино-2'-флуоро-5-нитро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 9.568 g, 26 mmol (2-хлоро-2'-флуоро-5-нитро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример D3) и 12 mL Me₂NH (60% във вода) в 87 mL DMSO при 23°C съгласно обща процедура С. Получават се 4.54 g жълто твърдо вещество. MS (ISP) 376.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 19

(2-Диметиламино-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.5 g, 12.2 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B8) и 11 mL, 61.0 mmol 3% диметиламин в етанол, в 35 mL DMSO при 50°C съгласно обща процедура С. Получават се 3.50 g, 97% жълто вещество. MS (ISP) 296.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 20

(5-Циано-5-диметиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.0 g, 7.11 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B9) и 6.3 mL, 35 mmol 33% диметиламин (в етанол) в 30 mL DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.87 g, 86% жълто вещество. MS (ISP) 307.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 21

[4-Метил-5-(метил-пропил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.5 g, 12.2 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B8) и 6.5 mL, 61.0 mmol

N-метилпропиламин в 35 ml DMSO при 55°C съгласно обща процедура С.

Получават се 3.89 g, 98% жълто масло. MS (ISP) 324.4 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 22

[5-(Етил-метил-амино-4-метил-2-нитро-фенил)]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 3.5 g, 12.2 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В 8) и 5.5 ml, 61.0 mmol N-етилметиламин в 35 ml DMSO при 55°C съгласно обща процедура С. Получават се 3.58 g, 95% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 310.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 23

[4-Хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.0 g, 16.3 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 5.95 g, 81.4 mmol N-изопропил-метиламин в 50 mL DMSO при 75°C съгласно обща процедура С. Получават се 4.07 g, 73% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 344.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 24

[4-Хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.0 g, 16.3 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 7.09 g, 81.4 mmol N-изобутил-метиламин в 50 mL DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 5.79 g, 99% жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 358.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 25

(4-Циано-2-нитро-5-пирролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.0 g, 7.11 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина (пример В9) и 2.94 ml, 35.6 mmol пирролидин в

30 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.97 g, 83% жълто вещество. MS (ISP) 331.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 26

[4-Циано-5-(метил-пропил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.95 g, 6.93 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В9) и 3.72 ml, 34.7 mmol N-метил-пропиламин в 20 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.75 g, 75% жълто вещество.

MS (ISP) 333.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР С 27

(4-Циано-5-диетиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.95 g, 6.93 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В9) и 3.60 ml, 34.7 mmol N,N-диетиламин в 20 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.78 g, 77% жълто вещество. MS (ISP) 333.2 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР С 28

[4-Циано-5-(изопропил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 1.95 g, 6.93 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В9) и 3.60 ml, 34.7 mmol N-изопропил-N-метиламин в 30 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.84 g, 79% жълто вещество. MS (ISP) 333.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР С 29

[4-Циано-5-(изобутил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.95 g, 6.93 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В9) и 3.60 ml, 34.7

mmol N-изобутил-N-метиламин в 20 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.87 g, 77% жълто вещество.

MS (ISP) 347.4 [(M-H)]

ПРИМЕР С 30

(4-Циано-2-нитро-5-пиперидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.0 g, 7.11 mmol (4-циано-5-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В9) и 3.51 ml, 35.6 mmol пиперидин в 20 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 1.94 g, 79% жълто вещество. MS (ISP) 345.3 [(M-H)]

ПРИМЕР С 31

(4-Хлоро-5-изобутиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.0 g, 9.77 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2) и 3.57 ml, 48.8 mmol изобутиламин в 20 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 2.26 g, 67% жълто вещество. MS (ISP) 344.2 [(M-H)]

ПРИМЕР С 32

[5-(Метил-пропил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 4.0 g, 11.7 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В5) и 5.73 ml, 41.1 mmol N-метил-пропил-амин в 30 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 4.04 g, 91% жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 378.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР С 33

[5-(Изобутил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 4.0 g, 11.7 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B5), 1.54g, 17.6 mmol N-изобутил-метиламин и 5.73 ml, 41.1 mmol триетиламин в 30 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура C. Получават се 4.18 g, 91% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 390.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР C 34

[5-(Изопропил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 4.0 g, 11.7 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B5), 3.67g, 35.2 mmol N-изобутил-метил-амин и 5.73 ml, 41.1 mmol триетиламин в 30 ml DMSO при 50°C съгласно обща процедура C. Получават се 3.27 g, 74% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 376.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР C 35

[5-(Изопропил-метил-амино)-4-метил-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 3.01 g, 10.5 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B8), 4.33g, 52.3 mmol N-изобутил-метиламин в 30 ml DMSO при 55°C съгласно обща процедура C. Получават се 1.84 g, 52% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 336.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР C 36

(4-Метил-2-нитро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 3.01 g, 10.5 mmol (5-хлоро-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример B8), 4.33g, 52.3 mmol пиролидин в 30 ml DMSO при 55°C съгласно обща процедура C. Получават се 3.27 g, 97% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 320.3 [(M-H)⁻], т.т. 145°C.

ПРИМЕР C 37

(4-Хлоро-5-изопропиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава 5.0 g, 10.5 mmol (4,5-дихлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В2), 7.0g, 81.4 mmol изопропил-амин в 35 ml DMSO при 55°C съгласно обща процедура С. Получават се 3.95 g, 73% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 330.2 [(M+H)⁺].

ПРИМЕР С 38

(5-Изобутиламино-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.00 g, 14.7 mmol (5-хлоро-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В5), 1.54g, 17.6 mmol N-изобутил-метиламин и 7.36 ml, 73.4 mmol изобутиламин в 35 ml DMSO при стайна температура съгласно обща процедура С. Получават се 5.39 g, 97% жълто твърдо вещество. MS (ISP) 376.3 [(M-H)]

ОБЩА ПРОЦЕДУРА D

Получаване на (4-арил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер чрез директен синтез на Suzuki от (4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер с арилборни киселини

Смес от 3.0 mmol (4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер, 4.5 mmol арилборна киселина и 2 mol % PdCl₂(PPh₃)₂ се кипи на обратен хладник в 25 ml 1,4-диоксан и 7.5 mL 2M разтвор на Na₂CO₃ (или алтернативно с 7.5 mL 1M разтвор на NaHCO₃), 6.0 mmol LiCl и 3 mol % (Ph₃P)₄Pd в 30 mL DME; също възможно е с 9.0 mmol Et₃N, 3 mol % Pd(OAc)₂, 6 mol % PPh₃ в 10 mL DMF при 100°C] докато TLC даде индикация за пълното превръщане на йодида. Сместа се пренася в разделителна фуния, прибавят се 25 mL H₂O и продуктът се екстрахира с етер или етил ацетат (3 x 30 mL). Обединените органични слоеве се промиват с 50 mL разсол и се сушат над натриев сулфат. Разтворителят се отделя и се получава кафяв остатък, който се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с

циклохексан: етер или циклохексан: етил ацетат и се получава цитираното съединение.

ПРИМЕР Д1

(2-Диметиламино-2',3'-дифлуоро-5-нитро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-диметиламино-4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С2) и 2,3-дифлуорофенилборна киселина съгласно обща процедура Д. Получават се 3.096 g жълто твърдо вещество. MS (ISN) 392 [(M-H)]

ПРИМЕР Д2

[2'-Флуоро-5-нитро-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от [4-йодо-2-нитро-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В4) и 2-флуорофенилборна киселина съгласно обща процедура Д. Получават се 1.39 g жълто твърдо вещество. MS (ISP) 491 [(M+H)⁺]; т.т. 73-75°C

ПРИМЕР Д3

(2-Хлоро-2-флуоро-5-нитро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 30 g, 75.3 mmol (5-хлоро-4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В1) и 13.82 g, 98.8 mmol 2-флуорофенилборна киселина съгласно обща процедура Д. Получават се 1.39 g жълто свещества като смола.

MS (ISN) 365.0 [(M-H)]

ОБЩА ПРОЦЕДУРА Е

Получаване на (4-арил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилови естери чрез свързване по Suzuki от (4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер с бис(пинаколато)диборид и следваща реакция с арил халиди

Смес от 2.0 mmol (4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер, 2.2 mmol бис(пинаколато)диборид, 6.0 mmol KOAc 3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ в 25 mL 1,4-диоксан се разбърква при 110°C докато TLC даде индикация за пълното превръщане на йодида [Tetr. Lett. 1997, 38, 3841-3844]. След прибавянето на 4.0 mmol арил халид, 3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и 7.5 mL 2 M разтвор на Na_2CO_3 сместа се разбърква при 100°C докато TLC дава индикация за пълното превръщане на междинния борен естер. Сместа се пренася в разделителна фуния, прибавят се 30 mL вода и продуктът се екстрахира с етер или етил ацетат (3 x 50 mL). Обединените органични слоеве се промиват с 100 mL разсол и се сушат над натриев сулфат. Разтворителят се отделя и се получава кафяв остатък, който се пречиства чрез силика гел хроматография с циклохексан: етер или циклохексан: етил ацетат и се получава цитираното съединение.

ОБЩА ПРОЦЕДУРА F

Получаване на 5-хлоро-4-пирол-1-ил-фениламини чрез кондензация на 5-хлоро-2-нитро-1,4-фенилендиамини с 2,5-диметокситетрахидрофури

[J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1003-1005]

Смес от 4.69 g, 25 mmol 5-хлоро-2-нитро-1,4-фенилендиамин, 26-32.5 mmol 2,5-диметокситетрахидрофуран в 150 mL HOAc се разбърква при 60-120°C докато TLC покаже индикация за пълното превръщане на фенилендиамин. След охлаждане до 23°C сместа се излива в 500 mL разсол и се екстрахира с етил ацетат (3 x 200 mL). Обединените органични слоеве се промиват с 300 mL разсол и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителят се отделя и се получава кафяв остатък, който се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с циклохексан: етил ацетат и се получава цитираното съединение.

ОБЩА ПРОЦЕДУРА G

Получаване на 2,5-диметоксидихидрофури чрез бромиране на фури с MeOH

[Tetrahedron 1971, 27, 1973-1996]

Към разтвор на 177.5 mmol фуран в смес от 54 ml безводен етер и 79 ml абсолютен метанол, поддържана при -35°C, се прибавят постепенно 10.0 mL, 195 mmol бром в

105 mL MeOH при разбъркване. Реакционната смес се разбърква още 30 min, насища се с газообразен NH_3 до pH 8 и се оставя да се загрее до 23°C . Излива се в ледена вода, екстрахира се с етер (3 x 400 mL), промива се с разсол, суши се над натриев сулфат. Разтворителят се изпарява и се получава остатъчна жълта течност, която се пречиства чрез вакуум дестилация до получаване на цитираното съединение.

ОБЩА ПРОЦЕДУРА Н

Получаване на (4-алкинил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилови естери чрез свързване по Sonogashira на (4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилови естери с ацетиленови съединения:

Също: свързване по Sonogashira на (4-етинил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилови естери с арил халиди

Смес от 3.0- 4.5 mmol халид, 3.0- 4.5 mmol ацетиленово съединение, 13.5 mmol Et_3N , 5 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и 2.5 mol % PPh_3 в 12 mL THF (при много неразтворим материал може да се прибави до 12 mL DMF) се разбърква за 20 min при 23°C докато се прочиства с аргон. Прибавят се 1.2 mol % CuI и разбъркването продължава докато чрез TLC се получи индикация за пълното превръщане на второстепенния продукт [виж *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8551]. Сместа се пренася в разделителна, прибавят се 50 mL 5% лимонена киселина и продуктът се екстрахира с етил ацетат (2 x 100 mL). Обединените органични слоеве се промиват с 50 ml наситен разтвор на NaHCO_3 и 50 ml разсол, последвано от сушене над магнезиев сулфат. Разтворителят се отделя и се получава жълт остатък, който се пречиства чрез силика гел колонна хроматография с хексан: етил ацетат и/или се тритурира с хексан или воден етанол и се получава цитираното съединение.

ПРИМЕР Н1

(5-Хидроксиметил-2-нитро-4-фенилетинил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 386 g, 0.97 mmol (5-диметиламино-4-йодо-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С2) и 149 mg,

1.46 mmol фенилацетилен съгласно обща процедура Н. Получават се 370 mg оранжево твърдо вещество. MS (EI) 381 (M⁺); т.т. 141-149°C.

ОБЩА ПРОЦЕДУРА J

Получаване на (2-амино-фенил)-каарбаминова киселина трет-бутилови естери чрез редукция на (2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилови естери

Метод А: каталитично хидрогениране

Смес от 1.0 mmol от нитро съединението в приблизително 20 mL метанол или етанол и THF (1:1) (или само етил ацетат за ароматни хлориди) и 20 mg 10% паладий/въглерод, 20 mg Raney-Nickel или 5% платина/въглерод се разбъркват енергично при 23°C под атмосфера от водород докато TLC покаже пълна конверсия. Катализаторът се отфилтрира, промива се с метанол или етанол и THF (1:1) (или етил ацетат), разтворителят се отделя под вакуум и се получава цитираното съединение, което по принцип е достатъчно чисто за следващи трансформации, но ако е необходимо би могло да се прекристализира от горещ хексан.

Метод б: Редукция с SnCl₂• 2H₂O

Смес от 1.0 mmol от нитро съединението и 5.0 mmol SnCl₂• 2H₂O се разбърква в 30 mL EtOH при 70-80°C или алтернативно в 3 mL пиридин и 12 mL DMF при 23°C под атмосфера от аргон, докато TLC даде индикация за пълно превръщане. (*Tetr. Lett.* 1984, 25, 839). Реакционната смес се нагласява до pH 8 чрез прибавяне на наситен разтвор на NaHCO₃ и се екстрахира с етил ацетат (2 x 100 mL). Обединените органични слоеве се промиват с разсол и се сушат над натриев сулфат.

Разтворителят се отделя и се получава жълто твърдо вещество, което ако е необходимо може да се пречисти чрез силика гел колонна хроматография.

Метод с: редукция с Zn и NH₄Cl

Към смес на 1.0 mmol от нитро съединението в 30 mL EtOH/THF/ наситен разтвор на NH₄Cl (1:1:1) се прибавят 3.0 mmol цинков прах и сместа се разбърква при 70°C под атмосфера от аргон докато TLC даде индикация за пълно превръщане.

Обработка се с водни разтворители както е описано в метод б.

ПРИМЕР J1

(2-Амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.76 g, 8.74 mmol (4-хлоро-5-диметиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C1) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.3 g оранжево вещество.

MS (ISP) 286 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 288 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 96-101°C

ПРИМЕР J2

(2-Амино-5-диметиламино-4-фенилетирил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-диметиламино-2-нитро-4-фенилетирил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример H1) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.927 g кафяво вещество. MS (ISP) 352 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J3

(5-Амино-2-диметиламино-2',3'-дифлуоро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-диметиламино-2',3'-дифлуоро-5-нитро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример D1) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.206 g оранжево вещество. MS (ISP) 364 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J4

{2-Амино-4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метиламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.46 g, 9.62 mmol {4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-нитро-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C3) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.25 g жълто вещество.

MS (ISP) 330 $[(M+H)^+]$ и 332 $[(M+2+H)^+]$; т.т. 112°C.

ПРИМЕР J5

[5-Амино-2'-флуоро-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от [2-флуоро-5-нитро-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример D2) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно обща процедура J (метод а). Получават се 1.17 g сиво вещество. MS (ISP) 401 $[(M+H)^+]$.

ПРИМЕР J6

(2-Амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-диметиламино-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C4) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно обща процедура J (метод а). Получават се 1.34 g аморфно жълто вещество. MS (ISP) 320 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР J 7

[2-Амино-4-хлоро-5-(етил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.0 g, 9.09 mmol [4-хлоро-5-(етил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C5) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.64 g бледо кафяво вещество. MS (ISP) 300.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 81°C.

ПРИМЕР J 8

[2-Амино-4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.15 g, 9.16 mmol [4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C6) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.58 g бледо кафяво вещество. MS (ISP) 314.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 92°C.

ПРИМЕР J 9

[2-Амино-4-хлоро-5-(диетил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.25 g, 6.54 mmol [4-хлоро-5-(диетил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С7) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.55 g оранжево вещество. MS (ISP) 314.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 110°C.

ПРИМЕР J 10

(2-Амино-4-хлоро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-2-нитро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С8) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 4.80 g червено вещество. MS (ISP) 312 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 314 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 135-138°C.

ПРИМЕР J 11

[2-Амино-4-хлоро-5-(циклопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.2 g, 9.36 mmol [4-хлоро-5-(циклопропил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С9) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.0 g червено вещество. MS (ISP) 312 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 314 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J12

(2-Амино-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 7.35 g, 19.75 mmol (2-нитро-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С10) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 6.75 g светло оранжево вещество.

MS (ISP) 346 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 101-103°C.

ПРИМЕР J13

(2-Амино-5-диметиламино-4-флуоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 4.88 g, 16 mmol (5-диметиламино-4-флуоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 11) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 4.55 g зелено вещество. MS (ISP) 270 $[(M+H)^+]$; т.т. 120-123°C.

ПРИМЕР J 14

(2-Амино-4-хлоро-5-пиперидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от [4-хлоро-2-нитро-5-пиперидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С12) чрез редукция с $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 747 mg светло кафяво вещество. MS (ISP) 326 $[(M+H)^+]$ и 328 $[(M+2+H)^+]$; т.т. 149-151°C

ПРИМЕР J 15

(2-Амино-4-флуоро-5-пиридин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 6.37 g, 20 mmol (4-флуоро-2-нитро-5-пиридин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 13) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 5.92 g зелено вещество. MS (ISP) 296 $[(M+H)^+]$; т.т. 75-76°C.

ПРИМЕР J 16

(2-Амино-5-азетидин-1-ил-4-хлоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-азетидин-1-ил-4-хлоро-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 14) чрез хидрогениране с 5% Pt/C съгласно обща процедура J (метод а). Получават се 3.664 g бяло вещество. MS (ISP) 298 $[(M+H)^+]$ и 300 $[(M+2+H)^+]$; т.т. 176-179°C

ПРИМЕР J 17

(2-Амино-5-азетидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-азетидин-1-ил-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 15) чрез хидрогениране с 5% Pt/C съгласно обща процедура J (метод а). Получават се 5.173 g бяло вещество. MS (ISP) 332 $[(M+H)^+]$; т.т. 166-167°C.

ПРИМЕР J 18

[2-Амино-5-(циклопропилметил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.66 g, 14.5 mmol [5-(циклопропилметил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С16) чрез редукция с $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 4.7 g жълто оцветено вещество. MS (ISP) 360 $[(M+H)^+]$; т.т. 56°C.

ПРИМЕР J19

[2-Амино-5-(циклопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.74 g, 9.96 mmol [5-(циклопропил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С16) чрез редукция с $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.0 g оранжево оцветено полутвърдо вещество. MS (ISP) 346.4 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР J 20

(5-Амино-2-диметиламино-2'-флуоро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 4.54 g, 12.1 mmol (2-диметиламино-2'-флуоро-5-нитро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 18) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 3.324 g светло кафяво вещество. MS (ISP) 346.4 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР J 21

[2-Амино-5(2,2,2-трифлуоро-етокси)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-нитро-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример В 7) чрез хидрогениране с 5% Pt/C съгласно обща процедура J (метод а). Получават се 17.374 g бяло вещество. MS (ISP) 375 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР J 22

(2-Амино-5-диметиламино-4-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.22 g, 10.9 mmol (5-диметиламино-4-метил-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 19) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 2.05 g, 58% сиво оцветено вещество. MS (ISP) 266.3 [(M+H)⁺], т.т. 78°C

ПРИМЕР J23

(2-Амино-4-циано-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.9 g, 12.7 mmol (4-циано-5-диметил-амино)-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С20) чрез редукция с SnCl₂•2H₂O съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.05 g, 58% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 277.2 [(M+H)⁺], т.т. 120°C

ПРИМЕР J 24

[2-Амино-4-метил-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.59 g, 11.1 mmol [4-метил-5-(метил-пропил-амино)-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 21) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 3.23 g, 99% пурпурно оцветено вещество.
MS (ISP) 294.4 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР J25

[2-Амино-5-(етил-метил-амино)-4-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.28 g, 10.6 mmol [5-етил-метил-амино)-4-метил-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 22) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а).

Получават се 2.94 g, 99% пурпурно оцветено вещество. MS (ISP) 280.3 [(M+H)⁺]
ПРИМЕР J26

[2-Амино-4-хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 4.07 g, 11.8 mmol (4-хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С23) чрез редукция с SnCl₂•2H₂O съгласно общата процедура J (метод б).

Получават се 3.08 g, 83% бледо кафяво вещество.
MS (ISP) 314.3 [(M+H)⁺], т.т. 116°C

ПРИМЕР J27

[2-Амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.55 g, 15.5 mmol (4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С24) чрез редукция с SnCl₂•2H₂O съгласно общата процедура J (метод б).

Получават се 3.98 g, 78% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 328.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР J28

(2-Амино-4-циано-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.82 g, 5.48 mmol (4-циано-2-нитро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С25) чрез редукция с SnCl₂•2H₂O съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.27 g, 77% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 303.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР J29

[2-Амино-4-циано-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.64 g, 4.90 mmol (4-циано-5-метил-пропил-амино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C26) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.24 g, 83% тъмно червено масло. MS (ISP) 305.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J30

(2-Амино-4-циано-5-диетиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.66 g, 4.96 mmol (4-циано-5-диетиламино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C27) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.38 g, 91% почти бяло вещество. MS (ISP) 305.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, т.т. 151°C

ПРИМЕР J31

[2-Амино-4-циано-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.73 g, 5.17 mmol [4-циано-5-(изопропил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C28) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б).

Получават се 1.56 g, 99% почти бяло вещество. MS (ISP) 305.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, т.т. 77°C

ПРИМЕР J32

[2-Амино-4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.76 g, 5.05 mmol [4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C29) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б).

Получават се 1.55 g, 96% светло кафяво вещество.

MS (ISP) 319.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, т.т. 88°C

ПРИМЕР J33

(2-Амино-4-циано-5-пиперидин-1-ил-фенил)- карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.08 g, 5.71 mmol (4-циано-2-нитро-5-пиперидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C30) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.67 g, 99% почти бяло вещество. MS (ISP) 317.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, т.т. 86°C

ПРИМЕР J34

(2-Амино-4-хлоро-5-изобутиламино-фенил)- карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.93 g, 5.61 mmol (4-хлоро-5-изобутил-амино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C31) чрез редукция с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 1.30 g, 74% кафяво вещество. MS (ISP) 314.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J35

[2-Амино-5-(метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]- карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.78 g, 10.0 mmol [5-(метил-пропил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C32) чрез хидрогениране с 10% Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 3.40 g, 98% червено масло. MS (ISP) 248.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J36

[2-Амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]- карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.88 g, 9.91 mmol [5-(изобутил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример C33) чрез хидрогениране с 10% Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 2.70 g, 75% оранжево масло. MS (ISP) 362.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР J37

[2-Амино-5-(изопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.98 g, 7.90 mmol [5-(изопропил-метил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 34) чрез хидрогениране с 10% Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 2.42 g, 88% оранжево масло. MS (ISP) 348.5 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР J38

[2-Амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.48 g, 4.39 mmol [5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-2-нитро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 35) чрез хидрогениране с 10% Pd/C съгласно общата процедура J (метод а).

