



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002110107/04, 29.09.2000

(24) Дата начала действия патента: 29.09.2000

(30) Приоритет: 15.10.1999 EP 99120519.6

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2003

(45) Опубликовано: 27.07.2005 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 9705109 A1, 13.02.1997. WO 9926927 A2, 03.06.1999. SU 437294, 26.02.1975. SU 749836, 23.07.1988.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 15.05.2002

(86) Заявка РСТ:
EP 00/09554 (29.09.2000)(87) Публикация РСТ:
WO 01/29012 (26.04.2001)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой

(72) Автор(ы):

Гео АДАМ (DE),
Александр АЛАНИН (FR),
Эрвин ГЁТШИ (CH),
Венсан МЮТЕЛЬ (FR),
Томас Иоганнес ВОЛЬТЕРИНГ (DE)

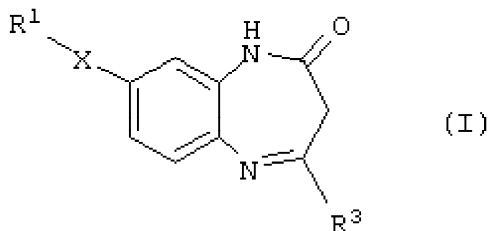
(73) Патентообладатель(ли):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА, ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ИХ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Описываются производные бензодиазепина общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли



в которой X обозначает одинарную связь или этиндиальную группу, когда X обозначает одинарную связь, R¹ обозначает атом галогена; (низш.)алкил; (низш.)алкилкарбонил; (низш.)циклоалкил; бензоил; фенил, необязательно замещенный атомом галогена, гидроксилom, (низш.)алкилом, (низш.)алкокси, гало-

(низш.)алкокси или цианогруппой; стирил; фенилэтил; нафтил; дифенил; бензофуранил; или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, представляющее собой тиофенил; фуранил; пиридинил; дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, необязательно замещенные, когда X обозначает этиндиальную группу, R¹ обозначает атом водорода; (низш.)алкил; необязательно замещенный оксогруппой; (низш.)циклоалкил, замещенный гидроксилom; (низш.)циклоалкенил, необязательно замещенный оксогруппой; (низш.)алкенил, фенил, необязательно замещенный; 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, представляющее собой тиофенил, тиазолил, пиридинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил или дигидропиранил, R³ обозначает фенил; пиридин; тиофенил или тиазолил, которые необязательно замещены. Эти соединения могут быть

использованы для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических заболеваний, таких, как психоз, шизофрения, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и нарушение памяти.

Описывается лекарственное средство на основе их соединений, а также описывается способ получения соединений формулы (I). 3 н. и 7 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 2 5 7 3 8 2 C 2

RU 2 2 5 7 3 8 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2002110107/04, 29.09.2000

(24) Effective date for property rights: 29.09.2000

(30) Priority: 15.10.1999 EP 99120519.6

(43) Application published: 10.12.2003

(45) Date of publication: 27.07.2005 Bull. 21

(85) Commencement of national phase: 15.05.2002

(86) PCT application:
EP 00/09554 (29.09.2000)(87) PCT publication:
WO 01/29012 (26.04.2001)

Mail address:

101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., d.10,
kv.15, "EVROMARKPAT", I.A.Veselitskoj

(72) Inventor(s):

Geo ADAM (DE),
Aleksander ALANIN (FR),
Ehrvin GETShl (CH),
Vensan MJuTEL' (FR),
Tomas logannes VOL'TERING (DE)

(73) Proprietor(s):

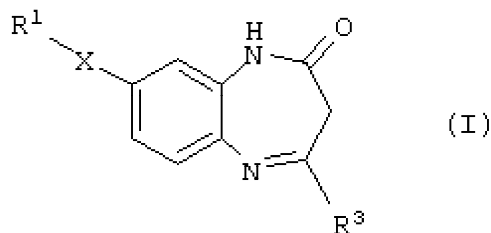
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

(54) DERIVATIVES OF BENZODIAZEPINE, MEDICINAL AGENT COMPRISING THEREOF AND METHOD FOR THEIR PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes derivatives of benzodiazepine of the general formula (I)



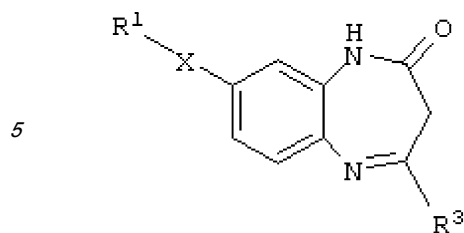
and their pharmaceutically acceptable acid-additive salts wherein X means a ordinary bond or ethynediyl group; when X means ordinary bond then R¹ means halogen atom, (lower)-alkyl, (lower)-alkylcarbonyl, (lower)-cycloalkyl, benzoyl, phenyl substituted optionally with halogen atom, hydroxyl, (lower)-alkyl, (lower)-alkoxy-group, halogen-(lower)-alkoxy-group or cyano-group; styryl, phenylethyl, naphthyl, diphenyl, benzofuranyl, or 5- or 6-membered heterocyclic ring representing thiophenyl,

furanyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl which are optionally substituted; when X means ethynediyl group then R¹ means hydrogen atom, (lower)-alkyl substituted optionally with oxo-group; (lower)-cycloalkyl substituted with hydroxyl; (lower)-cycloalkenyl substituted optionally with oxo-group; (lower)-alkenyl, optionally substituted phenyl; 5- or 6-membered heterocyclic ring representing thiophenyl, thiazolyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl or dihydropyranly and substituted optionally