Получават се 1.08 g, 80% бяло твърдо вещество. MS (ISP) 348.5 [(M+H)⁺], т.т. 71°C

ПРИМЕР J39

(2-Амино-4-метил-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.27 g, 10.2 mmol (4-метил-2-нитро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С36) чрез хидрогениране с 10% Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 2.48 g, 83% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 292.3 [(M+H)⁺], т.т. 115°C

ПРИМЕР J40

(2-Амино-4-хлоро-5-изопропиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.75 g, 11.3 mmol (4-хлоро-5-изопропил-амино-2-нитро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 37) чрез редукция с SnCl₂•2H₂O съгласно общата процедура J (метод б). Получават се 2.90 g, 86% кафяво вещество. MS (ISP) 303.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР J 41

[2-Амино-5-(изобутил-амино)-4-трифлуоро-метил-фенил]-карбаминова киселина
трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 5.28 g, 13.99 mmol [5-изобутил-амино)-2-нитро-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример С 38) чрез хидрогениране с 10%-ов Pd/C съгласно общата процедура J (метод а). Получават се 3.69 g, 76% бледо жълто вещество.

MS (ISP) 348.5 [(M+H)+], т.т. 141°C

Следващите примери се отнасят до получаването на етилови или трет-бутилови 3-арил-3-оксо-пропионати (обща формула IVa), които служат като свързващи блокове в синтеза на съединенията, цел на изобретението (схема на синтез Н)

ОБЩА ПРОЦЕДУРА К

Метод а) Получаване на етил или трет-бутил 3-арил-3-оксо-пропионати

Етил или трет-бутил 3-арил-3-оксо-пропионатите се получават от арил киселинни хлориди и етил или трет-бутил малонат калиева сол [CAS-No.6148-64-7 и No.75486-33-8] с Et₃N и MgCl₂ в CH₃CN при 0°C до 23°C съгласно *Synthesis*, 1993, 290. Ако в тази реакция се използва свободна арил карбоксилна киселина тя се активира чрез третиране с етил хлороформиат и Et₃N и THF/CH₃CN при 0°C преди реакцията с малоновата сол.

Метод б) Получаване на трет-бутилови 3-арил-3-оксо-пропионати

Трет-бутилови 3-арил-3-оксо-пропионати алтернативно се получават от метил или етил арилови естери чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат (получен чрез третиране на трет-бутил ацетат с литиев диизопропиламид в THF при -78°C) в присъствието на литиев трет-бутоксид съгласно *Synthesis* 1985, 45. Ако след обработването продуктът съдържа остатъчен изходен материал, той би могъл да се отстрани чрез селективно осапунване с LiOH в THF/ MeOH/ H₂O при 23°C.

Метод в) Получаване на 3-арил-3-оксо-пропионовите киселини

3-арил-3-оксо-пропионовите киселини могат да се получат от арил киселинни хлориди и бис(триметилсилил)малонат с Et₃N и LiBr в CH₃CN при 0°C съгласно

Synthesis Commun. 1985, 15, 1039 (метод c1) или с *n*-BuLi в етер при -60°C до 0°C съгласно *Synthesis* 1979, 787 (метод c2).

ПРИМЕР К1

3-Оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина етилов естер

Цитираното съединение се получава от 3-[1,2,3]-триазол-1-ил-бензоена киселина, получена при кипене на обратен хладник на метил 3-азидобензоат [CAS-No.93066-93-4] в триметилсилил-ацетилен, последвано от осапунване с водна NaOH в етанол при кипене на обратен хладник) като се активира с етил хлороформиат/ Et_3N и реакция с калиева сол на етил малонат с Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN съгласно обща процедура К (метод а). Получават се 2.22 g светло жълто вещество.

MS (EI) 259 (M^+), т.т. $72-74^{\circ}\text{C}$.

ПРИМЕР К2

3-(3-Циано-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от метил 3-цианобензоат [CAS-No.13531-48-1] чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б).

Получава се светло кафяво полутвърдо масло. MS (EI) 245 (M^+).

ПРИМЕР К3

3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

цитираното съединение се получава от 2-циано-изоникотинова киселина етилов естер [CAS-No.58481-14-4] чрез третиране с литиев трет-бутилов ацетат съгласно обща процедура К метод б). Получават се 7.70 g светло кафяво твърдо вещество.

MS (ISN) 245 [$(\text{M}-\text{H})$]

ПРИМЕР К4

3-[3-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от етилов 3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-бензоат (получен чрез реакция на етилов 3-етинилбензоат [CAS-No.178742-95-5] със смес от NCS, ацеталдоксим, Et_3N и каталитично количество пиридин в CHCl_3 при 50°C съгласно *Tetrahedron* 1984, 40, 2985-2988) чрез третиране с литиев трет-бутил

ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 2.54 g жълто-твърдо вещество. MS (ISP) 302 $[(M+H)^+]$, т.т. 50-56°C.

ПРИМЕР К5

(RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (RS)-3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-бензоена киселина метилов естер (получен чрез сведните последователности: i) 15.55 g, 88 mmol метил 3-азидобензоат [CAS-No.93066-93-4] и 33.50 g, 132 mmol (RS)-трет-бутил-диметил-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-проп-1-инил]-силан [CAS-No.135294-85-8] се загряват до 60°C за 10 дни; ii) Полученият материал (48.2 g, около 88 mmol) се разбърква в 300 mL 1M TBAF в THF при 70°C за 6 дни и след това се кипи на обратен хладник в 400 mL 1N HCl за 2 h; iii) От получения материал 16.15 g, 74 mmol се разбъркват в 400 mL MeOH и 30 mL концентрирана H₂SO₄ при 23°C за 11 дни. Част от получения материал (4.60 g, 19.7 mmol) реагира с 2.67 mL, 29.5 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество 6.20 g, 19.5 mmol p-TsOH•H₂O в 38 mL DCM при 23°C в продължение на 20 h чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 8.47 g жълто масло. MS (ISP) 402 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР К6

3-[2-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-изоникотинова киселина метилов естер ([получена чрез: i) реакция на 2-йодо-изоникотинова киселина метилов естер [CAS-No.134579-47-8] с триметилсилилацетилен съгласно обща процедура Н; ii) десилилиране чрез реакция с каталитично количество K₂CO₃ в MeOH при 0°C за 4 h; iii) циклокондензация със смес от NCS, ацеталдоксим, Et₃N и каталитично количество пиридин в CHCl₃ при 50°C съгласно *Tetrahedron* 1984, 40, 2985-2988), чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 5.17 g кафяво вещество. MS (EI) 302 (M⁺), т.т. 59-67°C.

ПРИМЕР К7

3-[3-(2-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-бензоено киселина метилов естер (получена чрез I): реакция на 1-(3-бромо-фенил)-3-диметиламино-пропенон [CAS-No.163852-04-8] с метилхидразин в етанол при 23°C за 2.5 дни; ii) разделяне на получените изомери чрез хроматография; iii) третиране на пречистения изомер с n-BuLi в THF при -78°C за 1 h, последвано от рязко охлаждане с поток от CO₂ и следващо естерифициране с MeOH и концентрирана Сярна киселина при 23°C за 48 h), чрез третиране с литиев-трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 5.96 g жълто масло.

MS (EI) 300 (M⁺)

ПРИМЕР К8

3-[3-(5-Диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.14 g, 8.22 mmol 3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-бензоена киселина метилов естер (получен от метилов 3-азидо-бензоат последвано от стадия на синтез i) до iii) както е описано в получаването в пример К5, и след това полученият продукт реагира с SOCl₂ в THF при 0°C до 23°C за 1 h, последвано от прибавяне на 7.9 M диметиламин във вода и разбъркване при 23°C до 70°C за 1 h), чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 2.90 g жълто масло. MS (ISP) 345 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР К9

3-[3-(3-Метоксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от метилов 3-(3-метоксиметил-изоксазол-5-ил)-бензоат [получен чрез реакция на етил 3-етинилбензоат [CAS-No.178742-95-5] със смес от NCS, 2-метоксияцеталдехидоксим [CAS-No.71494-93-4], Et₃N и каталитично количество пиридин в CHCl₃ при 50°C съгласно *Tetrahedron* 1984, 40,

2985-2988], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 1.548 g бледо жълта течност. MS (EI) 331 (M⁺)

ПРИМЕР K10

(RS)-3-Оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.5 g, 11 mmol (RS)-3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-2-ил]-бензоена киселинаq (получена чрез следните последователни стадии: i) смес от 7.8 g метилов естер на 3-тиокарбамоил-бензоена киселина [CAS-No.106748-27-0], 8.4 g 1,3-дихлоро-2-пропанон и 8.4 g натриев бикарбонат в 180 mL 1,4-диоксан се загрява при 60°C за 24 h. Реакционната смес се охлажда до 20°C и се прибавя към разбъркван разтвор на 5.4 g натриев метоксид в 200 ml метанол. Разбъркването продължава още 0.5 h. Сместа се излива в 200 mL ледено охладена 2N HCl и продуктът се екстрахира с етил ацетат. Органичният слой се промива с разсол, суши се над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъкът кристализира от дихлорометан/ хексан и се получават 7.5 g 3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като светло кафяви кристали, т.т. 115-117°C. ii) Смес от 7.5 g от този материал, 4.1 mL дихидропиран и 0.19 g p-толуенсулфонова киселина в 50 mL етил ацетат се разбърква при 20°C за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на натриев бикарбонат и с разсол, суши се над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като се използва етил ацетат/хексан (1:2) като елуент и се получават 9.6 g (RS)-3-[4-(тетрахидро-пиран-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло), чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща схема К (метод б). Получават се 3.8 g бледо жълто масло. MS (ISP) 418.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР K11

(RS)-3-Оксо-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.5 g, 11 mmol (RS)-3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер, [получен чрез следните последователни стадии: i) Смес от 17.9 g 3-карбамоил-бензоена киселина метилов естер [CAS-No.106748-24-7] и 14.0 g 1,3-дихлоро-2-пропанон се загряват при 140°C за 1.5 h. Сместа се охлажда до 20°C и внимателно се прибавят 12 ml концентрирана сярна киселина. Сместа се разбърква за 10 min и после се излива в ледена вода. Продуктът се екстрахира с етил ацетат и органичният слой се промива с разсол, суши се над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силика гел като се използва етил ацетат/хексан (1:1) като елуент и се получават 11.8 g 3-(4-хлорометил-оксазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло. MS (ISP) 252.2 [(M+H)⁺]; ii) Разтвор на 7.6 g от този материал и 5.0 g литиев хидроксид монохидрат в 30 mL DMSO се загряват при 60°C за 7 h. Охладената реакционна смес се излива в ледена вода и сместа се екстрахира с диетил етер. Водният слой се подкиселява до pH 1 чрез прибавяне на 6N HCl и образуваната утайка се събира чрез филтриране и кристализация от дихлорометан/хексан. Получават се 55.5 g бледо жълти кристали, които се разтварят в 25 mL DMSO и след прибавяне на 4.4 mL N,N,N',N'-тетраметил-гванидин и 2.2 ml метил йодид сместа се разбърква при 20°C за 1 h. Прибавя се етил ацетат и сместа се промива последователно с вода, 1N HCl и разсол. Органичният слой се суши над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва етил ацетат/ хексан (1:1) и пречистеният продукт кристализира от диетил етер/хексан и се получават 2.1 g 3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като бели кристали, т.т. 118-119°C. iii) Смес от 2.1 g от този материал, 1.2 mL дихидропиран и 0.1 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 15 mL етил ацетат се разбъркват при 20°C за 1 h. Разтворът се разлежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на натриев бикарбонат и с разсол, суши се над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел, като се използва смес от етил ацетат/хексан (1:2) като елуент и се получават 3.5 g

(RS)-3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил-оксазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 3.8 g бледо жълто масло.

MS (ISP) 402.5 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР K12

(RS)-3-Оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-5фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.44 g, 7.7 mmol (RS)-3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-бензоена киселина метилов естер, (получена чрез следните стадии: i) Кипят се на обратен хладник 7.55 g, 23 mmol 4-(3-бромо-фенил)-2,4-диоксо-бутанова киселина етилов естер [CAS-No.151646-31-0] и 4.74 g, 68 mmol хидроксиламин хидрохлорид в етанол за 1 h; ii) Редуцират се 5.94 g, 20 mmol от получения естер в 761 mg, 20 mmol LiAlH₄ в THF за 1 h при -10°C; iii) От получения аcohol 4.90 g, 19 mmol реагират с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество p-TsOH·H₂O в DCM при 23°C за 20 h. iv) Третират се 5.24 g, 15 mmol от получения THP-етер с n-BuLi при -78°C за 45 min, последвано от продухване с CO₂. Получената сурова киселина се разбърква с 90 ml MeOH и 6.5 mL концентрирана H₂SO₄ при 50°C в продължение на 12 h. vi) От получения продукт 2.01 g, 8.62 mmol реагират с 1.17 mL, 12.9 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и с каталитично количество p-TsOH·H₂O в 17 mL DCM при 23°C за 5 h)], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 3.06 g жълто масло.

MS (ISP) 402 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР K13

(RS)-3-{3-[3-Метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (RS)-3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-бензоена киселина метилов естер [получен чрез следните етапи: i) (3-бромо-фенил)-3-оксо-пропионова киселина етилов естер [CAS-No.21575-91-7], пиролидин и TMSOTf в бензен се кипят на обратен хладник

в продължение на 16 h (*Org. Synth.* 53,59); ii) Полученият 3-(3-бromo-фенил)-3-пиролидин-1-ил-акрилова киселина реагира с нитроетан, POCl_3 и Et_3N при 23°C ; iii) Полученият 5-(3-бromo-фенил)-3-метил-изоксазол-4-карбоксилна киселина се редуцира с LiAlH_4 в THF при -10°C за 1 h, iv) Полученият [5-(3-бromo-фенил)-3-метил-изоксазол-4-ил]-метанол реагира с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в DCM при 23°C в продължение на 20 h. iv) Полученият THP-етер се третира с $n\text{-BuLi}$ при -78°C за 45 min, последвано от продухване с CO_2 . v) Получената сурова киселина се разбърква в метанол и концентрирана H_2SO_4 при 50°C в продължение на 18 h; vi) Полученият 3-(4-хидроксиметил-3-метил-изоксазол-5-ил)-бензоена киселина метилов естер реагира с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в DCM при 23°C в продължение на 1 h)], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 972 mg светло жълто масло. MS (EI) 416 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР K14

(RS)-3-{3-[2-Метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2H-пиразол-3-ил]-фенил}-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3.93 g, 11.9 mmol (RS)-3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2H-пиразол-3-ил]-бензоена киселина метилов естер [(получен чрез следните етапи: i) Смес от 6.135 g, 21 mmol 4-(3-бromo-фенил)-2,4-диоксо-бутанова киселина етилов естер [CAS-No.151646-31-0], 1.296 mL, 25 mmol MeNHNH_2 и 6.25 mL, 25 mol 4M HCl в диоксан в 35 ml EtOH се кипи на обратен хладник за 1.5 h; iv) Редуцират се 7.02 g, 22.7 mmol от получения 5-(3-бromo-фенил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилна киселина етилов естер с 862 mg, 22.7 mmol LiAlH_4 в 60 mL THF при -10°C за 1 h; iii) Реагират 6.34 g, 24 mmol от получения [5-(3-бromo-фенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]-метанол с 3.25 mL, 36 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в 50 mL DCM при 23°C в продължение на 23 h. iv) Третира се 8.64 g, 25 mmol от получения (RS)-[5-(3-бromo-фенил)-1-метил-3-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-1H-пиразол с $n\text{-BuLi}$ при -78°C за 45 min, последвано от пропускане на CO_2 . v) Получената сурова

киселина се разбърква в 90 ml MeOH и 6.5 ml концентрирана сярна киселина при 50°C в продължение на 5 h. vi) Реагират 3.41 g, 13.85 mmol от получения 3-(5-хидрокси-метил-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-бензоена киселина метилов естер с 1.75 mL, 20.77 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и с каталитично количество p-TsOH•H₂O в 28 mL DCM при 23°C в продължение на 18 h.)] чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 4.90 g жълто масло. MS (ISP) 415 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР К 15

(RS)-3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (RS)-3-[5-тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-3-ил]-бензоена киселина метилов естер (получен от (Z)-3-(хидрокси-имино-метил)-бензоена киселина метилов естер [CAS-No.91186-80-0] чрез третиране с NCS, каталитично количество пиридин в CHCl₃, последвано от прибавяне на (RS)-тетрахидро-2-(2-пропинилокси)-2H-пиран и бавно прибавяне на Et₃N в CHCl₃ при 23°C)], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 3.00 g жълто масло. MS (ISP) 400.5 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР К 16

3-Оксо-3-(3-пиразол-1-илфенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 3-пиразол-1-ил-бензоена киселина метилов естер [CAS-No.168618-35-7] чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 5.00 g жълто масло.

MS (EI) 286 (M)⁺

ПРИМЕР К 17

(RS)-3-Оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 14.18 g, 44.8 mmol (RS)-3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-пиразол-1-ил]-бензоена киселина метилов естер [9 получен чрез следните стадии: I) Смес от 15.14 g, 75 mmol 3-хидразино-бензоена киселина

метилов естер хидрохлорид [CAS-No.167626-26-8], 17.36 g, 75 mmol 2-циано-3-етокси-акрилова киселина бензилов естер [CAS-No.32016-27-6] и 10.5 mL, 75 mmol Et_3N в 115 mL изопропанол се кипи на обратен хладник за 1.5 h. Смес от 29.0 g, 74 mmol 5-амино-1-(3-метоксикарбонил-фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилна киселина бензилов естер се кипи на обратен хладник с 30 mL, 225 mmol изопентил нитрил, (10 mL) в 200 mL THF за 22 h. iii) Полученият 18.98 g, 56 mmol 1-(3-метокси-карбонил-фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилна киселина бензилов естер се хидрогенира в присъствието на 600 mg 1 mol % 10% Pd/C в 350 mL EtOH и 250 mL THF при 23°C за 16 h. iv) Получените 13.70 g, 55.6 mmol 1-(3-метоксикарбонил-фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилна киселина се редуцират с 28.46 mL, 278.2 mmol $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ в 364 mL THF при 5 до 23°C за 16 h. v) Получените 10.66 g, 45.9 mmol 3-(4-хидроксиметил-пиразол-1-ил)-бензоена киселина метилов естер реагират с 6.24 mL, 68.9 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество p-TsOH $\cdot$ H $_2$ O в 91 mL DCM при 23°C в продължение на 22 h], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 15.87 g жълто масло. MS (ISN) 399 [(M-H)]

ПРИМЕР К 18

(RS)-3-Оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (RS)-3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-3-ил]-бензоена киселина метилов естер (получен чрез следните последователни стадии: i) (Z)-3-(хидрокси-имино-метил)-бензоена киселина метилов естер [CAS-No.91186-80-0] се обработва с NCS, и каталитично количество пиридин в CHCl_3 , последвано от прибавяне на (E)-3-пиролидин-1-ил-акрилова киселина трет-бутилов естер [CAS-No.340257-76-3] и бавно прибавяне на Et_3N в CHCl_3 при 23°C. ii) Полученият 3-(3-метоксикарбонил-фенил)-изоксазол-4-карбоксилна киселина трет-бутилов естер се разбърква в мравчена киселина при 50°C в продължение на 18 h. iii) Полученият 3-(3-метоксикарбонил-фенил)-изоксазол-4-карбоксилна киселина се редуцира с $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ в THF при 5°C до 23°C в продължение на 16 h. iv) Полученият 3-(4-хидроксиметил-изоксазол-3-ил)-

бензоена киселина метилов естер реагира с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в DCM при 23°C в продължение на 1 h)], чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 1.817 g жълто масло. MS (ISN) 400 [(M-H)]

ПРИМЕР К 19

(RS)-3-{3-[2-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2H-пиразол-3-ил]-фенил}-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (RS)-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2H-пиразол-3-ил]-бензоена киселина метилов естер (получен чрез следващите постепенни етапи: i) 3-Бромо-бензоил хлорид и 3-изопропиламино-акрилова киселина метилов естер [CAS-No.89895-40-9] реагират в толуен и Et_3N съгласно *Synthesis* 1982,318. ii) Полученият 2-(3-бромо-бензоил)-3-изопропиламино-акрилова киселина метилов естер реагира с метилхидразин в етер при 23°C съгласно *Synthesis* 1982, 318. iii) Полученият 5-(3-бромо-фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилна киселина метилов естер се редуцира с LiAlH_4 в THF при -10°C за 1h. iv) Полученият [5-(3-бромо-фенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-метанол реагира с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в DCM при 23°C в продължение на 20 h. v) Полученият (RS)-5-(3-бромо-фенил)-1-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-1H-пиразол се третира с $n\text{-BuLi}$ при -78°C за 45 min, последвано от пропускане на поток от CO_2 . vi) Получената сурова киселина се разбърква в метанол и концентрирана сярна киселина при 50°C в продължение на 18 h. vii) полученият 3-(4-метокси-метил-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-бензоена киселина метилов естер реагира с 1M разтвор на BBr_3 в DCM при -78°C до 23°C за 1 h. viii) Полученият суров бромид реагира с KOAc в DMF при 60°C за 30 min. ix) Полученият суров ацетат реагира с разтвор на NaOMe в метанол при 23°C за 20 min. x) полученият 3-(4-хидроксиметил-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-бензоена киселина метилов естер реагира с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в DCM при 23°C за 1 h)], чрез третиране с литиев трет-бутил-ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 11.106 g жълто твърдо вещество. MS (ISN) 413 [(M-H)]

ПРИМЕР К 20

(RS)-3-Оксо-3-(3-{2-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-2H-пиразол-3-ил}-фенил)-пропинова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 2.96 g, 8.96 mmol (RS)-3-{2-[2-(тетрахидро-пиран-2-ил-окси)-етил]-2H-пиразол-3-ил}-бензоена киселина метилов естер (получен чрез: i) реакция на 1-(3-бромо-фенил)-3-диметиламино-пропенон [CAS-No.163852-04-8] с 2-хидрокси-етилхидразин в етанол при 23°C за 2.5 дни, ii) Получената смес от 12.36 g, 35.19 mmol пиразол реагира с 4.79 mL, 52.8 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество p-TsOH•H₂O в 70 mL DCM при 23°C в продължение на 20 h. iii) получените изомери се разделят хроматографски, iv) третира се 7.35 g, 73.7 mmol от чистия изомер с 13.08 mL, 20.9 mmol n-BuLi в 42 mL THF при -78°C за 45 min, последвано от пропускане на поток от CO₂, v) От получените 4.56 g, 14.1 mmol (RS)-3-{2-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-2H-пиразол-3-ил}-бензоена киселина реагират с 2.89 g, 28.8 mmol KHCO₃ и 0.99 mL, 15.9 mmol MeI в 29 mL DMF при 23°C за 2 h], чрез третиране с литиев трет-бутил-ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 3.0 g жълто масло.

MS (ISP) 415 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР К 21

(RS)-3-Оксо-3-(3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (RS)-3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-бензоена киселина метилов естер (получен чрез следните последователни стадии: i) метил-3-азидобензоат [CAS-No.93066-93-4] и (RS)-трет-бутил-диметил-[4-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-бут-1-инил]-силан [CAS-No.198411-20-0] се загряват до 60°C в продължение на 10 дни; ii) Полученият продукт се разбърква в TBAF (1M в THF) при 70°C в продължение на 6 дни и след това се кипи на обратен хладник в 1N HCl за 2 h; iii) Получената 3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-бензоена киселина се разбърква в метанол и концентрирана сярна киселина при 23°C в продължение на 11 дни. iv) Полученият 3-[5-(2-

хидрокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-бензоена киселина метилов естер реагира с 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в 70 mL DCM при 23°C в продължение на 20 h)] чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 6.748 g жълто масло. MS (ISP) 416 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР К 22

(RS)-3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина етилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.90 g, 6.3 mmol (RS)-3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-пиразол-1-ил]-бензоена киселина (получена чрез следните последователни стадии: i) смес от 3-хидразино-бензоена киселина [CAS-No.38235-71-1], 4-диметил-амино-2-оксо-бут-3-енова киселина етилов естер [CAS-No.67751-14-8] в оцетна киселина се кипи на обратен хладник в продължение на 15.5 h; ii) полученият 2-(3-карбокси-фенил)-2H-пиразол-3-карбоксилна киселина етилов естер се разбърква с DMF-ди-трет-бутил ацетат в толуен при 80°C за 45 h. iii) полученият 2-(3-трет-бутоксикарбонил-фенил)-2H-пиразол-3-карбоксилна киселина етилов естер се осапунва с 3N NaOH в THF при 0°C до 23°C в продължение на 16 h; iv) полученият 2-(3-трет-бутоксикарбонил-фенил)-2H-пиразол-3-карбоксилна киселина се редуцира с $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ в THF при 5 до 23°C в продължение на 18 h. v) получените 3.188 g, 11.62 mmol 3-(5-хидроксиметил-пиразол-1-ил)-бензоена киселина трет-бутилов естер се разбъркват в 22 mL мравчена киселина при 50°C за 5 h. vi) получената сурова киселина се разбърква в 50 ml MeOH и 1.54 mL, 21.25 mmol SOCl_2 при 23°C в продължение на 6.5 h. vii) получените 2.84 g, 12.2 mmol 3-(5-хидроксиметил-пиразил-1-ил)-бензоена киселина метилов естер реагират с 1.66 ml, 18.3 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в 25 mL DCM при 23°C в продължение на 3 дни. viii) получените 2.926 g, 9.25 mmol (RS)-3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-бензоена киселина метилов естер се осапунва с 5 ml 6N NaOH в 20 ml THF при 23°C в продължение на 3 h)] чрез активиране с 0.63 mL, 6.6 mmol ClCO_2Et и 1 ml, 7.0 mmol Et_3N в 9 ml THF/7 ml CH_3CN при 0°C за 2 h, последвано от реакция с 2.15 g, 12.6 mmol калиев моно-

етил малонат, 1.5 g, 15.8 mmol MgCl_2 и 2.9 mL, 20.8 mmol Et_3N при 0°C до 23°C в продължение на 2 дни съгласно обща процедура К (метод а). Получават се 1.124 g светло жълто масло. MS (ISP) 373.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР К 23

3-Оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 10.0 g, 52.86 mmol 3-[1,2,3]триазол-1-ил-бензоена киселина (получена при кипене на обратен хладник на метил 3-азидо-бензоат [CAS-No.93066-93-4] в триметилсилил-ацетилен, последвано от осапунване с водна NaOH при кипене на обратен хладник в етанол), чрез активиране с етил хлороформиат/ Et_3N и реакция с калиев моно трет-бутил малонат с Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN съгласно обща процедура К (метод а). Получават се 11.55 g оранжево масло MS (ISP) 288 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

ПРИМЕР К 24

(RS)-3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 16.6 g, 52.3 mmol (RS)-3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-бензоена киселина метилов естер (получена чрез следните последователни етапи: i) 38.4 g, 194 mmol метилов 3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-бензоат [CAS-No.167626-27-9] се загряват в 250 ml 36%-ов формалдехид/вода в автоклав в продължение на 41 h при 150°C . Продуктът кристализира от смес етил ацетат/хексан (1:1) и се получават 24.3 g, 54% светло кафяво твърдо вещество, т.т. 164°C ; ii) 24.3 g, 104 mmol от получения продукт реагират с 29.3 mL, 320 mmol 3,4-дихидро-2H-пиран и каталитично количество р-TsOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ в 360 mL дихлорометан и 300 mL THF при 23°C в продължение на 20 h. Пречистване чрез колонна хроматография върху силика гел (елуент толуен/етил ацетат 1:1) дава светло кафяво масло, чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 14.3 g 68% светло жълто масло. MS (ISP) 400.4 $[(\text{M}-\text{H})^-]$

ПРИМЕР К 25

3-Оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от метилов 3-[1,2,3]триазол-1-ил-бензоат [CAS-No.167626-27-9] чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получават се 2.41 g оранжева течност. MS (EI) 287 (M^+)

ПРИМЕР К 26

3-(3-Имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от метилов 3-(1H-имидазол-1-ил)-бензоат (получен от 3-(1H-имидазол-1-ил)-бензоена киселина (*J. Med. Chem.* 1987, 30, 1342; CAS-No.[108035-47-8] при кипене на обратен хладник в концентрирана H_2SO_4 /MeOH] чрез третиране с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б). Получава се оранжево-кафяво масло. MS (ISP) 287 [$(M+H)^+$]

ПРИМЕР К 27

3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 7.8 g 3-тиокарбамоил-бензоена киселина метилов естер, 8.4 g 1,3-дихлоро-2-пропанон и 8.4 g $NaHCO_3$ в 180 mL 1,4-диоксан се загрява до $60^\circ C$ в продължение на 24 h. Реакционната смес се охлажда до $20^\circ C$ и се прибавя към разбъркван разтвор на 5.4 g $NaOMe$ в 200 mL MeOH. Сместа се излива в 200 mL ледено охладена 2N HCl и продуктът се екстрахира с етил ацетат. Органичният слой се промива с разсол, суши се и се изпарява под вакуум. Остатъкът кристализира от CH_2Cl_2 /хексан и се получават 7.5 g 3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като светло кафяви кристали, т.т. $115-117^\circ C$.

б) 3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер

Смес от 7.5 g продукта получен в стадий а), 4.1 ml дихидропиран и 0.19 g p-толуен-сулфонова киселина хидрат в 50 mL AcOEt се разбърква при $20^\circ C$ за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на $NaHCO_3$ и с разсол, суши се над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се пречиства

чрез хроматография върху силика гел, като елуент се използва етил ацетат/ хексан (1:2) и се получават 9.6 g 3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-оксо-3-[3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

Проба от 3.3 g от продукта, получен в стадий б) се обработва с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 3.25 g 3-оксо-3-[3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло, MS (ISP) 418.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР К 28

3-Оксо-3-[3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 2.43 g 3-(2-бромо-ацетил)-бензоена киселина [CAS-No 62423-73-8], 0.38 g 4-толуенсулфонова киселина и 5.5 ml триметил ортоформиат в 40 mL MeOH се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 20 h. Охладеният разтвор се разрежда с 0.15 L AcOEt, промива се с 5% -ов разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява под вакуум, и се получават 3.0 g 3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

б) 3-Оксо-3-[3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

Обработват се 3.9 g 3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 2.8 g 3-оксо-3-[3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер като жълто масло.

ПРИМЕР К 29

3-Оксо-3-[3-(2-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина

Смес от 2.43 g 3-(2-бромо-ацетил)-бензоена киселина и 1.77 g ацетамид се загрява при разбъркване до 130°C за 40 min. Сместа се охлажда и се разрежда с 30 ml вода и образуваната утайка се събира чрез филтриране и се получават 1.51 g 3-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина като кафяво твърдо вещество.

б) 3-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Разтвор на 1.42 g 3-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина в смес от 30 ml MeOH и 6 ml 4N HCl/ Et₂O се загрява до 40°C в продължение на 4 h. Разтворът се изпарява под вакуум и остатъчното масло се разбърква с 30 ml вода, като сместа се нагласява до около pH 6 с прибавяне на наситен разтвор на NaHCO₃. Образуваната утайка се изолира чрез филтриране и се получават 1.18 g 3-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като светло кафяво твърдо вещество.

MS (ISP) 218.2 [(M+H)⁺]

в) 3-Оксо-3-[3-(2-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

Обработват се 1.02 g 3-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 1.50 g суров 3-оксо-3-[3-(2-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 30

3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина

а) 3-(N'-трет-бутоксикарбонил-хидразинокарботионил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 1.47 g 3-(N'-трет-бутоксикарбонил-хидразинокарботионил)-бензоена киселина метилов естер 1.62 g реактив на Lawesson в 30 mL толуен се загряват до 70°C в продължение на 1.5 h. Сместа се концентрира под вакуум и се подлага на силика гел хроматография като се използва за елуент смес от етил ацетат/ хексан 1:2 и се получават 1.31 g 3-(N'-трет-бутоксикарбонил-хидразинокарботионил)-бензоена киселина метилов естер като жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 328.3 $[(M+NH_4)^+]$

б) 3-Хидрозинотиокарбонил-бензоена киселина метилов естер трифлуороацетат

Разтвор на 0.93 g 3-(N'-трет-бутоксикарбонил-хидразинокарботионил)-бензоена киселина метилов естер в 9 mL TFA/2 mL анизол се разбърква при 0°C за 1 h. Разтворителят се изпарява под вакуум и се получават 0.98 g суров 3-хидрозинотиокарбонил-бензоена киселина метилов естер трифлуороацетат като кристализиращо масло.

в) 3-(5-хидрокси-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 0.49 g 3-хидразинокарбонил-бензоена киселина метилов естер трифлуороацетат и 0.47 g 2-хлоро-ацетамидинова киселина етилов естер хидрохлорид в 6 mL EtOH се загрява до 80°C в продължение на 2.5 h. Сместа се разрежда с AcOEt и се промива с 1N HCl и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява. Полученото остатъчно масло 0.8 g се разтваря в 5 mL MeOH, прибавят се 0.08 g MeONa и разтворът се загрява до 65°C за 0.5 h. Сместа се разрежда с AcOEt и се промива с 1N HCl и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява и остатъкът кристализира от етил ацетат/хексан и се получават 0.15 g 3-(5-хидрокси-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество, MS (ISP) 251.2 $[(M+H)^+]$

г) 3-[5-(Тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер

Смес от 7.8 g 3-(5-хидроксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер, 5.6 mL дихидропиран и 0.59 g p-толуенсулфонова киселина в 80 mL AcOEt се разбъркват при 20°C за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и се разсол, суши се и се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като се използва за елуент смес етил ацетат/хексан (1:2) и се получават 5.85 g 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

д) 3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третират се 5.85 g 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 8.9 g суров 3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 31

3-Оксо-3-(3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер

Смес от 0.45 g 3-хидразинотиокарбонил-бензоена киселина метилов естер трифлуороацетат и 0.35 g 3-хидрокси-пропиониимидова киселина етилов естер хидрохлорид в 5 mL пиридин се загрява до 100°C за 1.5 h. Органичният слой се суши и изпарява и остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва смес етил ацетат/хексан (1:1) и се получават 0.37 g 3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество, MS (ISP) 265.3 [(M+H)⁺]

б) 3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-бензоена киселина метилов естер

Смес от 1.86 g 3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер, 0.95 mL дихидропиран и 0.13 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 25 mL AcOEt се разбърква при 20°C за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и разсол, суши се и се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за елуент се използва смес етил ацетат/хексан (1:2) и се получават 1.60 g 3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-Оксо-3-(-3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третират се 1.60 g 3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 2.1 g 3-оксо-3-(-3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 32

3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(5-хидроксиметил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 0.97 g 3-хидрозинокarbonил-бензоена киселина метил и 0.95 g 2-хлороацетимидинова киселина етилов естер хидрохлорид в 20 mL EtOH се загрява до 80°C за 1 h. Сместа се разрежда с етил ацетат и се промива с 1N HCl и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява и полученото 1.1 g остатъчно масло се разтваря в 4 mL DMF. След прибавяне на 0.59 g AcOK и 0.07 g KI сместа се разбърква при 100°C за 0.5 h. След това се охлажда до 20°C, прибавят се 10 mL MeOH и 0.14 g NaOMe и разбъркването продължава още 0.5 h при 65°C. Сместа се разрежда с етил ацетат и се промива с 1N HCl и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява и остатъкът кристализира от етил ацетат/хексан и се получават 0.72 g 3-(5-хидрокси-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество, MS (ISP) 235.3 [(M+H)⁺]

б) 3-[5-(Тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер

Смес от 9.8 g 3-(5-хидрокси-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер, 7.7 mL дихидропиран и 0.80 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 100 mL AcOEt се разбърква при 20°C за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява.

Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за

елуент се използва етил ацетат/хексан (1:2) и се получават 12.6 g 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-Оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 12.6 g 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 17.0 g суров 3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 33

3-Оксо-3-{3-[2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-[5-(2-хидрокси-етил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 2.90 g суров 3-хидразинокarbonил-бензоена киселина метил и 2.76 g 3-хидрокси-пропионимидиноа киселина етилов естер хидрохлорид в 10 mL пиридин се загрява до 100°C за 2 h. Сместа се разрежда с етил ацетат и се промива с 1N HCl и с разсол. Органичният слой се суши, изпарява и остатъчното масло кристализира от Et₂O и се получават 2.5 g 3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество.

MS (ISP) 249.1 [(M+H)⁺]

б) 3-{5-[2-(Тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-бензоена киселина

Смес от 7.45 g 3-[5-(2-хидрокси-етил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-бензоена киселина метилов естер, 4.1 mL дихидропиран и 0.57 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 80 mL AcOEt се разбърква при 20°C за 2 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел и като елуент се използва смес от етил ацетат/хексан (1:2). Получават се 8.2 g 3-{5-[2-

(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-бензоена киселина като бледо жълто масло.

в) 3-Оксо-3-{3-[2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третират се 8.2 g 3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-етил]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил}-бензоена киселина с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 11.6 g 3-оксо-3-{3-[2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)]-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 34

3-(3-Оксазол-4-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-оксазол-4-ил-бензоена киселина метилов естер

Смес от 1.94 g 3-(2-бромо-ацетил)-бензоена киселина и 1.08 g формамидин се загрява при разбъркване до 130°C за 3 h. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, органичният слой се суши и изпарява и остатъчното масло се разтваря в смес от 30 mL MeOH и 8 mL 4N HCl/ Et₂O. След като се държи при 20°C в продължение на 18 h, разтворът се концентрира под вакуум, разрежда се с етил ацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO₃ и разсол, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира върху силика гел като се използва елуент смес от етил ацетат/хексан (1:3) и се получават 0.85 g 3-оксазол-4-ил-бензоена киселина метилов естер като почти бяло твърдо вещество, MS (ISP) 204.1 [(M+H)⁺]

б) 3-(3-Оксазол-4-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третират се 0.85 g 3-оксазол-4-ил-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил-ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 1.46 g 3-(3-оксазол-4-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 35

3-Оксо-3-(3-тиазол-4-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-тиазол-4-ил-бензоена киселина метилов естер

Разтвор на 1.22 g 3-(2-бромо-ацетил)-бензоена киселина и 0.46 g тиоформамид в 5 mL EtOH се загрява до 80°C за 1 h. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол и органичният слой се суши и изпарява. Остатъчното масло се разтваря в смес от 20 mL MeOH и 5 mL 4N HCl/Et₂O. След като сместа се държи при 20°C в продължение на 18 h, разтворът се концентрира под вакуум, разрежда се с етил ацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO₃ и разсол, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва етил ацетат/ хексан (1:3) и се получават 0.98 g 3-тиазол-4-ил-бензоена киселина метилов естер като почти бяло твърдо вещество, MS (ISP) 220.2 [(M+H)⁺]

б) 3-Оксо-3-(3-тиазол-4-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 0.91 g 3-тиазол-4-ил-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 1.54 g суров 3-оксо-3-(3-тиазол-4-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 36

3-[3-(5-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-трет-бутоксикарбонил-ацетил-бензоена киселина метилов естер

Третира се 67.9 g диметил изофталат с естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 74.5 g суров 3- трет-бутоксикарбонил-ацетил-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

б) 3-пропионил-бензоена киселина метилов естер

Към разбъркван разтвор на 11.1 g 3- трет-бутоксикарбонил-ацетил-бензоена киселина метилов естер и 2.2 mL MeI в 40 mL DMF при 0°C се прибавят на порции 1.4 g NaN (55%-ова дисперсия в минерално масло). Разбъркването продължава при 0°C още 15 min и после при 20°C още 30 min. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, чрез прибавяне на 3N HCl се нагласява разтворът на pH 7.

Органичният слой се суши и изпарява. Остатъкът се разбърква в смес от 30 mL CH₂Cl₂ и 30 mL TFA за 40 min при 20°C. След изпаряването на разтворителите

остатъкът се разтваря в етил ацетат и се екстрахира с ледено охладен наситен разтвор на Na_2CO_3 и водните екстракти веднага се подкиселяват с 3N HCl и се екстрахират с етил ацетат. Разтворителят от този екстракт се изпарява и остатъкът се загрява в смес от 40 ml толуен и 3 mL 3N HCl при 100°C за 1 h. Охладената смес се разрежда с етил ацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO_3 и разсол, суши се и се изпарява до получаване на 3.87 g 3-пропионил-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество, MS (ISP) 193.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

в) рац-3-(2-бромо-пропионил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 3.6 g 3-пропионова киселина метилов естер и 7.45 g CuBr_2 в 45 mL AcOEt се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 2 h. Неразтворимият материал се отфилтрира от охладената смес и бистрият разтвор се промива с разсол, суши се и се изпарява до получаване на 5.0 g суров рац-3-(2-бромо-пропионил)-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

г) 3-(5-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 5.42 g рац-3-(2-бромо-пропионил)-бензоена киселина метилов естер и 3.6 mL формамид се загрява до 130°C в продължение на 5 h. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, органичният слой се суши и изпарява и остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва смес AcOEt/хексан (1:4) и се получават 2.52 g 3-(5-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество.

д) 3-[3-(5-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 0.87 g 3-(5-метил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 1.46 g 3-[3-(5-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 37

3-[3-(2-Метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-пент-4-еноил-бензоена киселина метилов естер

Към разбъркван разтвор на 11.1 g трет-бутоксикарбонил-бензоена киселина метилов естер и 3.0 mL алил бромид в 40 mL DMF се прибавят на порции при 0°C 1.44 g NaH (55% дисперсия в минерално масло). Разбъркването продължава при 0°C за 20 min и при 20°C още 30 min. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, като чрез прибавяне на 3N HCl се нагласява до pH 7. Органичният слой се суши и изпарява. Остатъчното масло се разбърква в смес от 30 mL CH₂Cl₂ и 30 mL TFA за 40 min при 20°C. Разтворителите се изпаряват. Разтворът на остатъка в етил ацетат се екстрахира с ледено охладен наситен разтвор на Na₂CO₃ и водните екстракти веднага се подкиселяват с 3N HCl и се екстрахират с AcOEt. Разтворителят на този екстракт се изпарява и остатъкът се загрява в смес от 40 mL толуен и 2 mL 3N HCl при 100°C за 1 h. Охладената смес се разрежда с етил ацетат, промива се наситен разтвор на NaHCO₃ и разсол, суши се и се изпарява и се получават 5.11 g 3-пент-4-еноил-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

MS (ISP) 236.2 [(M⁺NH₄)⁺]

б) рац-3-(2-бромо-пентаноил)-бензоена киселина метилов естер

Проба от 3.93 g 3-пент-4-еноил-бензоена киселина метилов естер се хидрогенира в 50 mL етил ацетат в присъствието на 190 mg 5% Pd-C за 30 min при 20°C.

Катализаторът се филтрира, към разтвора се прибавят 4.44 g CuBr₂ и сместа се загрява при кипене на обратен хладник за 1 h. Неразтворимият материал се отфилтрира от охладената смес и бистрият разтвор се промива с 1N HCl и разсол, суши се и се изпарява и се получават 3.6 g суров рац-3-(2-бромо-пентаноил)-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Проба от 1.50 g рац-3-(2-бромо-пентаноил)-бензоена киселина метилов естер и 0.89 g ацетамид се загряват заедно при 130°C в продължение на 15 h. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, органичният слой се суши и изпарява и остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва

смес от AcOEt/ хексан (1:3) и се получават 0.47 g 3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като светло жълто масло.

г) 3-[3-(2-Метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 0.47 g 3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 0.58 g суров 3-[3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер като светло кафяво масло.

ПРИМЕР К 38

3-[3-(5-Метил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Разтвор на 2.71 g суров 3-(2-бромо-пропионил)-бензоена киселина метилов естер и 1.83 g тиоформамид в 20 mL EtOH се загряват при кипене на обратен хладник за 1h. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, органичният слой се суши и изпарява и остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва AcOEt/ хексан (1:4) и се получават 2.41 g 3-(5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество.

б) 3-[3-(5-метил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Проба от 1.05 g 3-(5-метил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер се третира с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 1.9 g суров 3-[3-(5-метил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 39

3-[3-(2,5-Диметил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 6.78 g рац-3-(2-бромо-пропионил)-бензоена киселина метилов естер и 5.63 g тиацетамид се загрява до 130°C за 20 min. Сместа се разпределя между AcOEt и

вода, органичният слой се суши и изпарява и остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като за елуент се използва етил ацетат/хексан (1:4) и се получават 4.97 g 3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като жълто масло.

б) 3-[3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Проба от 0.99 g 3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер се третира с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 1.12 g 3-[3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 40

3-Оксо-3-[3-[5-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Разтвор на 2.71 g рац-3-(2-бромо-пропионил)-бензоена киселина метилов естер и 2.1 g 2-(трет-бутилкарбонилокси)тиоацетамид в 20 mL EtOH се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 6 h. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, органичният слой се суши и изпарява. Разтвор на остатъчното масло и 0.54 g NaOMe в 20 mL MeOH се разбъркват при 60°C за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 1N HCl и разсол, суши се и се изпарява, и се получават 1.17 g 3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като бели кристали, MS (ISP) 264.1 [(M+H)⁺]

б) 3-[5-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер

Смес от 1.05 g 3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер, 0.73 mL дихидропиран и 0.07 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 10 mL AcOEt се разбърква при 20°C за 1 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява.

Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за

елуент се използва AcOEt/хексан (1:3) и се получават 1.45 g 3-[5-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-оксо-3-[3-[5-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третират се 1.45 g 3-[5-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 2.13 g 3-оксо-3-[3-[5-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 41

3-Оксо-3-[3-[5-пропил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Проба от 0.60 g рац-3-(2-бромо-пентаноил)-бензоена киселина метилов естер и 0.36 g 2-(трет-бутилкарбонилокси)тиоацетамид в 4 mL EtOH се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 5 h. Сместа се разпределя между етил ацетат и 5%-ов разтвор на NaHCO_3 , органичният слой се промива с разсол, суши се и се изпарява. Разтвор на остатъчното масло и на 0.13 g NaOMe в 10 mL MeOH се разбърква при 60°C за 30 min. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 1N HCl и разсол, суши се и се изпарява и се получават 0.44 g 3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като масло.

б) 3-[5-Пропил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер

Смес от 0.38g 3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер, 0.73 mL дихидропиран и 0.07 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 10 mL AcOEt се разбърква при 20°C за 1h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO_3 и разсол, суши се и се изпарява. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за елуент се използва AcOEt/

хексан (1:3) и се получават 0.36 g 3-[5-пропил-4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-Оксо-3-[3-[5-пропил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 0.34 g 3-[5-пропил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 0.42 g 3-оксо-3-[3-[5-пропил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 42

3-Оксо-3-[3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(5-бромо-метил)-2-менил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес на 3.96 g 3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер, 3.13 g N-бромосукцинимид, 0.02 g α, α' -бис(изобутиронитрил) в 60 mL CCl_4 се загрева при кипене на обратен хладник за 30 min. Охладената смес се филтрира и разтворителят се изпарява. Получават 6.2 g 3-(5-бромо-метил)-2-менил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер под форма на масло.

б) 3-(5-хидроксиметил-2-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Разбърква се 3-(5-бромо-метил)-2-менил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер в 16 mL DMF заедно с 2.35 g KOH при 20°C за 20 min. Прибавят се 32 mL MeOH и 0.86 g NaOMe и разбъркването продължава при 50°C още 30 min. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол и органичният слой се суши и изпарява. Остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като елуент се използва етил ацетат/хексан (1:1) и се получават 2.93 g 3-(5-хидроксиметил-2-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество.

в) 3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер

Разбъркват се 0.38 g 3-(5-хидроксиметил-2-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер, 2.01 mL дихидропиран и 0.21 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 25 mL AcOEt при 20°C за 2 h. Разтворът се разрежда с етил ацетат промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел и като елуент се използва етил ацетат/хексан (1:3) и се получават 3.8 g 3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

г) 3-Оксо-3-[3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 5.45 g 3-оксо-3-[3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-4-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер под форма на бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 43

3-Оксо-3-{[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-(5-бромометил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Смес от 2.40 g 3-(5-метил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер, 2.01 g N-бромосукцинимид и 0.02 g α, α' -бис(изобутиронитрил) в 40 mL CCl₄ се загрява при кипене на обратен хладник за 30 min. Охладената смес се филтрира и разтворителят се изпарява до получаването на 3.36 g суров 3-(5-бромометил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като масло.

б) 3-(5-хидроксиметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Разбърква се 3-(5-бромометил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер в 10 mL DMF заедно с 1.52 g KOAc при 20°C за 30 min. Прибавят се 20 mL MeOH и 0.84 g NaOMe и разбъркването продължава при 50°C за 30 min. Сместа се разпределя между етил ацетат и разсол, и органичният слой се суши и изпарява. Остатъчното масло се хроматографира върху силика гел като се използва етил ацетат/хексан

(1:2) като елуент и се получават 1.43 g 3-(5-хидроксиметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество.

в) 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер

Разбъркват се 1.25 g 3-(5-хидроксиметил-тиазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер, 0.84 mL дихидропиран и 0.10 g p-толуенсулфонова киселина хидрат в 12 mL AcOEt при 20°C в продължение на 3h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с 5%-ов разтвор на NaHCO₃ и разсол, суши се и се изпарява. Остатъчното масло се пречиства чрез хроматография върху силика гел като се използва етил ацетат/хексан (1:3) като елуент и се получават 1.60 g 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

г) 3-Оксо-3-{[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-4-ил]-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 2.3 g суров 3-оксо-3-{[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-тиазол-4-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

ПРИМЕР К 44

3-[3-(2-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

а) 3-дихидроацетил-бензоена киселина метилов естер

Смес от 2.43 g 3-(2-бромоацетил)-бензоена киселина, 17 mL DMSO и 3.4 mL 48% НВг се загряват при 55°C за 30 min. Сместа се разпределя между етил ацетат и вода и органичният слой се промива с разсол, суши се и се изпарява до получаване на 1.06 g 3-дихидроацетил-бензоена киселина метилов естер като бяло твърдо вещество.

б) 3-(2-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер

Разтвор на 0.36 g 3-дихидроацетил-бензоена киселина метилов естер и 0.24 mL 2-метил-пропионалдехид в 6 mL 5%-ов воден NH_3 се загрява до 100°C в продължение на 1 h. Сместа се изпарява под вакуум и остатъкът се разтваря в смес от 10 mL MeOH и 2 mL 4N HCl/Et₂O и се загрява при 40°C в продължение на 18 h. Разтворът се концентрира под вакуум, разрежда се с етил ацетат, промива се с наситен разтвор на Na_2CO_3 и разсол, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира върху силика гел като се използва етил ацетат за елуент и се получават 0.37 g 3-(2-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер като бледо жълто масло.

в) 3-[3-(2-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер

Третира се 3-(2-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-бензоена киселина метилов естер с литиев трет-бутил ацетат съгласно обща процедура К (метод б) и се получават 0.25 g суров 3-[3-(2-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер като бледо жълто масло.

Следващите примери се отнасят до получаването на 6-арил-2,2-диметил-[1,3]-диоксин-4-они (обща формула IV), които представляват свързващо звено в синтезата на желаните съединения (схема на синтез Н)

ОБЩА ПРОЦЕДУРА L

Получаване на 6-арил-2,2-диметил-[1,3]-диоксин-4-они

Метод а)

Съединенията 6-арил-2,2-диметил-[1,3]-диоксин-4-они се получават от 3-арил-3-оксо-пропионова киселина и каталитично количество H_2SO_4 или трифлуорооцетна киселина (TFA) в изопропенил ацетат при 23°C съгласно *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 1896. Крайните продукти се пречистват чрез силика гел колонна хроматография с хексан/етил ацетат.

Метод б)

Съединенията 6-арил-2,2-диметил-[1,3]-диоксин-4-они се получават от трет-бутил 3-арил-3-оксо-пропионати чрез третиране с трифлуорооцетен анхидрид (TFAA) в

смес от TFA и ацетон при 23°C съгласно *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2253. Крайните продукти ако е необходимо се пречистват чрез силика гел колонна хроматография с хексан/етил ацетат.

ПРИМЕР L1

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

Съединението 3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропионова киселина се получава от 828 mg, 5 mmol 3-цианобензоил хлорид и 2.56 mL, 10 mmol бис(триметилсилил)малонат с 1.6 M n-BuLi в етер при -60°C до 0°C съгласно обща процедура M (метод с2).

Получават се 1.04 g суров материал, който се превръща в цитираното съединение чрез разбъркване в изопропенил ацетат и TFA съгласно обща процедура L (метод а). Получават се 0.8 g като светло жълто твърдо вещество.

MS (EI) 229 (M)⁺, т.т. 138°C (с разпадане)

ПРИМЕР L 2

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

Цитираното съединение се получава от 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример M 10) чрез разбъркване в TFA/ацетон с TFAA съгласно обща процедура L (метод б). Получават се 3.30 g кафяво твърдо вещество. MS (EI) 230 (M)⁺; т.т. 132°C (с разпадане)

ПРИМЕР L3

6-(3-имидазол-1-ил-фенил)-2,2-диметил-[1,3]диоксин-4-он

Съединението 3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина се получава от 3-(1Н-имидазол-1-ил)-бензоил хлорид хидрохлорид [получен от 3-(1Н-имидазол-1-ил)-бензоена киселина (*J. Med.Chem.* 1987, 30, 1342; CAS-No.[108035-47-8] с SOCl₂] и бис(триметилсилил)малонат с Et₂N и LiBr в CH₃CN при 0°C съгласно обща процедура H (метод с1). Суровият продукт се превръща в цитираното съединение чрез разбъркване в изопропенил ацетат и концентрирана сярна киселина съгласно обща процедура L (метод а). Получават се 617 mg полутвърдо оранжево вещество.

MS (EI) 270 (M)⁺

ПРИМЕР L 4

2,2-диметил-6-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-[1,3]диоксин-4-он

Цитираното съединение се получава от 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K23) чрез разбъркване в TFA/ацетон с TFAA съгласно обща процедура L (метод б). Получават се 7.80 g бежово твърдо вещество.

MS (EI) 271 (M)⁺; т.т. 144-147°C (с разпадане)

ОБЩА ПРОЦЕДУРА М

Получаване на {2-[3-арил-3-оксо-пропиониламино-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер чрез реакция на (2-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер с етил или трет-бутилов 3-арил-3-оксо-пропионати или 6-арил-2,2-диметил-[1,3]диоксин-4-они:

Смес от 1.0-1.2 mmol (2-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер и 1.0-1.5 mmol етил или трет-бутилов 3-арил-3-оксо-пропионат или 6-арил-2,2-диметил-[1,3]диоксин-4-он се загрява в 4-8 ml толуен при 80 до 120°C докато TLC покаже пълно консумиране на изходните материали. Разтворът се оставя да се охлади до 23°C, при което продуктът обикновено изкрystalлизира (в случай когато кристализацията не се появява тя се предизвиква чрез прибавянето на хексан или етер, алтернативно реакционната смес директно се подлага на силика гел колонна хроматография). Твърдото вещество се филтрира, промива се с етер или смеси от етер/ хексан и се суши под вакуум до получаване на {2-[3-арил-3-оксо-пропионил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилови естери, които директно се използват в следващия стадий или- ако е необходимо- се пречистват чрез прекристализация или чрез силика гел колонна хроматография.

ПРИМЕР М1

{4-хлоро-2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 0.55 mmol 3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропионова киселина етилов естер [CAS-No.62088-23-5]

получен от 3-цианобензоил хлорид съгласно обща процедура К, метод а] съгласно обща процедура М. Получаават се 160 mg бяло твърдо вещество.

MS (ISP) 457 $[(M+H)^+]$; т.т. 159-163°C.

ПРИМЕР М2

{4-хлоро-5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 150 mg, 0.58 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина (пример K1) съгласно обща процедура М. Получават се 160 mg бежово твърдо вещество. MS (ISP) 499 $[(M+H)^+]$ и 501 $[(M+2+H)^+]$; т.т. 136-137°C.

ПРИМЕР М3

(RS)-[4-хлоро-5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 250 mg, 0.62 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща схема М. Получават се 257 mg жълто масло.
MS (ISP) 613 $[(M+H)^+]$ и 615 $[(M+2+H)^+]$.

ПРИМЕР М4

{2-[3-93-Циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-4-фенилетинил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J2) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]-диоксин-4-ил)-бензонитрил (пример L1) съгласно обща процедура М.

Получават се 108 mg оранжево твърдо вещество. MS (ISP) 523 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР М5

{5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-фенилетинил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J2) и 3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина етилов естер (пример K1) съгласно обща схема М. Получават се 148 mg оранжево твърдо вещество. MS (ISP) 565 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР М6

(4-хлоро-5-диметиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 450 mg, 0.75 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 136 mg бяло твърдо вещество.

MS (ISP) 513 [(M+H)⁺] и 515 [(M+2+H)⁺]; т.т. 109-114°C.

ПРИМЕР М7

(RS)-[2-диметиламино-2',3'-дифлуоро-5-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-амино-2-диметиламино-2',3'-дифлуоро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J3) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 253 mg жълто твърдо вещество. MS (ISP) 691 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР М8

{2-Диметиламино-2',3'-дифлуоро-5-[3-оксо-3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил]-пропионил-амино}-бифенил-4-ил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-амино-2-диметиламино-2,3-дифлуоро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J3) и 3-оксо-3-(3-

[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина метилов естер (пример K1) съгласно обща процедура M. Получават се 253 mg жълто вещество.

MS (ISP) 577 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M9

{5-[3-(3-Циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-2-диметиламино-2,3-дифлуоро-бифенил-4-ил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (5-амино-2-диметиламино-2,3-дифлуоро-бифенил-4-ил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J3) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6H-[1,3]диоксин-4-ил)-бензонитрил (пример L 1) съгласно обща процедура M. Получават се 145 mg жълто вещество. MS (ISP) 535 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M10

(4-Хлоро-5-диметиламино-2-{3-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 170 mg, 0.56 mmol 3-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K6) съгласно обща процедура. Получават се 206 mg кафяво вещество.

MS (ISP) 514 [(M+H)⁺] и 516 [(M+2+H)⁺]; т.т. 181-183°C.

ПРИМЕР M11

(4-Хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 165 mg, 0.5 mmol {2-амино-4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J4) и 165 mg, 0.55 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура M. Получават се 207 mg жълта аморфна субстанция.

MS (ISP) 557 [(M+H)⁺] 559 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР M12

(4-Хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-{3-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 165 mg, 0.5 mmol {2-амино-4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J4) и 151 mg, 0.5 mmol 3-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 190 mg бяло вещество.

MS (ISP) 558 [(M+H)⁺] и 560 [(M+2+H)⁺]; т.т. 148°C.

ПРИМЕР M13

(RS)-[4-Хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метиламино]-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 165 mg, 0.5 mmol {2-амино-4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J4) и 200 mg, 0.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 160 mg жълта аморфна субстанция. MS (ISP) 657 [(M+H)⁺] и 659 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M4

{4-Хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метиламино]-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 165 mg, 0.5 mmol {2-амино-4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J4) и 165 mg, 0.5 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина етилов естер (пример K1) съгласно обща процедура М. Получават се 167 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 543 [(M+H)⁺] и 545 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР M15

{4-Хлоро-2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 123 mg, 0.5 mmol 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 155 mg жълто вещество. MS (ISP) 458 $[(M+H)^+]$ и 460 $[(M+H)^+]$; т.т. 110°C

ПРИМЕР M16

(4-Хлоро-5-диметиламино-2-{3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 180 mg, 0.6 mmol 3-[3-(2-метил-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K7) съгласно обща процедура М. Получават се 160 mg жълто вещество. MS (ISP) 512 $[(M+H)^+]$ и 514 $[(M+2+H)^+]$

ПРИМЕР M17

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 160 mg, 0.5 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 201 mg, 0.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 247 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 647 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР M18

(5-Диметиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 160 mg, 0.5 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 151 mg, 0.5 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 94 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 547 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M19

(4-Хлоро-5-диметиламино-2-{3-[3-(5-димениламинометил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-5-диметил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 172 mg, 0.5 mmol 3-(3-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K8) съгласно обща процедура М. Получават се 176 mg жълто аморфно вещество.

MS (ISP) 556 [(M+H)⁺] и 558 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР M 20

(4-Хлоро-5-диметиламино-2-{3-[3-(3-метоксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 3-[3-(3-метоксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K9) съгласно обща процедура М. Получават се 205 mg жълто вещество.

MS (ISP) 543 [(M+H)⁺] и 545 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР M21

{2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 319 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) 246 mg, 1.0 mmol 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова

киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 297 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 492 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M22

[2'-Флуоро-5-[3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.5 mmol [5-амино-2'-флуоро-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J5) и 160 mg, 0.5 mmol 6-(3-имидазол-1-ил-фенил)-2,2-диметил-[1,3]-диоксин-4-он (пример L 3) съгласно обща процедура М. Получават се 167 mg кафяво аморфно вещество. MS (ISP) 492 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M23

[2'-Флуоро-5-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]}-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.5 mmol [5-амино-2' флуоро-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J5) и 160 mg, 0.53 mmol 6-(3-имидазол-1-ил-фенил)-2,2-диметил-[1,3]-диоксин-4-он (пример L3) съгласно обща процедура М. Получават се 40 mg бяло вещество. MS (ISP) 626 [(M-H)⁻]; т.т. 121-123°C

ПРИМЕР M24

[2'-Флуоро-5-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.5 mmol 2'-флуоро-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J5) и 150 mg, 0.57 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-пропионова киселина етилов естер (пример K1) съгласно обща процедура М. Получават се 110 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 614 [(M+H)⁺]; т.т. 54-56°C

ПРИМЕР M25

(RS)-[2'-Флуоро-5-[3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил}-пропиониламино]-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.5 mmol [5-амино-2' флуоро-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J5) и 220 mg, 0.55 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил}-пропионова киселина етилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 10 mg жълто масло.

ПРИМЕР M26

(RS)-[4-Хлоро-5-(етил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(етил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J7) и 402 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил}-пропионова киселина етилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 500 mg жълта пяна. MS (ISP) 627.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M27

(RS)-[4-Хлоро-5-(етил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 310 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J8) и 402 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-2-ил-фенил}-пропионова киселина етилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 410 mg жълта пяна.

MS (ISP) 641.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M28

(RS)-[4-Хлоро-5-(диетил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 310 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(диетил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 9) и 310 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-2-ил-фенил]-пропионова киселина етилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 530 mg жълта пяна.

MS (ISP) 641.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M29

(RS)-[4-Хлоро-5-(диметиламино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 143 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-(диметиламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 1) и 143 mg, 0.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина етилов естер (пример K12) съгласно обща процедура М. Получават се 530 mg жълта пяна.

MS (ISP) 613.1 [(M+H)⁺] и 615 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР M30

(RS)-[4-Хлоро-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-(пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 10) и 143 mg, 0.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина етилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 228 mg жълта пяна.

MS (ISP) 639 [(M+H)⁺] и 641 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР М31

(5-Диметиламино-2-{3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 160 mg, 0.5 mmol (2-амино-5-(диметил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 6) и 150 mg, 0.5 mmol 3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K7) съгласно обща процедура М. Получават се 90 mg жълта пяна.

MS (ISP) 546.2 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР М32

(RS)-[4-Хлоро-5-(диметиламино)-2-3-{3-[3-метил-(4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-(диметиламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 1) и (RS)-3-{3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-3-оксо-пропионова киселина етилов естер (пример K13) съгласно обща процедура М. Получават се 187 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 626 $[(M+H)^+]$ и 628 $[(M+2+H)^+]$

ПРИМЕР М33

(RS)-[4-Хлоро-5-(диметиламино)-2-3-{3-[3-метил-(4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 156 mg, 0.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-(циклопропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 11) и 250 mg, 0.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина етилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 215 mg жълто вещество.

MS (ISP) 637.1 $[(M-H)^-]$ и 639 $[(M+2-H)^-]$; т.т. 47-49°C

ПРИМЕР М34

(Диметиламино-2-{3-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 160 mg, 0.5 mmol (2-амино-5-(диметиламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 6) и 172 mg, 0.5 mmol 3-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K8) съгласно обща процедура М. Получават се 195 mg жълто вещество. MS (ISP) 588 [(M-H)]

ПРИМЕР М35

(RS)-[4-Хлоро-5-(диметиламино)-2-3-{3-[2-метил-(5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-2H-пиразол-3-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.7 mmol (2-амино-4-хлоро-5-(диметиламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 1) и 290 mg, 0.7 mmol (RS)-3-{3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-3-ил]-фенил}-3-оксо-пропионова киселина етилов естер (пример K14) съгласно обща процедура М. Получават се 329 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 624.0 [(M-H)] и 626 [(M+2-H)]

ПРИМЕР М 36

{2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J12) и 150 mg, 0.61 mmol 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 140 mg жълто вещество. MS (ISP) 518 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР М37

(RS)-[2-(3-Оксо-3-{-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина

Цитираното съединение се получава от 173 mg, 0.5 mmol (2-амино-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J12) и 250 mg, 0.62 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 168 mg оранжева пяна.

MS (ISP) 673 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M38

(RS)-[5-Диметиламино-4-флуоро-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 269 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-(диметил-амино-4-флуоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 13) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-ил-оксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 417 mg жълто аморфно вещество.

MS (ISP) 595 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M39

(RS)-[5-Диметиламино-2-{3-[3-(5-диметиламино-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-флуоро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 269 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-(диметил-амино-4-флуоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 13) и 344 mg, 1.0 mmol 3-{3-[5-диметиламинометил-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K8) съгласно обща процедура М. Получават се 211 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 538 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M40

(RS)-[5-Диметиламино-4-флуоро-2-(3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 269 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-(диметил-амино-4-флуоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 13) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-ил-оксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K12) съгласно обща процедура М. Получават се 360 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 595 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M41

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 565 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-(диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 6) и 710 mg, 1.77 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-ил-оксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K12) съгласно обща процедура М. Получават се 360 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 645 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M42

(RS)-[5-Диметиламино-4-флуоро-2-(3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 269 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-(диметил-амино-4-флуоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 13) и 301 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K12) съгласно обща процедура М. Получават се 721 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 497 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M43

(RS)-[4-Хлоро-5-(диметиламино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-(диметиламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 1) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K15) съгласно обща процедура М. Получават се 232 mg жълта пяна. MS (ISP) 611.1 [(M-H)⁻] и 613 [(M+2-H)⁻]

ПРИМЕР M44

(RS)-[4-Хлоро-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиперидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-пиперидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 14) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 257 mg жълта пяна. MS (ISP) 653.2 [(M+H)⁺] и 655 [(M+2+H)⁺]

ПРИМЕР M45

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-(диметиламино)-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 6) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K15) съгласно обща процедура М. Получават се 224 mg светло жълта пяна.

MS (ISP) 611.1 [(M-H)⁻] и 613 [(M+2-H)⁻]

ПРИМЕР M46

{4-Хлоро-5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 6) и 3-оксо-3-{3-[3-пиразол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K16) съгласно обща процедура М. Получават се 135 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 498 [(M+H)⁺] и 500 [(M+2+H)⁺]; т.т. 148-149°C

ПРИМЕР M47

{2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-4-флуоро-5-пиролидин-1-ил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-флуоро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 15) и 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 193 mg жълто вещество.

MS (ISP) 468 [(M+H)⁺]; т.т. 231°C (с разпадане)

ПРИМЕР M 48

(4-Флуоро-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламин}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-флуоро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 15) и 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 126 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 468 [(M+H)⁺]; т.т. 186°C

ПРИМЕР M49

(RS)-[4-Флуоро-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-флуоро-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 15) и (RS)-3-оксо-3-{3-

[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура M. Получават се 268 mg оранжево вискозно масло. MS (ISP) 623 [(M+H)+]

ПРИМЕР M50

{5-Азетидин-1-ил-4-хлоро-2-[3-циано-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-азетидин-1-ил-4-хлоро-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 16) и 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K13) съгласно обща процедура M. Получават се 142 mg жълто вещество.

MS (ISP) 470 [(M+H)⁺] и 472 [(M+2+H)⁺]; т.т. 168°C (с разпадане)

ПРИМЕР M 51

(RS)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиматил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пирролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-пирролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J12) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 15) съгласно обща процедура M. Получават се 522 mg жълта пена. MS (ISP) 671.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M 52

{5-Азетидин-1-ил-2-[3-циано-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропиониламино]-4-трифлуоро-метил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-азетидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J17) и 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 3) съгласно обща схема M. Получават се 522 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 470 [(M+H)⁺]; т.т. 166-167°C

ПРИМЕР M53

(5-Азетидин-1-ил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-азетидин-1-ил-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J17) и 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 218 mg светло жълта пяна. MS (ISP) 557.2 [(M-H)⁻]; т.т. 83-84°C

ПРИМЕР М 54

(RS)-[5-Азетидин-1-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-азетидин-1-ил-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J17) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща схема М. Получават се 450 mg жълта пяна. MS (ISP) 657.1 [(M+H)⁺]; т.т. 76-77°C

ПРИМЕР М55

{5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 319 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 286 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-пиразол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K16) съгласно обща процедура М. Получават се 485 mg жълта аморфна субстанция. MS (ISP) 530 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР М56

{5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]-триазол-4-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 383 mg, 1.2 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

(пример J6) и 259 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]-триазол-4-ил-фенил)-пропионова киселина етилов естер [CAS-No.335255-97-5] съгласно обща процедура М.

Получават се 290 mg жълто вещество. MS (ISP) 533.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 58-62°C

ПРИМЕР M57

{5-Диметиламино-2-[3-имидазол-1-ил-фенил]-3-оксо-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 6-(3-имидазол-1-ил-фенил)-2,2-диметил-[1,3]диоксин-4-он (пример L3) съгласно обща процедура М. Получават се 238 mg оранжево масло.

MS (ISP) 432 $[(M+H)^+]$

ПРИМЕР M58

(RS)-[4-Хлоро-5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 429 mg, 1.5 mmol (2-амино-4-хлоро-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J1) и 601 mg, 1.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K17) съгласно обща процедура М. Получават се 710 mg аморфно жълто вещество. MS (ISP) 610 $[(M-H)^-]$ и 612 $[(M+2-H)^-]$

ПРИМЕР M59

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 479 mg, 1.5 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 601 mg, 1.5 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер

(пример K17) съгласно обща процедура М. Получават се 641 mg аморфно розово вещество. MS (ISP) 644 [(M-H)]

ПРИМЕР M60

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-{3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и (RS)-3-{3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K13) съгласно обща процедура М. Получават се 424 mg червено масло, MS (ISP) 626 [(M-H)]

ПРИМЕР M61

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и (RS)-3-оксо-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K18) съгласно обща процедура М. Получават се 145 mg жълто вещество, MS (ISP) 647 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M62

(RS)-[5-Диметиламино-2-{3-[3-(2-метилсулфанил-имидазол-1-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 319 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 432 mg, 1.3 mmol 3-[3-(2-метилсулфанил-имидазол-1-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер [CAS-No.335256-01-4] съгласно обща процедура М. Получават се 493 mg светло кафяво аморфно вещество.

MS (ISP) 333.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M63

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-{3-[2-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2Н-пиразол-3-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и (RS)-3-{3-[2-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2Н-пиразол-3-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K19) съгласно обща процедура М. Получават се 576 mg светло червено вещество. MS (ISP) 658 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M64

{4-Хлоро-5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 1) и 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер [CAS-No.335255-88-4] съгласно обща процедура М. Получават се 427 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 497 [(M-H)⁻] и 499 [(M+2-H)⁻]

ПРИМЕР M 65

{5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер [CAS-No. 335255-88-4] съгласно обща процедура М. Получават се 502 mg светло червено вещество. MS (ISP) 531 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M66

{2-[3-(3-Циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 320 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 275 mg, 1.2 mmol 3-(2,2-диметил-6-оксо-6H-[1,3]диоксин-4-ил)-бензонитрил (пример L1) съгласно обща процедура М. Получават се 196 mg червено вискозно масло. MS (ISP) 489.1 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M67

(RS)-[5-(Циклопропилметил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 719 mg, 2.0 mmol [2-амино-5-циклопропил-метил-метиламино-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J18) и 803 mg, 2.0 mmol (RS)-3-оксо-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 985 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 687 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M68

[2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(циклопропилметил-метиламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 180 mg, 0.5 mmol [2-амино-5-циклопропил-метиламино-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J18) и 123 mg, 0.5 mmol 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 206 mg жълто аморфно вещество. MS (ISP) 532 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M69

{5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил]-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 639 mg, 2.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 829 mg, 2.0 mmol (RS)-3-оксо-(3-{2-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси-

етил]-2Н-пиразол-3-ил}-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K20) съгласно обща процедура М. Получават се 272 mg розово аморфно вещество. MS (ISP) 658 [(M-H)]

ПРИМЕР M70

[2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(циклопропил-метиламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер
Цитираното съединение се получава от 259 mg, 0.75 mmol [2-амино-5-(циклопропил-метиламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J19) и 192 mg, 0.78 mmol 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 228 mg жълто вещество. MS (ISP) 516.2 [(M-H)]; т.т. 114-116°C

ПРИМЕР M71

{2-Диметиламино-2'-флуоро-5-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-бифенил-4-ил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер
Цитираното съединение се получава от 691 mg, 2.0 mmol (5-амино-2-диметиламино-2'-флуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J20) и 691 mg, 2.0 mmol 2,2-диметил-6-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил-[1,3]диоксин-4-он (пример L 4) съгласно обща процедура М. Получават се 820 mg жълто вещество. Т.т. 125-135°C.

ПРИМЕР M72

(RS)-[5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил]-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и (RS)-3-оксо-3-(3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K21) съгласно обща процедура М. Получават се 527 mg светло червено масло. MS (ISP) 577 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M73

(RS)-[5-Диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 22) съгласно обща процедура M. Получават се 179 mg кафяво масло. MS (ISP) 646 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M74

{5-Диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 639 mg, 2.0 mmol (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 6) и 543 mg, 2.0 mmol 2,2-диметил-6-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-[1,3]-диоксин-4-он (пример L 4) съгласно обща процедура M. Получават се 915 mg червено вещество. MS (ISP) 533.3 [(M+H)⁺]; т.т. 79-81°C

ПРИМЕР M75

[2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от [2-амино-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-4-трифлуоро-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J21) и 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура M. Получават се 262 mg светло кафяво вещество. MS (ISN) 545.0 [(M-H).]; т.т. 158°C (с разпадане)

ПРИМЕР M76

{2-[3-(3-Циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-4-диметиламино-5-метил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметиламино-4-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J22) и

245 mg, 1.0 mmol 3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K2) съгласно обща процедура М. Получават се 250 mg светло кафява пяна. MS (ISP) 437.4 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M77

(RS)-[5-Диметиламино-4-метил-2-[3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил]-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J22) и 402 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 420 mg, 71% жълта пяна.

MS (ISP) 593.5 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M78

{5-Циано-2-[3-(3-Циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-4-диметиламино-5-метил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 276 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-циано-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J23) и 245 mg, 1.0 mmol 3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K2) съгласно обща процедура М. Получават се 290 mg, 65% кафява пяна. MS (ISP) 448.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M 79

[2-[3-(3-Циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-метил-4-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 293 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-метил-5-(метил-пропил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J24) и 245 mg, 1.0 mmol 3-3-(циано-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K2) съгласно обща процедура М. Получават се 170 mg, 37% светло кафяво масло. MS (ISP) 463.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M80

(RS)-[4-метил-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил]-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 293 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-метил-5-(метил-пропил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J24) и 402 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 350 mg, 56% жълта пяна..

MS (ISP) 621.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M81

(RS)-[5-(Етил-метил-амино)-4-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 279 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(етил-метил-амино)-4-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J25) и 402 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 400 mg, 66% жълта пяна.

MS (ISP) 607.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M82

(RS)-[4-Циано-5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 276 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-циано-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J23) и 402 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 360 mg, 59% светло кафява пяна.

MS (ISP) 602.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M83

(RS)-[4-Хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 0.96 mmol (2-амино-4-хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J26) и 383 mg, 0.96 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура M. Получават се 530 mg, 86% светло кафява пяна. MS (ISP) 639.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M84

[4-Метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 293 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-метил-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J24) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура M. Получават се 340 mg, 65% жълта пяна. MS (ISP) 519.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M85

(4-Циано-5-диметиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 276 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-циано-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 23) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура M. Получават се 340 mg, 65% жълта пяна. MS (ISP) 504.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M86

(5-(Етил-метил-амино)-4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 279 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(етил-метил-амино)-4-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J25) и 402 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 390 mg, 77% кафява пяна. MS (ISP) 505.3 [(M-H)]

ПРИМЕР M87

(5-Диметиламино-4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 265 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-диметил-амино-4-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J22) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 330 mg, 67% кафява пяна. MS (ISP) 491.3 [(M-H)]

ПРИМЕР M88

(RS)-[4-Хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 328 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 330 mg, 50% светло кафява пяна.

MS (ISP) 655.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M89

(4-Хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 328 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 360 mg, 65% светло жълта пяна. MS (ISP) 555.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M90

(RS)-[4-Циано-2-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 302 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-циано-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J28) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 330 mg, 50% светло оранжева пяна. MS (ISP) 630.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M91

(4-Циано-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 302 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-циано-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J28) и 401 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 420 mg, 79% светло кафява пяна. MS (ISP) 530.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M92

(RS)-[4-Циано-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 304 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J29)

и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 440 mg, 70% светло червена пяна. MS (ISP) 630.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M93

[4-Циано-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 304 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J29) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 370 mg, 70% светло кафява пяна. MS (ISP) 532.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M94

(4-Циано-5-диетиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 304 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-циано-5-диетил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J30) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 360 mg, 68% светло кафява пяна. MS (ISP) 530.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M95

(4-Циано-5-(изопропил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-5-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 304 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J31) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 380 mg, 71% светло кафява пяна. MS (ISP) 530.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M96

(RS)-(4-Циано-5-(изопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 304 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J31) и 301 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 460 mg, 73% светло жълта пяна.

MS (ISP) 630.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M97

(4-Циано-5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-5-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 318 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J32) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 400 mg, 73% светло кафява пяна. MS (ISP) 544.3 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M98

(RS)-(4-Циано-5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 318 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J32) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 470 mg, 73% жълта пяна.

MS (ISP) 644.2 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M99

(4-Циано-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиперидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 316 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-циано-5-пиперидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J33) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 420 mg, 77% светло кафява пяна. MS (ISP) 544.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M100

(4-Хлоро-5-изобутиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-5-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 314 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-хлоро-5-изобутиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J34) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 340 mg, 63% почти бяла пяна. MS (ISP) 542.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M101

(RS)-(4-Хлоро-5-изобутиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 314 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-хлоро-5-изобутиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J34) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 180 mg, 28% червено масло.

MS (ISP) 640.2 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M102

(RS)-[5-(Метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 380 mg, 1.09 mmol [2-амино-5-метил-пропил-амино-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J35) и 439 mg, 1.09 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 150 mg, 2% червена пяна. MS (ISP) 675.4 [(M-H)]

ПРИМЕР M103

[2-{3-[3-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-(метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 360 mg, 1.04 mmol [2-амино-5-метил-пропил-амино-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J35) и 312 mg, 1.04 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 270 mg, 45% светло червена пяна.

MS (ISP) 573.2 [(M-H)]

ПРИМЕР M104

(RS)-[5-(Изобутил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 370 mg, 1.02 mmol (2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J36) и 411 mg, 1.02 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 520 mg, 74% светло кафява пяна. MS (ISP) 687.2 [(M-H)]

ПРИМЕР M105

(5-(Изобутил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина

Цитираното съединение се получава от 360 mg, 1.0 mmol (2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J36) и 302 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 430 mg, 73% светло червена пяна. MS (ISP) 587.3 [(M-H)]

ПРИМЕР M106

(RS)-[5-(Изопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 340 mg, 0.98 mmol [2-амино-5-(изопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J37) и 393 mg, 0.98 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 510 mg, 77% светло жълта пяна. MS (ISP) 673.3 [(M-H)]

ПРИМЕР M107

(5-(Изопропил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 350 mg, 1.01 mmol (2-амино-5-(изопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J37) и 304 mg, 1.01 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 380 mg, 66% светло кафява пяна. MS (ISP) 573.2 [(M-H)]

ПРИМЕР M108

(RS)-[5-(Изобутил-метил-амино)-4-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 307 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J38) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 330 mg, 52% светло кафява пяна.

MS (ISP) 635.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M109

(5-(Изобутил-метил-амино)-4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 307 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J38) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура М. Получават се 330 mg, 62% светло жълта пяна. MS (ISP) 535.4 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M110

(RS)-[Метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил]-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 307 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-метил-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 39) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура М. Получават се 410 mg, 66% светло жълта пяна.

MS (ISP) 619.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M111

(4-Метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 291 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-метил-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 39) и

301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура M. Получават се 330 mg, 64% светло кафява пяна. MS (ISP) 517.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M 112

(4-Хлоро-5-изопропиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 1.0 mmol (2-амино-4-хлоро-5-изопропиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 40) и 301 mg, 1.0 mmol 3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура M. Получават се 169 mg, 32% светло кафява пяна. MS (ISP) 525.2 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M113

(RS)-[4-Хлоро-5-изопропил-амино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-изопропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J40) и 401 mg, 1.0 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K5) съгласно обща процедура M. Получават се 375 mg, 60% светло жълта пяна. MS (ISP) 625.1 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M114

(RS)-[4-Хлоро-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.0g, 3.19 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J8) и

1.28 g, 3.19 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,4]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K24) съгласно обща процедура M. Получават се 1.48 g жълта пяна.

MS (ISP) 641.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M115

(RS)-[4-Хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.0 mg, 3.05 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J24) и 1.22 g, 3.05 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K24) съгласно обща процедура M. Получават се 620 mg, 31% светло кафява пяна.

MS (ISP) 655.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M116

(RS)-[5-(Изобутил-метил-амино)-4-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 1.0 mg, 3.25 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J38) и 1.31 g, 3.25 mmol (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K24) съгласно обща процедура M. Получават се 970 mg, 47% светло кафява пяна.

MS (ISP) 635.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M117

{5-(Метил-пропил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 347 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

(пример J35) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K25) съгласно обща процедура М. Получават се 320 mg, 57 % светло жълта пяна. MS (ISP) 561.4 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M118

{5-(Метил-пропил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 347 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J35) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K23) съгласно обща процедура М. Получават се 340 mg, 61 % светло жълта пяна. MS (ISP) 561.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M119

{5-(Изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 361 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J40) и 286 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-пиразол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K16) съгласно обща процедура М. Получават се 500 mg, 87% светло кафява пяна. MS (ISP) 574.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M120

[2-[3-(2-Циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(изопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 500 mg, 1.44 mmol [2-амино-5-(изопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J37) и 355 mg, 1.44 mmol 3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K3) съгласно обща процедура М. Получават се 670 mg, 90% светло оранжево масло. MS (ISP) 518.1 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M121

{4-Хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 500 mg, 1.53 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 1.31 g, 3.25 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил)-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K25) съгласно обща процедура М. Получават се 700 mg, 85% светло оранжева пяна. MS (ISP) 539.2 [(M-H)]

ПРИМЕР M122

{5-(Изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 361 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил)-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K25) съгласно обща процедура М. Получават се 490 mg, 85% светло оранжева пяна. MS (ISP) 575.2 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР M123

{4-Хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 328 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил)-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K23) съгласно обща процедура М. Получават се 250 mg, 46% светло оранжева пяна. MS (ISP) 539.2 [(M-H)]

ПРИМЕР M124

{5-(Изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 460 mg, 1.27 mmol [2-амино-5-(изобутил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J41) и 460 mg, 1.27 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил}-

пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K23) съгласно обща процедура М. Получават се 480 mg, 69% светло оранжева пяна. MS (ISP) 573.1 [(M-H)]

ПРИМЕР M125

{2-[3-(3-Имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-изобутиламино-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 347 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J41) и 286 mg, 1.0 mmol 3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K26) съгласно обща процедура М. Получават се 430 mg, 77% светло жълта пяна. MS (ISP) 558.2 [(M-H)]

ПРИМЕР M126

{4-Хлоро-2-[3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-изобутил-амино-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 313 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J34) и 286 mg, 1.0 mmol 3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 26) съгласно обща процедура М. Получават се 330 mg, 63% светло жълта пяна. MS (ISP) 524.1 [(M-H)]

ПРИМЕР M127

{4-Хлоро-5-изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 313 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J34) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K23) съгласно обща процедура М. Получават се 220 mg, 42% светло оранжева пяна. MS (ISP) 525.1 [(M-H)]

ПРИМЕР M128

{5-(Изобутил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 347 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 41) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K23) съгласно обща процедура М. Получават се 340 mg, 60% светло жълта пяна. MS (ISP) 559.2 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M129

{4-Хлоро-5-изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 313 mg, 1.0 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J34) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K25) съгласно обща процедура М. Получават се 390 mg, 74% светло жълта пяна. MS (ISP) 525.1 [(M-H)⁻]

ПРИМЕР M130

{5-(Изобутил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер

Цитираното съединение се получава от 347 mg, 1.0 mmol [2-амино-5-(изобутил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J41) и 287 mg, 1.0 mmol 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K25) съгласно обща процедура М. Получават се 430 mg, 77% светло жълта пяна. MS (ISP) 559.2 [(M+H)⁺]

ОБЩА ПРОЦЕДУРА N

Получаване на 4-арил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-они

Разтвор или суспензия на 10 mmol {2-[3-арил-3-оксо-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер или {2-[3-3-оксо-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер в 5 ml CH₂Cl₂ (ако е необходимо може да се прибавят 5 до 15 mmol анизол или 1,3-диметоксибензен), се третира в 0.5 до 5.0 mL TFA при 0°C и се разбърква при 23°C продължително докато чрез TLC започне да се наблюдава пълно консумиране на изходния материал.

Процедура на обработване а: Разтворителят се отделя под вакуум, остатъкът се третира с малко етер, при което той кристализира. Полученото твърдо вещество се разбърква с наситен разтвор на NaHCO_3 или 1 М разтвор на Na_2CO_3 , филтрира се, промива се с вода и етер или смес от етер/ THF/ MeOH и след сушене се получава цитираното съединение, което ако е необходимо може да се пречисти чрез кристализация от 1,4-диоксан или чрез силика гел колонна хроматография с циклохексан/ EtOAc или етил ацетат/етанол.

Процедура на обработване б: реакционната смес се разрежда с DCM или EtOAc, промива се с наситен разтвор на NaHCO_3 или 1 М разтвор на Na_2CO_3 , разсол и се суши над MgSO_4 или Na_2SO_4 . Разтворителят се отделя под вакуум и се получава материал, който може да се тритурира с етер или смес от етер/THF/MeOH и се получава цитираното съединение, или ако е необходимо то може да се пречисти чрез кристализация от 1,4-диоксан или чрез силика гел колонна хроматография с циклохексан/EtOAc или етил ацетат/етанол.

ПРИМЕР 1

3-(7-Хлоро-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-бензонитрил

Цитираното съединение се получава от {4-хлоро-2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M1) чрез обработване с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 85 mg жълто вещество.

MS (ISP) 339 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 341 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. > 250°C

ПРИМЕР 2

8-Хлоро-7-диметиламино-5-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от [4-хлоро-5-диметиламино-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M2) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 87 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 381 [(M+H)⁺] и 383 [(M+2+H)⁺]; т.т. 222-225°C

ПРИМЕР 3

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[4-хлоро-5-диметиламино-3-[3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M3) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 60 mg бежово вещество. MS (ISP) 411 [(M+H)⁺] и 413 [(M+2+H)⁺]; т.т. 210-214°C

ПРИМЕР 4

3-(8-Диметиламино-4-оксо-7-фенилетирил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)-бензонитрил

Цитираното съединение се получава от {2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропионил-амино]-5-диметиламино-4-фенилетирил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M4) третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 65 mg оранжево вещество. MS (ISP) 405 [(M+H)⁺]; т.т. 215-216°C

ПРИМЕР 5

7-Диметиламино-8-фенилетирил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-фенилетирил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M5) третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 76 mg оранжево вещество.

MS (ISP) 447 [(M+H)⁺]; т.т. 185-186°C

ПРИМЕР 6

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 4-хлоро-диметиламино-2-{5-[3-3-(3-метил-изоксазол-5-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина

трет-бутилов естер (пример М6) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 68 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 394 (M+) и 396 [(M+2)+]; т.т. 212-215°C

ПРИМЕР 7

8-(2,3-Дифлуоро-фенил)-7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[2-диметиламино-2',3'-дифлуоро-5-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-ил-оксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил}-пропиониламино)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М7) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 26 mg жълто вещество. MS (ISP) 489 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР 8

8-(2,3-Дифлуоро-фенил)-7-диметиламино-4-[3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {2-диметиламино-2',3'-дифлуоро-5-[3-оксо-3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил]-пропиониламино]-бифенил-4-ил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М7) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 47 mg жълто вещество.

MS (ISP) 459 [(M+H)⁺]; т.т. 197-199°C

ПРИМЕР 9

3-[7-(2,3-Дифлуоро-фенил)-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо-[b][1,4]diazепин-2-ил]-бензонитрил

Цитираното съединение се получава от {5-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропионил-амино]-2-диметиламино-2,3-дифлуоро-бифенил-4-ил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М9) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 75 mg жълто вещество.

MS (ISP) 417 [(M+H)⁺]; т.т. 228-229°C

ПРИМЕР 10

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 4-хлоро-5-диметиламино-2-{3-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М10) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 111 mg жълто вещество.

MS (ISP) 396 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 398 $[(\text{M}+\text{H}+2)^+]$; т.т. $> 250^\circ\text{C}$

ПРИМЕР 11

8-Хлоро-7-[(2-метокси-етил)-метиламино]-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М 11) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 115 mg жълто вещество.

MS (ISP) 438 (M^+) и 440 $[(\text{M}+2)^+]$; т.т. 182°C

ПРИМЕР 12

8-Хлоро-7-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-4-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М 12) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 106 mg жълто вещество.

MS (ISP) 440 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 442 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 213°C

ПРИМЕР 13

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-7-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-(4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил}-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер

(пример M13) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 50 mg бежово вещество.

MS (ISP) 455 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 457 $[(\text{M}+\text{H}+2)^+]$; т.т. 185°C

ПРИМЕР 14

8-Хлоро-7-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-4-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-5-[(2-метокси-етил)-метил-амино]-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M14) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 69 mg жълто вещество.

MS (ISP) 425 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 427 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 156°C

ПРИМЕР 15

4-(7-Хлоро-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от {4-хлоро-2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M15) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 50 mg жълто вещество.

MS (ISP) 340 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 342 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 216°C

ПРИМЕР 16

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[2-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиридин-4-ил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-5-диметиламино-2-{3-[2-(3-метил-2H-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M16) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 67 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 394 $(\text{M}+\text{H})^+$ и 396 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 225°C

ПРИМЕР 17

7-Диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M17) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 62 mg почти бяло вещество. MS (ISP) 445 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 210°C

ПРИМЕР 18

7-Диметиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (5-диметиламино-2-{3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил}-(3-оксо-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M18) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 28 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 429 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 223°C

ПРИМЕР 19

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 3-(7-хлоро-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-тиабензамид [получен от 0.71 g, 1.9 mmol 3-(7-хлоро-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-бензонитрил (пример 1) както следва: към разтвор на 0.55 ml 2.6 mmol хексаметилдисилазан в 26 ml 1,3-диметил-2-имидазолидинон се прибавят 0.13 g, 2.5 mmol натриев метоксид при 20°C. Сместа се разбърква за 15 min и образуваният тъмен разтвор се прибавя към разтвор на 0.34 g, 1.0 mmol 3-(7-хлоро-8-диметил-амино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-бензонитрил (пример 1) в 2 mL 1,3-диметил-2-имидазолидинон. Сместа се разбърква при 20°C в продължение на 3 h и после се излива във вода. Утайката се изолира чрез филтриране и се тритурира с ацетон и се получават 0.35 g 3-(7-хлоро-8-диметил-

амино-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-тиобензамид като жълто вещество, т.т. 234°C (с разпадане), MS (ISP) 373.2 [(M+H)⁺]. Загриват се 0.36 g, 2.85 mmol 1,3-дихлоро-2-пропанон и 0.24 g, 2.85 mmol натриев бикарбонат в 15 mL 1,4-диоксан при 60°C в продължение на 48 h. Бистрият разтвор се изпарява под вакуум. Към разтвор на утайката в 5 mL 1,4-диоксан се прибавят 3.8 mL 2N KOH и сместа се разбърква при 20°C за 1 h. Прибавят се 100 mL вода и сместа се разбърква за 0.5 h. Образованата утайка се събира чрез филтриране и кристализация от дихлорометан и се получават 0.69 g от цитираното съединение като бледо жълто твърдо вещество. MS (ISP) 427.2 [(M+H)⁺]; т.т. 134°C (с разпадане)

ПРИМЕР 20

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-5-диметиламино-2-{3-(5-диметиламинометил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил}-(3-оксо-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M19) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 34 mg бежово вещество. MS (ISP) 438 [(M+H)⁺] и 440 [(M+2+H)⁺]; т.т. 145-160°C

ПРИМЕР 21

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(3-метоксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-хлоро-5-диметиламино-2-{3-(3-метоксиметил)-изоксазол-5-ил)-фенил}-(3-оксо-пропиониламин)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M20) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 157 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 425 [(M+H)⁺] и 427 [(M+2+H)⁺]; т.т. 191°C

ПРИМЕР 22

4-(8-Диметиламино-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от {2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M21) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 158 mg жълто вещество.

MS (ISP) 374 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 248°C

ПРИМЕР 23

8-(2-Флуоро-фенил)-4-(3-имидазол-1-ил-фенил)-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от [2'-флуоро-5-[3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M22) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 50 mg кафяво вещество.

MS (ISP) 494 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 208-210°C

ПРИМЕР 24

8-(2-Флуоро-фенил)-4-[3-(3-метил-имидазол-5-ил-фенил)-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от [2'-флуоро-5-[3-(3-метил-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M23) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 21 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 509 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 218-220°C

ПРИМЕР 25

8-(2-Флуоро-фенил)-4-[3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от [2'-флуоро-5-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M24) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 45 mg оранжево вещество.

MS (ISP) 495 (M+)

ПРИМЕР 26

8-(2-Флуоро-фенил)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3- дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[2'-флуоро-5-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропионил-амино)-2-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-бифенил-4-ил]- карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M25) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 10 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 526 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 232-234°C

ПРИМЕР 27

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 170 mg (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J2) и 270 mg (RS)-3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K11) съгласно обща процедура M.

Полученият материал се депротектира и се циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 110 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 411.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 193-195°C

ПРИМЕР 28

8-Хлоро-7-(етил-метил-амино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3- дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.5 g, 0.8 mmol (RS)-(4-хлоро-5-(етил-метиламино-2-(3-оксо-3-{3-(5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M26) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура

N. Получават се 60 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 425.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 206°C (с разпадане)

ПРИМЕР 29

8-Хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.41 g, 0.64 mmol (RS)-(4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M27) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 110 mg бледо жълто вещество.

MS (ISP) 439.3 [(M+H)⁺]; т.т. 178°C (с разпадане)

ПРИМЕР 30

8-Хлоро-7-(диетил-амино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.53 g, 0.827 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(диетил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M28) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура

N. Получават се 210 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 439.3 [(M+H)⁺]; т.т. 208°C (с разпадане)

ПРИМЕР 31

8-Хлоро-7-(диметиламино-4-[3-(3-хидроксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.81 g, 0.13 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(диметил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M28) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N.

Получават се 38 mg жълто вещество.

MS (ISP) 411 [(M+H)⁺] и 413 [(M+2+H)⁺]; т.т. 132°C (с разпадане)

ПРИМЕР 32

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-7-пирролидин-1-ил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[4-хлоро-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-пропионил-амино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M30) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 58 mg жълто вещество.

MS (ISP) 437 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 439 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 193-197°C

ПРИМЕР 33

7-Диметиламино-4-[3-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-4,5-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 78 mg, 0.14 mmol (5-диметиламино-2-{3-[3-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M31) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 48 mg почти бяло вещество. MS (ISP) 428 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 225°C

ПРИМЕР 34

4-[7-Хлоро-8-циклопропил-метил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-бензонитрил

Цитираното съединение се получава от 150 mg, 0.5 mmol [2-4-хлоро-5-(циклопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 11) съгласно обща процедура M. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 69 mg жълто вещество. MS (ISN) 364.1 $[(\text{M}-\text{H})^-]$ и 366 $[(\text{M}+2-\text{H})^-]$; т.т. 199-201°C

ПРИМЕР 35

8-Хлоро-7-(диметиламино-4-[3-(3-хидроксиметил-3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[4-хлоро-5-диметиламино)-2-(3-{3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M32)

чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 60 mg жълто вещество. MS (ISP) 425 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 427 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 232-233°C

ПРИМЕР 36

8-Хлоро-7-(циклопропил-метиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 156 mg, 0.5 mmol [2-амино-4-хлоро-5-(циклопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J11) и 170 mg 0.56 mmol 3-[3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K4) съгласно обща процедура M. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 49 mg жълто вещество.

MS (ISP) 421.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 433 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 195-197°C

ПРИМЕР 37

8-Хлоро-7-(циклопропил-метиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.313 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(циклопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M33) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 54 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 437.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 439 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$

ПРИМЕР 38

7-Диметиламино-4-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 126 mg, 0.214 mmol (5-диметиламино-2-{3-[5-диметиламино-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил}-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M34) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 23 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 472 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 200°C

ПРИМЕР 39

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 278 mg, 0.44 mmol (RS)-[4-хлоро-(5-диметиламино-2-(3-{3-[2-метил-(5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-фенил-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М35) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N.

Получават се 129 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 424 [(M+H)⁺] и 426 [(M+2+H)⁺]; т.т. 184°C

ПРИМЕР 40

4-(4-Оксо-8-пиролидин-1-ил-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от {2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М36) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 65 mg оранжево вещество.

MS (ISP) 400.4 [(M+H)⁺]; т.т. 188°C (с разпадане)

ПРИМЕР 41

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-пиролидин-1-ил-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[2-(3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил]-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М37) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 33 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 471.2 [(M+H)⁺]; т.т. 134°C

ПРИМЕР 42

7-Диметиламино-8-флуоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 375 mg, 0.63 mmol (RS)-[5-диметиламино-4-флуоро-2-(3-оксо-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M38) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 115 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 395 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 75°C

ПРИМЕР 43

7-Диметиламино-4-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-флуоро-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 375 mg, 0.63 mmol (5-диметиламино-2-{3-[3-(5-диметил-аминометил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-флуоро-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M39) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 34 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 422 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 181°C

ПРИМЕР 44

7-Диметиламино-8-флуоро-4-[3-(5-хидроксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 375 mg, 0.63 mmol (RS)-[5-диметиламино-4-флуоро-2-(3-оксо-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил)-фенил]-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M38) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 95 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 395 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 187°C

ПРИМЕР 45

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-пиролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 123 mg, 0.3 mmol 8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-он (приимер 3) чрез третиране с 0.044 mL, 0.6 mmol SOCl_2 в 2 mL CH_2Cl_2 при 23°C до кипене на обратен хладник за 15 min, последвано от изпаряване до сухо. Суровият хлорид се разтваря в 2 mL DMF и се разбърква с каталитично

количество NaI и 0.248 mL, 3.0 mmol пиридин при 23°C докато TLC покаже пълно превръщане на хлорида. Реакционната смес се извлича с етил ацетат, промива се с вода и разсол, суши се над натриев сулфат. Разтворителят се отделя под вакуум и се получава жълто полутвърдо вещество, което се пречиства чрез силика гел колонна хроматография. Получават се 101 mg жълто твърдо вещество. MS (ISP) 464 [(M+H)⁺] и 466 [(M+2+H)⁺]; т.т. 180-182°C

ПРИМЕР 46

7-Диметиламино-4-[3-(3-хидроксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 680 mg, 1.05 mmol (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-{3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M41) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 294 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 455 [(M+H)⁺]; т.т. 219°C

ПРИМЕР 47

7-Диметиламино-8-флуоро-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 233 mg, 0.47 mmol (5-диметиламино-4-флуоро-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M42) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 59 mg жълто кафяво вещество. MS (ISP) 379 [(M+H)⁺]; т.т. 124°C

ПРИМЕР 48

4-[3-(5-Азетидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 123 mg, 0.3 mmol 8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-он (пример 3) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl₂ и 10 еквивалента

триметилен имин както е описано в пример 45. Получават се 17 mg жълто вещество. MS (ISP) 450 $[(M+H)^+]$; т.т. 153°C

ПРИМЕР 49

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-изоксазол-3-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[4-хлоро-5-диметиламино-2-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропионил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M43) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 113 mg жълто вещество. MS (ISP) 411.3 $[(M+H)^+]$ и 413 $[(M+2+H)^+]$; т.т. 211°C (с разпадане)

ПРИМЕР 50

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-пиперидин-1-ил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[4-хлоро-2-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-пропионил-амино)-5-пиперидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M44) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 113 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 451.3 $[(M+H)^+]$ и 453 $[(M+2+H)^+]$; т.т. 246°C (с разпадане)

ПРИМЕР 51

7-Диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-изоксазол-3-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-3-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M45) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 103 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 445.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 211°C (с разпадане)

ПРИМЕР 52

8-Хлоро-7-диметиламино-4-(3-пиразол-1-ил)-фенил)-1,3- дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {4-хлоро-5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-ил)-фенил]-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M46) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 75 mg жълто вещество.

MS (ISP) 380 [(M+H)⁺] и 382 [(M+2+H)⁺]; т.т. 231-234°C

ПРИМЕР 53

7-Диметиламино-4-[3-(3-пиролидин-метил-изоксазол-3-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3- дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 111 mg, 0.25 mmol 7-диметиламино-4-[3-(3-хидроксиметил-изоксазол-5-ил-фенил)-пропиониламино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример M 46) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl₂ и 10 еквивалента пиридин както е описано в пример 45. Получават се 28 mg жълто вещество. MS (ISP) 498 [(M+H)⁺]; т.т. 160°C

ПРИМЕР 54

7-Диметиламино-4-[3-(3-морфолин-4-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3- дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 53 mg, 0.12 mmol 7-диметиламино-4-[3-(3-хидроксиметил-изоксазол-5-ил-фенил)-пропиониламино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример M46) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl₂ и 10 еквивалента морфолин както е описано в пример 45. Получават се 33 mg жълто вещество. MS (ISP) 514 [(M+H)⁺]; т.т. 165°C

ПРИМЕР 55

7-Диметиламино-4-[3-(3-диметиламино-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3- дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 53 mg, 0.12 mmol 7-диметиламино-4-[3-(3-хидроксиметил-изоксазол-5-ил-фенил)-пропиониламино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример M46) чрез третиране с 3 еквивалента

SoCl₂ и 10 еквивалента 40%-ов воден разтвор на Me₂NH, както е описано в пример 45. Получават се 21 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 472 [(M+H)⁺]; т.т. 160°C

ПРИМЕР 56

4-(7-Флуоро-4-оксо-8-пиролидин-1-ил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от [2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-4-флуоро-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M47) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 54 mg оранжево вещество.

MS (ISP) 350 [(M+H)⁺]; т.т. 278-279°C

ПРИМЕР 57

8-Флуоро-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-пиролидин-1-ил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (4-флуоро-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M48) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 86 mg кафяво вещество.

MS (ISP) 405 [(M+H)⁺]; т.т. 236°C

ПРИМЕР 58

8-Флуоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-7-пиролидин-1-ил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[4-флуоро-2-(3-оксо-{3-[5-(тетрахидропиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M49) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 72 mg оранжево вещество. MS (ISP) 421 [(M+H)⁺]; т.т. 184-185°C

ПРИМЕР 59

4-(8-Азетидин-1-ил-7-хлоро-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от {5-азетидин-1-ил-4-хлоро-2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M50) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 66 mg оранжево вещество.

MS (ISP) 352 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; и 354 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 276°C

ПРИМЕР 60

4-[3-(5-Хидроксиметил-изоксазол-3-ил)-фенил]-7-пирролидин-1-ил-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изооксазол-3-ил]-фенил}-пропиониламино)-5-пирролидин-1-ил-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M51) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 224 mg жълто вещество. MS (ISP) 471.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 206-208°C

ПРИМЕР 61

4-(8-Азетидин-1-ил-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]-diazепин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от {5-азетидин-1-ил-2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M52) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 51 mg оранжево вещество.

MS (ISP) 484.2 $[(\text{M}-\text{H})^-]$; т.т. 241°C

ПРИМЕР 62

7-Азетидин-1-ил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {5-азетидин-1-ил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-3-оксо-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M53) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 93 mg жълто вещество.

MS (ISP) 441.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 239°C (с разпадане)

ПРИМЕР 63

7-Азетидин-1-ил-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-азетидин-1-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M54) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 182 mg жълто вещество. MS (ISP) 457.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 202°C (с разпадане)

ПРИМЕР 64

7-Диметиламино-4-(3-пиразол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 438 mg, 0.82 mmol {5-диметиламино-2-[3-оксо-(3-пиразол-1-ил-фенил)-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M55) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 238 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 414 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 176°C

ПРИМЕР 65

7-диметиламино-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 280 mg, 0.526 mmol {5-диметиламино-2-[3-оксо-(триазол-4-ил-фенил)-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M56) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 121 mg жълто вещество. MS (ISP) 415.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 247-250°C

ПРИМЕР 66

7-Диметиламино-4-(3-имидазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуоро-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {5-диметиламино-2-[3-(3-имидзол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина

трет-бутилов естер (пример M57) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 132 mg жълто вещество.

MS (ISP) 414 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 203-205°C

ПРИМЕР 67

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-пиразол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 642 mg, 1.05 mmol (RS)-[4-хлоро-5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M58) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 365 mg жълто вещество. MS (ISP) 410 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 211°C

ПРИМЕР 68

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-пиразол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 590 mg, 0.91 mmol (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M59) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 299 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 444 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 175°C

ПРИМЕР 69

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 590 mg, 0.91 mmol (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[3-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-изоксазол-ил]-фенил}-3-оксо-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M60) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 64 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 459 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 207-208°C

ПРИМЕР 70

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-изоксазол-5-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M61) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 50 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 445 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 217-219°C

ПРИМЕР 71

7-Диметиламино-4-[3-(2-метилсулфанил-имидазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 450 mg, 0.78 mmol [5-диметиламино-2-{3-[3-(2-метилсулфанил-имидазол-1-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 50 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 460 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 192°C

ПРИМЕР 72

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-диметиламино-2-(3-{3-[2-метил-4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-2H-пиразол-3-ил]-фенил}-3-оксо-пропионил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M63) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 50 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 458 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 243-244°C

ПРИМЕР 73

8-Хлоро-7-диметиламино-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {4-хлоро-5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-фенил}-карбаминова киселина трет-

бутилов естер (пример M64) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 316 mg жълто вещество.

MS (ISP) 381 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ и 383 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$; т.т. 239-241°C

ПРИМЕР 74

7-Диметиламино-4-[3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от {5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M65) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 269 mg жълто вещество.

MS (ISP) 415 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 228-230°C

ПРИМЕР 75

3-(8-Диметиламино-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)-бензонитрил

Цитираното съединение се получава от 180 mg, 1.0 mmol {2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M66) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 41 mg жълто вещество.

MS (ISP) 371 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 224-227°C

ПРИМЕР 76

7-Диметиламино-4-(3-{5-[(2,2,2-трифлуоро-етиламино)-метил]-[1,2,3]-триазол-1-ил}-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 133 mg, 0.3 mmol 7-диметиламино-4-[3-[5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он (пример 17) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl_2 и 10 еквивалента 2,2,2-трифлуороетиламин както е описано в пример 45. Получават се 19 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 526 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 168-170°C

ПРИМЕР 77

7-(Циклопропилметил-метил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 939 mg, 1.37 mmol (RS)-[5-(циклопропилметил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M67) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 544 mg светло жълто вещество.

MS (ISP) 483 [(M+H)⁺]; т.т. 212°C

ПРИМЕР 78

4-[8-(Циклопропилметил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 173 mg, 0.33 mmol [2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(циклопропилметил-метиламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M68) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 81 mg жълто вещество. MS (ISP) 412 [(M+H)⁺]; т.т. 155°C

ПРИМЕР 79

4-[3-(4-Циклопропиламинометил-пиразол-1-ил)-фенил]-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 133 mg, 0.3 mmol 7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-пиразол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он (пример 68) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl₂ и 10 еквивалента циклопропил амин както е описано в пример 45. Получават се 45 mg жълто вещество. MS (ISP) 483 [(M+H)⁺]; т.т. 135°C

ПРИМЕР 80

4-[3-(5-Циклопропиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(циклопропилметил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 145 mg, 0.3 mmol 7-(циклопропилметилметил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуоро-

метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 78) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl_2 и 10 еквивалента циклопропил амин както е описано в пример 45. Получават се 97 mg жълто вещество. MS (ISP) 524 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 35-46°C

ПРИМЕР 81

7-Диметиламино-4-{3-[2-(2-хидрокси-етил)-2H-пиразол-3-ил]-фенил}-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 237 mg, 0.36 mmol (RS)-{5-димениламино-2-3-оксо-3-(3-{2-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-2H-пиразол-3-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M69) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 48 mg почти бяло вещество. MS (ISP) 458 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 138°C

ПРИМЕР 82

4-[3-(5-Циклопропиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 444 mg, 1.0 mmol 7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 17) чрез третиране с 3 еквивалента SOCl_2 и 10 еквивалента циклопропил амин както е описано в пример 45. Получават се 248 mg жълто вещество, т.т. 35-46°C

ПРИМЕР 83

4-[8-Циклопропил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 444 mg, 1.0 mmol [2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(циклопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M70) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 87 mg жълто вещество. MS (ISP) 400.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 200-205°C

ПРИМЕР 84

7-Диметиламино-8-(2-флуоро-фенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 810 mg, 1.45 mmol {2-диметиламино-2'-флуоро-5-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-бифенил-4-ил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M71) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 61 mg жълто вещество.

MS (ISP) 400.4 [(M+H)⁺]; т.т. 225-230°C

ПРИМЕР 85

7-Диметиламино-4-{3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M72) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 179 mg жълто вещество. MS (ISP) 459 [(M+H)⁺]; т.т. 172-175°C

ПРИМЕР 86

7-Диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-пиразол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от (RS)-[5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-пиразол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M73) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 109 mg светло жълто вещество. MS (ISP) 444 [(M+H)⁺]; т.т. 228-229°C

ПРИМЕР 87

7-Диметиламино-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 905 mg, 1.7 mmol {5-диметиламино-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-

фенил}-карбамина киселина трет-бутилов естер (пример M74) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 566 mg жълто вещество.
MS (ISN) 413.2 [(M-H)⁻]; т.т. 210-212°C

ПРИМЕР 88

4-[4-Оксо-8-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от [2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-4-трифлуорометил-фенил]-карбамина киселина трет-бутилов естер (пример M75) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 566 mg жълто вещество.
MS (EI) 428.2 [(M+H)⁺]; т.т. 252-255°C

ПРИМЕР 89

3-(8-Диметиламино-7-метил-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)-пиридин-2-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.24 g, 0.55 mmol {2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-4-диметиламино-5-метил-фенил}-карбамина киселина трет-бутилов естер (пример M76) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 114 mg, 59% светло жълто вещество.
MS (EI) 319.3 [(M+H)⁺]; т.т. 257°C

ПРИМЕР 90

7-Диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.42 g, 0.71 mmol (RS)-[5-диметиламино-4-метил-2-[3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил]-пропиониламино)-фенил]-карбамина киселина трет-бутилов естер (пример M77) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 200 mg, 72% светло жълто вещество.

MS (EI) 391.3 [(M+H)⁺]; т.т. 190°C

ПРИМЕР 91

2-(3-Циано-фенил)-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.28 g, 0.63 mmol {5-циано-2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-4-диметиламино-5-метил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M78) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 36 mg, 59% жълто вещество.

MS (ISP) 328.3 [(M-H)⁻]; т.т. 251°C

ПРИМЕР 92

3-[7-Метил-8-(метил-пропил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-бензонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.17 g, 0.37 mmol [2-[3-(3-циано-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-метил-4-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M 79) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 74 mg, 58% жълто вещество.

MS (ISP) 347.4 [(M+H)⁺]; т.т. 195°C

ПРИМЕР 93

4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-метил-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.42 g, 0.71 mmol (RS)-[4-метил-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M80) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N.

Получават се 200 mg, 72% бледо жълто вещество.

MS (ISP) 419.4 [(M+H)⁺]; т.т. 186°C

ПРИМЕР 94

7-(Етил-метил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.39 g, 0.64 mmol (RS)-[5-(етил-метил-амино)-4-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-

триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M81) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 159 mg, 61% почти бяло вещество.

MS (ISP) 405.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 207°C

ПРИМЕР 95

8-Диметиламино-2-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.35 g, 0.58 mmol (RS)-[4-циано-5-диметиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M82) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N.

Получават се 149 mg, 64% жълто вещество. MS (ISP) 402.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 234°C

ПРИМЕР 96

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.53 g, 0.83 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M83) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 120 mg, 33% почти бяло вещество.

MS (ISP) 439.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 207°C

ПРИМЕР 97

8-Метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.63 mmol [4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M84) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 163 mg, 64% бледо жълто вещество. MS (ISP) 403.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 194°C

ПРИМЕР 98

8-Диметиламино-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.31 g, 0.62 mmol (4-циано-5-диметиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M85) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 171 mg, 72% бледо жълто вещество. MS (ISP) 386.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 248°C

ПРИМЕР 99

7-(Етил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.38 g, 0.75 mmol (5-(етил-метил-амино)-4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M86) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 160 mg, 55% бледо жълто вещество. MS (ISP) 389.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 198°C

ПРИМЕР 100

7-Диметиламино-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.65 mmol (5-диметиламино-4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M87) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 140 mg, 57% бледо жълто вещество. MS (ISP) 375.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 204°C

ПРИМЕР 101

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.65 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-

[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M88) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 107 mg, 48% почти бяло вещество.

MS (ISP) 453.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 201°C

ПРИМЕР 102

8-Хлоро-7-(изобутил-метил-амино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.35 g, 0.63 mmol (4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M89) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 114 mg, 41% бледо жълто вещество. MS (ISP) 437.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 194°C

ПРИМЕР 103

3-[3-(5-Хидроксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил]-4-оксо-8-пиролидин-1-ил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.37 g, 0.59 mmol (RS)-[4-циано-2-3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионил-амино)-5-пиролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M90) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N.

Получават се 140 mg, 56% жълто вещество. MS (ISP) 437.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 194°C

ПРИМЕР 104

2-[3-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-8-пиролидин-1-ил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.41 g, 0.77 mmol (4-циано-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M91) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 90 mg, 28% жълто вещество.

MS (ISP) 412.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 267°C

ПРИМЕР 105

2-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-(метил-пропил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.43 g, 0.68 mmol (RS)-[4-циано-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил]-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M92) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно общата процедура N.

Получават се 100 mg, 34% жълто вещество. MS (ISP) 430.5 [(M+H)⁺]; т.т. 221°C

ПРИМЕР 106

2-[3-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-(метил-пропил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.36 g, 0.68 mmol [4-циано-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M93) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 94 mg, 34% жълто вещество. MS (ISP) 414.4 [(M+H)⁺]; т.т. 133°C

ПРИМЕР 107

8-Диетиламино-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.35 g, 0.66 mmol (4-циано-5-диетиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M94) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 209 mg, 77% жълто вещество. MS (ISP) 414.4 [(M+H)⁺]; т.т. 191°C

ПРИМЕР 108

8-(Изопропил-метил-амино)-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.37 g, 0.70 mmol (4-циано-5-(изопропил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-5-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M95) чрез третиране с

TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 219 mg, 76% жълто вещество. MS (ISP) 414.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 197°C

ПРИМЕР 109

2-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил] 8-(изопропил-метил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.45 g, 0.71 mmol (RS)-(4-циано-5-(изопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M96) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 236 mg, 77% жълто вещество.

MS (ISP) 430.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 206°C

ПРИМЕР 110

8-(Изобутил-метил-амино)-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.39 g, 0.71 mmol (4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-5-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M 97) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 236 mg, 77% жълто вещество. MS (ISP) 428.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 170°C

ПРИМЕР 111

2-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил] 8-(изобутил-метил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.46 g, 0.71 mmol (RS)-(4-циано-5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M98) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N.

Получават се 180 mg, 57% жълто вещество. MS (ISP) 444.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 199°C

ПРИМЕР 112

2-[3-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-8-пиперидин-1-ил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 0.41 g, 0.75 mmol (4-циано-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиперидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M99) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 180 mg, 57% жълто вещество. MS (ISP) 444.4 [(M+H)⁺]; т.т. 199°C

ПРИМЕР 113

8-Хлоро-7-изобутиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.34 g, 0.63 mmol (4-хлоро-5-изобутиламино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-5-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M100) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 216 mg, 81% жълто вещество. MS (ISP) 423.3 [(M+H)⁺]; т.т. 249°C

ПРИМЕР 114

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-изобутиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g, 0.27 mmol (RS)-(4-хлоро-5-изобутиламино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M101) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно общата процедура N. Получават се 41 mg, 35% жълто вещество. MS (ISP) 439.4 [(M+H)⁺]; т.т. 214°C

ПРИМЕР 115

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.15 g, 0.22 mmol (RS)-[5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илокси-метил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-

бутилов естер (пример M102) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 31 mg, 30% почти бяло вещество.

MS (ISP) 473.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 230°C

ПРИМЕР 116

2-[3-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.26 g, 0.45 mmol [2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-(метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M103) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 127 mg, 61% бледо жълто вещество. MS (ISP) 457.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 193°C

ПРИМЕР 117

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.51 g, 0.74 mmol (RS)-[5-(Изобутил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M104) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 127 mg, 61% почти бяло вещество.

MS (ISP) 487.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 230°C

ПРИМЕР 118

7-(Изобутил-метил-амино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.42 g, 0.71 mmol (5-(изобутил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина (пример M105) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 161 mg, 48% жълто вещество. MS (ISP) 471.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 195°C

ПРИМЕР 119

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.50 g, 0.74 mmol (RS)-[5-(изопропил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M106) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 156 mg, 45% почти бяло вещество.

MS (ISP) 473.3 [(M+H)⁺]; т.т. 234°C

ПРИМЕР 120

7-(Изопропил-метил-амино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.37 g, 0.64 mmol (5-(изопропил-метил-амино)-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M107) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 74 mg, 25% жълто вещество. MS (ISP) 457.4 [(M+H)⁺]; т.т. 199°C

ПРИМЕР 121

8-Хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 g, 0.50 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он (пример 29) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пирролидин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 63 mg, 26% жълта пiana.

MS (ISP) 492.3 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР 122

4-[3-(5-Азетидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 118 g, 0.27 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо-[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 29) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиролидин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 65 mg, 50% жълто вещество.

MS (ISP) 478.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 169°C

ПРИМЕР 123

8-(Хлоро-4-[3-(5-диетиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 219 g, 0.50 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо-[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 29) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с диетиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 123 mg, 50% жълто вещество.

MS (ISP) 494.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 151°C

ПРИМЕР 124

8-(Хлоро-4-(3-{5-[(изопропил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 219 g, 0.50 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо-[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 29) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изопропил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 129 mg, 52% жълто вещество.

MS (ISP) 494.3 $[(M+H)^+]$; т.т. 148°C

ПРИМЕР 125

8-(Хлоро-7-(изопропил-метил-амино)-метил]-4-[3-(5-пиролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 219 g, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо-

[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 157 mg, 64% жълто вещество.

MS (ISP) 492.3 [(M+H)⁺]; т.т. 172°C

ПРИМЕР 126

8-(Хлоро-7-(изобутил-метил-амино)-метил)-4-[3-(5-пиридин-1-илметил-1,2,3)триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 226 g, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-1,2,3)триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 101) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 163 mg, 64% бледо жълто вещество.

MS (ISP) 506.3 [(M+H)⁺]; т.т. 190°C

ПРИМЕР 127

8-(Хлоро-4-[3-(5-диметиламинометил-1,2,3)триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 219 g, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-1,2,3)триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 99) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с диметиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 143 mg, 61% светло кафяво вещество.

MS (ISP) 566.3 [(M+H)⁺]; т.т. 225°C

ПРИМЕР 128

8-(Хлоро-4-[3-(5-диметиламинометил-1,2,3)триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 226 g, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-1,2,3)триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 101) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и

последващо третиране на съответния хлорид с диметиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 134 mg, 56% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 480.3 [(M+H)⁺]; т.т. 199°C

ПРИМЕР 129

4-[3-(5-Азетидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 219 g, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 99) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с триметилен-имин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 102 mg, 43% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 478.3 [(M+H)⁺]; т.т. 177°C

ПРИМЕР 130

4-[3-(5-Азетидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 g, 0.49 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 101) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с триметилен-имин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 125 mg, 52% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 492.3 [(M+H)⁺]; т.т. 191°C

ПРИМЕР 131

8-(Хлоро-4-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 230 g, 0.52 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 29) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 122 mg, 52% бледо жълто вещество.

MS (ISP) 452.4 [(M+H)⁺]; т.т. 185°C

ПРИМЕР 132

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.52 mmol (RS)-[5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M108) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 188 mg, 79% бледо кафяво вещество.

MS (ISP) 431.4 [(M+H)⁺]; т.т. 198°C

ПРИМЕР 133

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-метил-7-пирролидин-1-ил-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.41 g, 0.66 mmol (RS)-[метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-пропионил-амино)-5-пирролидин-1-ил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M110) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно общата процедура N. Получават се 239 mg, 86% бледо жълто вещество.

MS (ISP) 417.3 [(M+H)⁺]; т.т. 202°C

ПРИМЕР 134

7-(Изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.62 mmol (5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M109) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 136 mg, 53% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 417.3 [(M+H)⁺]; т.т. 187°C

ПРИМЕР 135

8-Метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-пиролидин-1-ил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.64 mmol (4-метил-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропиониламино}-5-пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример М 111) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 223 mg, 87% почти бяло вещество. MS (ISP) 401.5 [(M+H)⁺]; т.т. 211°C

ПРИМЕР 136

4-[3-(5-Диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 0.62 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он (пример 117) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с диметиламин в DMS съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 110 mg, 35% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 514.3 [(M+H)⁺]; т.т. 182°C

ПРИМЕР 137

8-(Изобутил-метил-амино)-4-оксо-2-[3-(пиролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4] diazepин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.45 mmol 2-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил] 8-(изобутил-метил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4] diazepин-7-карбонитрил (пример 111) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMS съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 140 mg, 63% бледо жълто вещество. MS (ISP) 497.3 [(M+H)⁺]; т.т. 174°C

ПРИМЕР 138

7-(Изобутил-метил-амино)-4-[3-(5-пиролидин-1-илметил-1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]- 8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 300 mg, 0.62 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 117) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиролидин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 80 mg, 24% бледо жълто вещество. MS (ISP) 540.5 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР 139

7-(Изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(5-пиролидин-1-илметил-1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.46 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 132) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиролидин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 50 mg, 22% бледо жълто вещество. MS (ISP) 486.4 [(M+H)⁺]; т.т. 177°C

ПРИМЕР 140

8-(Изобутил-метил-амино)-2-(3-{5-[(изобутил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 2-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил] 8-(изобутил-метил-амино)-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил (пример 111) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изобутил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 100 mg, 39% бледо жълто вещество. MS (ISP) 513.4 [(M+H)⁺]; т.т. 169°C

ПРИМЕР 141

7-(Изобутил-метил-амино)-4-(3-{5-[(изопропил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]-триазол-1-ил}-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 260 mg, 0.53 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-

дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 117) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изопропил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 70 mg, 24% бледо кафяво вещество. MS (ISP) 542.3 [(M+H)⁺]; т.т. 157°C

ПРИМЕР 142

8-Хлоро-4-[3-(5-циклопентиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изопропил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 170 mg, 67% бледо жълто вещество. MS (ISP) 506.3 [(M+H)⁺]; т.т. 174°C

ПРИМЕР 143

4-(3-{5-[(Циклопропилметил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 250 mg, 0.58 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 132) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с циклопропил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 50 mg, 18% бледо жълто вещество. MS (ISP) 506.3 [(M+H)⁺]; т.т. 174°C

ПРИМЕР 144

8-Хлоро-7-(изобутил-метил-амино)-4-[3-(5-пиперидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.49 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 101) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиперидин в DMC

съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 250 mg, 99% светло кафяво вещество. MS (ISP) 520.3 [(M+H)⁺]; т.т. 169°C

ПРИМЕР 145

8-Хлоро-4-[3-(5-(изопропил-амино-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с изопропиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 160 mg, 67% светло жълто вещество. MS (ISP) 480.3 [(M+H)⁺]; т.т. 208°C

ПРИМЕР 146

8-Хлоро-7-(изопропил-метил-амино)-4-[3-(5-{[(2-метокси-етил)-метил-амино]-метил}-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-(2-метоксиетил)-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 120 mg, 47% светло жълто вещество. MS (ISP) 510.4 [(M+H)⁺]; т.т. 119°C

ПРИМЕР 147

8-Хлоро-4-[3-(5-{[(циклопропилметил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с аминометил-циклопропан в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 150 mg, 61% светло жълто вещество. MS (ISP) 592.2 [(M+H)⁺]; т.т. 151°C

ПРИМЕР 148

8-Хлоро-7-(изопропил-амино-метил)-4-[3-{5-[(изопропил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изопропил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 120 mg, 49% светло жълто вещество. MS (ISP) 494.3 [(M+H)⁺]; т.т. 180°C

ПРИМЕР 149

8-Хлоро-4-[3-({5-[(изобутил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил)-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изобутил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 190 mg, 75% светло жълто вещество. MS (ISP) 508.4 [(M+H)⁺]; т.т. 182°C

ПРИМЕР 150

4-[3-(5-Диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.42 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 119) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с диметиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 80 mg, 38% почти бяло вещество. MS (ISP) 500.4 [(M+H)⁺]; т.т. 197°C

ПРИМЕР 151

7-(Изопропил-метил-амино)-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил-1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.42 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 119) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пирролидин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 140 mg, 63% светло кафяво вещество. MS (ISP) 526.2 [(M+H)⁺]; т.т. 175°C

ПРИМЕР 152

7-(Изопропил-метил-амино)-4-[3-{5-[(изопропил-метил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.47 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 119) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с N-изопропил-метиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 110 mg, 45% бледо жълто вещество. MS (ISP) 528.4 [(M+H)⁺]; т.т. 182°C

ПРИМЕР 153

4-(3-{5-[(Циклопропилметил-амино)-метил]-[1,2,3]триазол-1-ил}-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 210 mg, 0.44 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 119) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с аминометил-циклопропан в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 110 mg, 47% светло кафяво вещество. MS (ISP) 526.2 [(M+H)⁺]; т.т. 152°C

ПРИМЕР 154

8-Хлоро-4-[3-(5-циклопропиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с циклопропиламин в ДМС съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 40 mg, 17% светло жълто вещество. MS (ISP) 478.4 [(M+H)⁺]; т.т. 144°C

ПРИМЕР 155

4-{3-[5-(Изопропиламино-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 236 mg, 0.50 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 119) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с изопропиламин в ДМС съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 100 mg, 39% светло жълто вещество. MS (ISP) 514.4 [(M+H)⁺]; т.т. 191°C

ПРИМЕР 156

8-Хлоро-4-{3-[5-изобутил-аминометил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидрокси-метил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 96) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с циклопропиламин в ДМС съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 160 mg, 65% светло жълто вещество. MS (ISP) 494.4 [(M+H)⁺]; т.т. 182°C

ПРИМЕР 157

4-[3-(5-Циклопропиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 236 mg, 0.50 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 119) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с циклопропиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 70 mg, 27% светло жълто вещество. MS (ISP) 512.4 [(M+H)⁺]; т.т. 178°C

ПРИМЕР 158

7-(Изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 180 mg, 0.42 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 132) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пирролидин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 106 mg, 52% светло жълто вещество. MS (ISP) 486.5 [(M+H)⁺]; т.т. 164°C

ПРИМЕР 159

4-[3-(5-Циклопропиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 180 mg, 0.42 mmol 4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 132) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с циклопропиламин в DMC съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 108 mg, 55% светло жълто вещество. MS (ISP) 472.4 [(M+H)⁺]; т.т. 114°C

ПРИМЕР 160

8-Хлоро-7-изопропиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g, 0.31 mmol (4-хлоро-5-изопропил-амино-2-{3-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-3-оксо-пропионил-амино}-5-

пиролидин-1-ил-фенил)-карбаминава киселина трет-бутилов естер (пример M 112) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 120 mg, 93% светло кафяво вещество. MS (ISP) 409.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 225°C

ПРИМЕР 161

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-7-(изопропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.37 g, 0.60 mmol (RS)-[4-хлоро-5-изопропил-амино-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,3]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминава киселина трет-бутилов естер (пример M113) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 209 mg, 82% светло жълто вещество. MS (ISP) 425.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 250°C

ПРИМЕР 162

8-Хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 1.47 g, 2.29 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминава киселина трет-бутилов естер (пример M114) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 1.0 g, 99% светло жълто вещество. MS (ISP) 439.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 192°C

ПРИМЕР 163

8-Хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-7-(изобутил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.61 g, 0.93 mmol (RS)-[4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминава киселина трет-бутилов естер (пример M115) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 290 mg, 69% светло жълто вещество.

MS (ISP) 453.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 195°C

ПРИМЕР 164

8-Хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-пиролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-1,3-дихидро-бензо-[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 162) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMS съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 114 mg, 46% светло жълто вещество. MS (ISP) 492.3 [(M+H)⁺]; т.т. 183°C

ПРИМЕР 165

8-Хлоро-7-(изобутил-метил-амино)-4-[3-(5-пиролидин-1-илметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 200 mg, 0.44 mmol 8-хлоро-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-7-(изобутил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 163) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMS съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 99 mg, 44% светло жълто вещество. MS (ISP) 506.4 [(M+H)⁺]; т.т. 164°C

ПРИМЕР 166

8-Хлоро-4-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил}-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 162) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMS съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 93 mg, 54% светло жълто вещество. MS (ISP) 466.4 [(M+H)⁺]; т.т. 170°C

ПРИМЕР 167

8-Хлоро-4-[3-(5-диметиламинометил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 220 mg, 0.50 mmol 8-хлоро-7-(метил-пропил-амино)-4-[3-(5-хидроксиметил-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он (пример 162) чрез реакция с тионилхлорид в дихлорометан и последващо третиране на съответния хлорид с пиридин в DMS съгласно метода, описан в пример 45. Получават се 95 mg, 40% светло жълто вещество. MS (ISP) 478.4 [(M+H)⁺]; т.т. 123°C

ПРИМЕР 168

4-{3-[5-(Хидроксиметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.96 g, 1.51 mmol (RS)-[5-(изобутил-метил-амино)-4-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,2,4]-триазол-1-ил]-фенил}-пропиониламино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M116) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно общата процедура N. Получават се 480 mg, 73% светло кафяво вещество.

MS (ISP) 433.6 [(M+H)⁺]; т.т. 191°C

ПРИМЕР 169

7-(Метил-пропиламино)-4-[3-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.31 g, 0.55 mmol {5-(метил-пропил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил)-фенил]-пропиониламино]-4-трифлуоро-метил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M117) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 192 mg, 78% светло жълто вещество. MS (ISP) 443.4 [(M+H)⁺]; т.т. 185°C

ПРИМЕР 170

7-Метил-пропил-амино-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4] diazepин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.59 mmol {5-(метил-пропил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропионил-амино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M118) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 115 mg, 44% светло жълто вещество. MS (ISP) 443.4 [(M+H)⁺]; т.т. 147°C

ПРИМЕР 171

7-(Изобутил-метил-амино)-4-(3-пиазол-1-ил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.49 g, 0.85 mmol {5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-пиазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M119) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 324 mg, 83% светло жълто вещество. MS (ISP) 454.4 [(M-H)⁻]; т.т. 182°C

ПРИМЕР 172

4-[8-(Изопропил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.67 g, 1.29 mmol [2-[3-(2-циано-пиридин-4-ил)-3-оксо-пропиониламино]-5-(изопропил-метил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M120) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 210 mg, 41% светло жълто вещество. MS (ISP) 400.3 [(M-H)⁻]; т.т. 189°C

ПРИМЕР 173

8-Хлоро-7-(изобутил-метил-амино)-4-(3-[1,2,4]триазол-1-ил)-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.76 g, 1.41 mmol {4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M121) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 530 mg, 89% светло оранжево вещество. MS (ISP) 423.4 [(M+H)⁺]; т.т. 213°C

ПРИМЕР 174

7-(Изобутил-метил-амино)- 4-(3-[1,2,4]триазол-1-ил]-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Получава се от 0.50 g, 0.87 mmol {5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M12) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 350 mg, 88% светло кафяво вещество. MS (ISP) 457.5 [(M+H)⁺]; т.т. 198°C

ПРИМЕР 175

8-Хлоро-7-(изобутил-метил-амино)- 4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g, 0.31 mmol {4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M123) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 350 mg, 88% светло жълто вещество. MS (ISP) 423.5 [(M+H)⁺]; т.т. 85°C

ПРИМЕР 176

7-(Изобутил-метил-амино)- 4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.44 g, 0.77 mmol {5-(изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M124) чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 170 mg, 49% светло кафяво вещество. MS (ISP) 457.5 [(M+H)⁺]; т.т. 202°C

ПРИМЕР 177

4-(3-Имидазол-1-ил-фенил)-7-изобутиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.43 g, 0.77 mmol {2-[3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-изобутиламино-4-трифлуорометил-фенил]-

карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M125) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 260 mg, 76% светло жълто вещество. MS (ISP) 442.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 221°C

ПРИМЕР 178

8-Хлоро-4-(3-имидазол-1-ил-фенил)-7-изобутиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.33 g, 0.63 mmol {4-хлоро-2-[3-(3-имидазол-1-ил-фенил)-3-оксо-пропиониламино]-5-изобутил-амино-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M126) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 240 mg, 94% светло жълто вещество. MS (ISP) 404.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 212°C

ПРИМЕР 179

8-Хлоро-7-(изобутиламино)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.22 g, 0.42 mmol {4-хлоро-5-изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M127) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 90 mg, 53% светло жълто вещество. MS (ISP) 407.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 249°C

ПРИМЕР 180

7-(Изобутил-амино)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.34 g, 0.61 mmol {5-(изобутил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M128) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 150 mg, 56% светло кафяво вещество. MS (ISP) 443.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 212°C

ПРИМЕР 181

8-Хлоро-7-(изобутил-амино)- 4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.39 g, 0.74 mmol {4-хлоро-5-изобутил-метил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M129) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 270 mg, 89% светло оранжево вещество. MS (ISP) 407.3 [(M-H)⁺]; т.т. 222°C

ПРИМЕР 182

7-(Изобутил-амино)- 4-(3-[1,2,4]триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.43 g, 0.77 mmol {5-(изобутил-амино)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)-пропиониламино]-4-трифлуорометил-фенил}-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример M130) чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 270 mg, 61% светло кафяво вещество. MS (ISP) 441.3 [(M-H)⁺]; т.т. 191°C

ПРИМЕР 183

8-Хлоро-7-(етил-метил-амино)-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.15 g [2-амино-4-хлоро-5-(етил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 7) и 0.15 g 3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K27) съгласно общата процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.14 g жълто вещество.

MS (ISP) 439.2 [(M-H)⁺]; т.т. 136-137°C

ПРИМЕР 184

8-Хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g [2-амино-4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 8) и 0.23 g 3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 27) съгласно общата процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.10 g жълто вещество.

MS (ISP) 453.2 $[(\text{M}-\text{H})^-]$; т.т. 211-213°C

ПРИМЕР 185

8-Хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изопропил-метиламино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g [2-амино-4-хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J26) и 0.23 g 3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 27) съгласно обща процедура M. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.05 g бледо кафяво вещество.

MS (ISP) 455.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 193-195°C

ПРИМЕР 186

8-Хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метиламино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.23 g [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 0.32 g 3-оксо-3-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K27) съгласно обща процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.06 g жълто вещество.

MS (ISP) 469.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 135-136°C

ПРИМЕР 187

8-Хлоро-7-(етил-метил-амино)-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g [2-амино-4-хлоро-5-(етил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 7) и 0.22 g (RS)-3-оксо-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K11) съгласно обща процедура M. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.10 g жълто вещество.

MS (ISP) 423.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 165-166°C

ПРИМЕР 188

8-Хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g [2-амино-4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 8) и 0.22 g 3-оксо-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 11) съгласно общата процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.10 g жълто вещество.

MS (ISP) 437.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 166-167°C

ПРИМЕР 189

8-Хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g [2-амино-4-хлоро-5-(изопропил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 26) и 0.22 g 3-оксо-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K11) съгласно обща процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.05 g жълто вещество.

MS (ISP) 439.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 143-145°C

ПРИМЕР 190

8-Хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.23 g [2-амино-4-хлоро-5-(изобутил-метил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J27) и 0.31 g 3-оксо-{3-[4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K11) съгласно общата процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.18 g жълто вещество.

MS (ISP) 453.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 166-167°C

ПРИМЕР 191

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-метиламинометил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-она) 8-Хлоро-4-[3-(4-хлорометил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смес от 0.38 g 8-хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он (пример 19) и 0.1 mL тионил хлорид в CH_2Cl_2 се загрява пир 40°C в продължение на 2 h. Получената хетерогенна смес се изпарява под вакуум и остатъкът се тритуира с етил ацетат и се получават 0.44 g от цитираното съединение като светло кафяво вещество.

MS (ISP) 445.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

б) 8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-метиламинометил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смес от 89 mg 8-хлоро-4-[3-(4-хлорометил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он и 3 mg KI в 8 M разтвор на метиламин в 1 mL EtOH се разбърква при 20°C в продължение на 20 h. Прибавят се 25 mL H_2O и сместа се нагласява до pH 11 чрез прибавянето на 2N NaOH. Образуваната утайка се събира чрез филтриране и се пречиства чрез силика гел колонна хроматография като се използва метанол за елуент. Продуктът се разбърква с 10 mL 20%-ов воден

разтвор на метанол и твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се получават 49 mg жълт прах. MS (ISP) 440.2 $[(M+H)^+]$; т.т. 129-130°C.

ПРИМЕР 192

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(4-морфолин-4-ил-метил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смес от 89 mg 8-хлоро-4-[3-(4-хлорометил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, 0.17 mL морфолин и 3 mg KI в 5 mL EtOH се разбърква при 60°C в продължение на 3 h. Към охладения разтвор се прибавят 25 mL H₂O и получената утайка се събира чрез филтриране и се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за елуент се използва смес етил ацетат/ацетон (1:1). Полученият продукт се разбърква с 20 mL 20%-ов воден разтвор на метанол. Сместа се нагласява до pH 11 чрез прибавяне на 1N NaOH и твърдото вещество след това се изолира чрез филтриране и се получават 55 mg жълт прах.

MS (ISP) 496.2 $[(M+H)^+]$; т.т. 138-143°C.

ПРИМЕР 193

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(2-хидроксиметил-тиазол-4-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

а) 4-(3-Бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Разтвор на 2.34 g 3-оксо-3-[3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример К 28) и 1.57 g (2-амино-4-хлоро-5-диметил-амино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 2) в 16 mL толуен се загрява при 100°C в продължение на 5 h. Разтворителят се изпарява под вакуум и суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за елуент се използва смес CH₂Cl₂/AcOEt (1:20). Разтвор на 2.4 g от пречистения материал в 30 mL CH₂Cl₂/TFA (1:1) се разбърква при 20°C за 15 min и после се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в AcOEt и разтворът се промива с 1N HCl и с разсол, суши се и се изпарява. Остатъкът прекристализира от AcOEt/Et₂O и се

получава 4-(3-бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он като светло кафяво вещество.

б) 8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(2-хидроксиметил-тиазол-4-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смес на 0.22 g 4-(3-бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он и 0.11 g 2-(трет-бутилкарбонил-окси)тиоацетамид в 3 mL EtOH се загрява при 80°C за 0.5 h. Разтворът се разрежда с AcOEt, промива се с наситен разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява. Остатъкът се разбърква в смес от 8 mL MeOH и 8 mL 1.5 N KOH при 20°C за 20 min. Прибавят се 30 mL H₂O и утаеният продукт се събира чрез филтриране и се получават 0.9 g от цитираното съединение като жълт прах.

MS (ISP) 427.3 [(M+H)⁺]; т.т. 176-178°C.

ПРИМЕР 194

4-[3-(2-Амино-тиазол-4-ил)-фенил]-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смес от 0.73 g 4-(3-бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 193а) и 0.13 g тиокарбамид в 10 mL TFA се загрява до 60°C за 15 min. Сместа се разрежда с етил ацетат и се промива с наситен разтвор на NaHCO₃ и се разсол. Органичният слой се суши и изпарява и остатъкът се разбърква с CH₂Cl₂ и се получават 0.14 g от цитираното съединение като жълто вещество. MS (ISP) 410.2 [(M-H)⁻]; т.т. 247-248°C.

ПРИМЕР 195

8-Хлоро-7-диметиламино-4-[3-(2-етиламино-тиазол-4-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смес от 130 mg 4-(3-бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 193а) и 31 mg N-етил-тиокарбамид в 3 mL THF се загрява при 60°C за 15 min. Сместа се разрежда с етил ацетат и се промива с наситен разтвор на NaHCO₃ и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силика гел като за елуент се

използва смес етил ацетат/хексан (1:1). Пречистеният продукт се тритурира с Et₂O и се получават 24 mg от цитираното съединение като жълто вещество.

MS (ISP) 440.3 [(M+H)⁺]; т.т. 122-123°C.

ПРИМЕР 196

N-{4-[3-(7-Хлоро-8-диметиламино-4-оксо-4,5-дихидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)-фенил]-тиазол-2-ил}-гванидин

Смес от 130 mg 4-(3-бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 193a) и 35 mg N-амидино-тиокарбамид в 3 mL THF се загрява до 60°C за 1 h. Сместа се разлежда с етил ацетат и се промива с наситен разтвор на NaHCO₃ и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силика гел, като за елуент се използва смес от етил ацетат/метанол (20:1). Пречистеният продукт кристализира от ацетон и се получават 22 mg от цитираното съединение като жълто вещество.

MS (ISP) 454.2 [(M+H)⁺]; т.т. 221°C (с разлагане)

ПРИМЕР 197

8-Хлоро-7-диметиламино-4-{3-(2-пиридин-4-иламино)тиазол-4-ил}-фенил}-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смес от 130 mg 4-(3-бромоацетил-фенил)-8-хлоро-7-диметиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 193a) и 46 mg 1-(4-пиридил)-2-тиокарбамид в 3 mL THF се загрява до 60°C за 45 min. Сместа се разлежда с етил ацетат и се промива с наситен разтвор на NaHCO₃ и с разсол. Органичният слой се суши и изпарява и остатъкът се тритурира с Et₂O и се получават 55 mg от цитираното съединение като жълто вещество. MS (ISP) 489.2 [(M+H)⁺]; т.т. 231-234°C.

ПРИМЕР 198

8-Хлоро-4-[3-(2-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g [2-амино-4-хлоро-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 8) и 0.17 g 3-оксо-3-[3-(2-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-пропионова киселина (пример K 29)

съгласно обща процедура М. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.07 g жълто вещество. MS (ISP) 423.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 163-164°C.

ПРИМЕР 199

4-[3-(4-Хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-8-метил-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.21 g [2-амино-4-метил-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J24) и 0.31 g 3-оксо-3-[3-(4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K27) съгласно обща процедура М.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.09 g жълто вещество.

MS (ISP) 435.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 222-224°C.

ПРИМЕР 200

4-[3-(4-Хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-8-метил-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.21 g [2-амино-4-метил-5-(метил-пропил-амино)-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J24) и 0.31 g 3-оксо-3-[3-(4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K11) съгласно обща процедура М.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.16 g жълто вещество.

MS (ISP) 419.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 200-202°C.

ПРИМЕР 201

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6)

и 0.23 g 3-оксо-3-[3-(4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил]-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример К 27) съгласно обща процедура М. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.12 g жълто вещество.
MS (ISP) 461.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 198-199°C.

ПРИМЕР 202

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.21 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.22 g 3-оксо-3-[3-(4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-оксазол-2-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K11) съгласно обща процедура М. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.11 g жълто вещество.
MS (ISP) 445.0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 197-198°C.

ПРИМЕР 203

4-[3-(4-Хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-8-метил-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.21 g [2-амино-5-(метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J35) и 0.23 g 3-оксо-3-[3-(4-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-2-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K27) съгласно обща процедура М. Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.06 g жълто вещество.
MS (ISP) 489.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 177-180°C.

ПРИМЕР 204

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-[1,3,4]тиадiazол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.23 g 3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина (пример K30) съгласно обща процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.06 g почти бяло вещество.

MS (ISP) 462.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 242-246°C.

ПРИМЕР 205

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидрокси-етил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 3-оксо-3-(3-{5-[2-(тетрахидро-пиран-2-илокси-етил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K31) съгласно обща процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.06 g почти бяло вещество.

MS (ISP) 474.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 234-237°C.

ПРИМЕР 206

7-Диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 1.44 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 2.17 g 3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K32) съгласно обща процедура M.

Полученият материал се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.88 g почти бяло вещество. MS (ISP) 463.2 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$

ПРИМЕР 207

7-Диметиламино-4-{3-(4-хидрокси-етил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил}-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.16 g 3-оксо-3-{3-[2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K33) съгласно общата процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 0.88 g почти бяло вещество. MS (ISP) 460.2 [(M+H)⁺]; т.т. 237°C (с разпадане).

ПРИМЕР 208

7-Диметиламино-4-(3-оксазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 96 mg (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 103 mg 3-(3-оксазол-4-ил-фенил)-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K34) съгласно обща процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 50 mg жълто вещество. MS (ISP) 415.2 [(M+H)⁺]; т.т. 218-219°C (с разпадане)

ПРИМЕР 209

7-Диметиламино-4-(3-оксазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 96 mg (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 109 mg 3-оксо-3-(3-тиазол-4-ил-фенил)-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K35) съгласно общата процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 61 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 431.2 [(M+H)⁺]; т.т. 200°C (с разпадане)

ПРИМЕР 210

7-Диметиламино-4-(3-2-метил-оксазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 3-оксо-3-[3-(2-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K29) съгласно общата процедура М. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.04 g жълто вещество. MS (ISP) 429.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т. т. 192-193°C

ПРИМЕР 211

7-Диметиламино-4-[3-(5-метил-оксазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.18 g 3-[3-(5-метил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K36) съгласно общата процедура М. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.13 g жълто вещество. MS (ISP) 429.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т. т. 238-239°C

ПРИМЕР 212

7-Диметиламино-4-[3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 103 mg 3-[3-(2-метил-5-пропил-оксазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K37) съгласно обща процедура М. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 20 mg бледо жълто вещество

MS (ISP) 471.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 211-212°C

ПРИМЕР 213

7-Диметиламино-4-[3-(5-метил-тиазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.19 g 3-[3-(5-метил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K38) съгласно общата процедура М. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.06 g жълто вещество. MS (ISP) 445.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т. т. 214-215°C

ПРИМЕР 214

7-Диметиламино-4-[3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 48 mg (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 50 mg 3-[3-(2,5-диметил-тиазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K39) съгласно общата процедура М. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 38 mg жълто вещество. MS (ISP) 459.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т. т. 208-209°C

ПРИМЕР 215

7-Диметиламино-4-[3-(2-хидроксиметил-тиазол-4-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

a) 4-(3-Бромо-ацетил-фенил)-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Разтвор на 0.32 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуорометил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.43 g 3-оксо-3-[3-(2-бромо-1,1-диметокси-етил)-фенил]-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K 28) в 3 mL толуен се загрява до 100°C в продължение на 2 h.

Разтворителят се изпарява под вакуум и суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силика гел, като се използва за елуент смес от етил ацетат/хексан (1:3). Разтвор на 0.57 g пречистен материал в 7 mL CH_2Cl_2 /TFA (1:1) се

разбърква при 20°C за 15 min и после се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в етил ацетат и разтворът се промива с 1N HCl и с разсол, суши се и се изпарява и се получават 0.22 g 4-(3-бромо-ацетил-фенил)-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он като светло жълто твърдо вещество

б) 7-Диметиламино-4-[3-(2-хидроксиметил-тиазол-4-ил-фенил)]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смес от 0.40 g 4-(3-бромо-ацетил-фенил)-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он и 0.21 g 2-(трет-бутилсарбонилокси)тио-ацетамид в 5 mL етанол се загрява при 80°C за 0.5h. Разтворът се разрежда с етил ацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO₃ и с разсол, суши се и се изпарява. Остатъкът се разбърква в смес от 5 mL MeOH и 5 mL 1.5N KOH при 20°C за 20 min. Прибавя се вода и утаеният продукт се събира чрез филтриране и пречистване чрез хроматография върху силика гел като за елуент се използва етил ацетат и се получават 0.01 g от цитираното съединение като жълто твърдо вещество.

MS (ISP) 461.1 [(M+H)⁺]

ПРИМЕР 216

7-Диметиламино-4-[3-(2-хидроксиметил-5-метил-тиазол-4-ил-фенил)]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.26 g 3-{3-[5-метил-2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил} пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K40) съгласно обща процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно обща процедура N. Получават се 0.11 g светло жълто вещество
MS (ISP) 475.2 [(M+H)⁺]; т. т. 190-193°C

ПРИМЕР 217

7-Диметиламино-4-[3-(2-хидроксиметил-5-пропил-тиазол-4-ил-фенил)]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 79 mg (2-амино-5-диметиламино-4-

трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 138 mg 3-{3-[5-пропил-2-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил} пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K41) съгласно обща процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 45 mg жълто вещество MS (ISP) 503.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 112-114°C

ПРИМЕР 218

7-Диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-2-метил-тиазол-4-ил-фенил)]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.26 g 3-{3-[2-метил-5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил} пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K42) съгласно обща процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.11 g светло жълто вещество MS (ISP) 473.0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 226-227°C

ПРИМЕР 219

7-Диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-тиазол-4-ил-фенил)]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.16 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.25 g 3-оксо-3-{[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-тиазол-4-ил]-фенил}-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K43) съгласно обща процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.08 g почти бяло вещество MS (ISP) 459.3 $[(\text{M}-\text{H})^-]$

ПРИМЕР 220

4-(3-{5-[(Циклопропилметил-амино)-метил]-тиазол-4-ил}-фенил)-7-диметиламино-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смес от 65 mg 7-диметиламино-4-[3-(5-хидроксиметил-тиазол-4-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он (пример 219) и 0.015 mL тионил хлорид в 0.3 mL CH₂Cl₂ се разбърква при 20°C за 1 h. Хетерогенната смес се изпарява под вакуум и остатъкът се суспендира в 0.5 mL EtOH. Прибавят се 0.12 mL аминометил-циклопропан и 3 mL KI и сместа се разбърква при 80°C в продължение на 5h. Сместа се изпарява под вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силика гел, като за елуент се използва смес AcOEt/MeOH (50:1). Полученият продукт се разбърква с 10 mL 20%-ов воден метанол, а сместа се нагласява до pH 1 чрез прибавяне на 1N HCl и твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се получават 44 mg почти бяло вещество.

MS (ISP) 514.3 [(M+H)⁺]; т.т. 157-158°C

ПРИМЕР 221

7-Диметиламино-4-[3-(2-изопропил-1H-имидазол-4-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.13 g (2-амино-5-диметиламино-4-трифлуоро-метил-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J6) и 0.20 g 3-[3-(2-изопропил-3H-имидазол-4-ил)-фенил]-3-оксо-пропионова киселина трет-бутилов естер (пример K44) съгласно общата процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH₂Cl₂ съгласно общата процедура N. Получават се 0.10 g почти бяло вещество.

MS (ISP) 456.4 [(M+H)⁺]; т.т. 150°C (с разлагане)

ПРИМЕР 222

4-[3-(5-Хидроксиметил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g [2-амино-5-(метил-пропил-амино)-4-трифлуорометил-фенил]-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J35) и 0.23 g 3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина (пример K30) съгласно обща процедура M.

Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно общата процедура N. Получават се 0.02 g жълто вещество

MS (ISP) 456.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; т.т. 193-194°C

ПРИМЕР 223

8-Хлоро-7-диметиламино-4-{3-[5-(2-хидрокси-етил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Цитираното съединение се получава от 0.17 g (2-амино-4-хлоро-5-диметиламино-фенил)-карбаминова киселина трет-бутилов естер (пример J 1) и 0.24 g 3-оксо-3-{3-[5-(тетрахидро-пиран-2-илоксиметил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-фенил}-пропионова киселина (пример K30) съгласно общата процедура M. Полученият продукт се депротектира и циклизира чрез третиране с TFA в CH_2Cl_2 съгласно обща процедура N. Получават се 0.10 g жълто вещество.

MS (ISP) 440.2 $[(\text{M}-\text{H})^-]$; т.т. 198-200°C

ПРИМЕР I

Таблетки със следния състав са получени по известни методи

	<u>mg/таблетка</u>
Активен компонент	100
Лактоза на прах	95
Бяло царевично нишесте	35
Поливинилпиролидон	8
Натриева карбоксиметилцелулоза	10
Магнезиев стеарат	2
Таблетно тегло	250

ПРИМЕР II

Таблетки със следния състав са получени по известни методи

	<u>mg/таблетка</u>
Активен компонент	200
Лактоза на прах	100
Бяло царевично нишесте	64
Поливинилпиролidon	12
Натриева карбоксиметилцелулоза	20
Магнезиев стеарат	4
Таблетно тегло	400

ПРИМЕР III

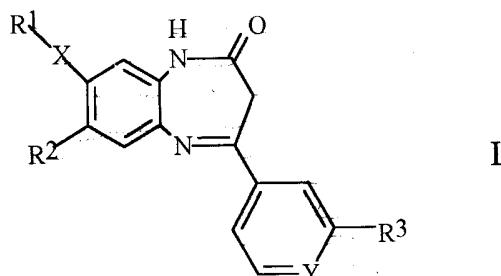
Капсули със следния състав са получени

	<u>mg/капсула</u>
Активен компонент	50
Кристална лактоза	60
Микрокристална целулоза	34
Талк	5
Магнезиев стеарат	1
Тегло на пълнежа на капсулата	150

Активният инградиент с подходящи размери на частиците, кристалната лактоза и микрокристалната целулоза се смесват до хомогенизиране един с друг, след това се смесват с талк и магнезиев стеарат. Крайната смес се пълни в твърди желатинови капсули с подходящ размер.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения с обща формула



където

X е единична връзка или етиндиилна група, при което, ако X е единична връзка, R¹ е циано, халоген, нисш алкил, C₃-C₆-циклоалкил, нисш алкокси, флуоро-нисш алкокси, флуоро-нисш алкил, или е пирол-1-ил, който е незаместен или заместен с един до три заместители, избрани от групата, състояща се от флуоро, хлоро, циано, (CH₂)₁₋₄-хидрокси, флуоро-нисш алкил, нисш алкил, (CH₂)_n-нисш алкокси (CH₂)_n-C(O)O-R'', -(CH₂)₁₋₄-NR'R'', хидрокси-нисш алкокси и (CH₂)_n-CONR'R'', или е фенил, който е незаместен или заместен с един или два заместители, избрани от групата, състояща се от халоген, нисш алкил, флуоро-нисш алкил, нисш алкокси, флуоро-нисш алкокси или циано;

ако X е етиндиилна група,

R¹ е фенил, който е незаместен или заместен с един до три заместители, избрани от групата, състояща се от халоген, нисш алкил, флуоро-нисш алкил, C₃-C₆-циклоалкил, нисш алкокси и флуоро-нисш алкокси;

R² е NR'R'', флуоро-нисш алкил, или 3-оксо-пиперазин-1-ил, пиролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, чиито пръстени евентуално са субституирани с R'';

R' е водород, нисш алкил, C₃-C₆-циклоалкил, флуоро-нисш алкил, или 2-нисш алкокси нисш алкил;

R'' е водород, нисш алкил, C₃-C₆-циклоалкил, флуоро-нисш алкил, 2-нисш алкокси нисш алкил, -(CH₂)₂₋₄-ди-нисш алкиламино, -(CH₂)₂₋₄-морфолинил, -(CH₂)₂₋₄-пиперидинил, или 3-хидрокси-нисш алкил;

Y е CH= или =N-;

R^3 е халоген, нисш алкил, флуоро-нисш алкил, нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, или представлява евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде заместен с халоген, флуоро-нисш алкил, флуоро-нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, хидроксид, нисш алкокси, нисш алкилтио, или с нисш алкил, който евентуално е субституиран с флуоро, хидроксид, нисш алкокси, циано или карбамоилокси;
 n е 0, 1, 2, 3 или 4; и техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли.

2. Съединения съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че X е единична връзка.

3. Съединения съгласно претенция 2, характеризиращи се с това, че R^1 е трифлуорометил.

4. Съединения съгласно претенция 3, характеризиращи се с това, че R^3 е циано.

5. Съединения съгласно претенция 4, характеризиращи се с това, че са избрани от групата, която се състои от:

4-(4-оксо-8-пиридин-1-ил)-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил;

4-[8-(циклопропилметил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил;

4-[8-(циклопропилметил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил;

4-[4-оксо-8-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил; и

4-[8-(изопропилметил-метил-амино)-4-оксо-7-трифлуорометил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-пиридин-2-карбонитрил;

6. Съединения съгласно претенция 3, характеризиращи се с това, че R^3 е евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде субституиран с халоген, флуоро-нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}''$, хидроксид, нисш алкокси, нисш алкилтио, или с нисш алкил, който евентуално е субституиран с флуоро, хидроксид, нисш алкокси, циано или карбамоилокси.

7. Съединения съгласно претенция 6, характеризиращи се с това, че са избрани от групата, която се състои от:

7-диметиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-[3-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-(3-имидазол-1-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метиламино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изопропил-метиламино)-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метиламино)-4-(3-{5-[(изопропил-метил-амино)метил]-[1,2,3]-триазол-1-ил}-фенил)-8-трифлуоро-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изопропил-метиламино)-4-(3-{5-пирролидин-1-ил-метил]-[1,2,3]-триазол-1-ил}-фенил)-8-трифлуоро-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(метил-пропил-амино)-4-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуоро-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метиламино)-4-(3-[1,2,3]-триазол-1-ил)-фенил)-8-трифлуоро-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-(3-имидазол-1-ил)-фенил)-7-изобутиламидо-8-трифлуоро-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-4-[3-(4-хидроксиметил-изоксазол-2-ил-фенил)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-

трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, и

4-[3-(5-хидроксиметил-[1,3,4]тиадiazол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-8-трифлуорометил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

8. Съединения съгласно претенция 2, характеризиращи се с това, че R¹ е хлоро.

9. Съединения съгласно претенция 8, характеризиращи се с това, че са избрани от групата, състояща се от:

8-хлоро-7-изобутиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(метил-пропил-амино-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изопропил-метил-амино-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(5-диметил-аминометил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(5-азетидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(изопроил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

4-[3-(5-азетидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-4-[3-(5-пиперидин-1-илметил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изопроил-метил-амино-4-[3-[5-((изопропил-метил-амино)-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-[5-((изопропил-метил-амино)-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-7-(изопроил-метил-амино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-изопропиламино-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(изобутил-метил-амино-4-[3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-7-изобутиламино-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(етил-метил-амино)-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-тиазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-7-(етил-метил-амино)-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(метил-пропил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(изопропил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, и

8-хлоро-4-[3-(4-хидроксиметил-оксазол-2-ил)-фенил]-7-(изобутил-метил-амино)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

10. Съединения съгласно претенция 2, характеризиращи се с това, че R¹ е циано.

11. Съединения съгласно претенция 10, характеризиращи се с това, че са избрани от групата, която се състои от:

8-диетиламино-2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил, и

2-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-4-оксо-8-пиперидин-1-ил-4,5-дихидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил.

12. Съединения съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че R^1 е евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, който може да бъде субституиран с халоген, флуоро-нисш алкил, флуоро-нисш алкокси, циано, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, или с нисш алкил, който евентуално е субституиран с флуоро, хидрокси, нисш алкокси, циано или карбамоилокси.

13. Съединения съгласно претенция 12, характеризиращи се с това, че R^3 е евентуално субституиран пет членен ароматен хетероцикъл, избран от групата, състояща се от тиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, 2H-пиразолил, [1,2,3]триазолил, [1,2,3]триазолил, [1,3,4]тиадиазолил и [1,3,4]оксадиазолил.

14. Съединения съгласно претенция 13, характеризиращи се с това, че са избрани от групата, състояща се от:

7-диметиламино-8-фенилетилил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

8-(2-флуоро-фенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил-фенил)-7-(2,2,2-трифлуоро-етокси)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(етил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-диметиламино-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-метил-изоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он

7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-4-[3-(3-(5-пирролидин-1-илметил-[1,2,3]-триазол-1-ил-фенил)-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он, и

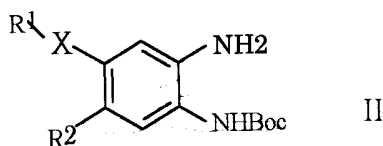
4-(3-[5-((циклопропилметил-амино)-метил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-фенил)-7-(изобутил-метил-амино)-8-метил-1,3-дихидро-бензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

15. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа едно или повече съединения съгласно претенция 1 до 14 и фармацевтично приемливи помощни вещества.

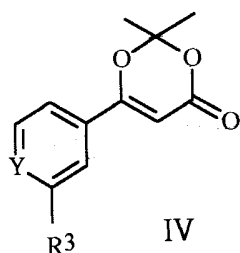
16. Лекарствено средство съгласно претенция 15 за лечение или профилактика на остри и/или хронични неврологични смущения, включително психоза, шизофрения, болест на Алцхаймер, смущения на сетивните способности и загуба на паметта.

17. Метод за получаване на съединения с формула I както са дефинирани в претенция 1, характеризиращ се с това, че

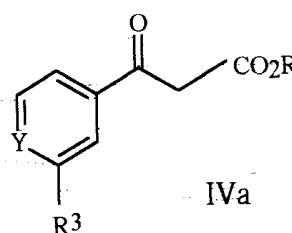
а) съединение с формула II



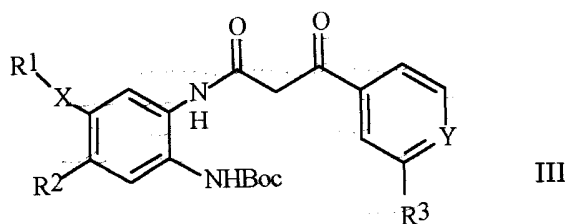
реагира със съединение с формула IV или IVa



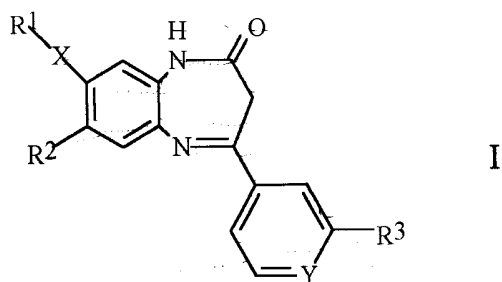
или



където R е алкил, за предпочитане етил или бутил, до съединение с формула III



което непосредствено се подлага на депротекция на amino групата и циклизация, за да се получи съединение с формула I



където R^1 , R^2 , R^3 , X и Y имат значенията, дефинирани по-горе, и по желание полученото съединение се превръща във фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол.

18. Съединение съгласно коя да е претенция от 1 до 14, характеризиращо се с това, че се получава чрез метод, както е описан в претенция 17 или всеки друг еквивалентен метод.

19. Съединение съгласно коя да е претенция от 1 до 14 за използване при лечение или профилактика на заболявания.

20. Използване на едно или повече съединения съгласно претенции от 1 до 14 и/или една или повече техни фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли за получаване на лекарствени средства за третиране или профилактика на остри и/или хронични неврологични смущения, включително психоза, шизофрения, болест на Алцхаймер, смущения на познавателните способности и загуба на паметта.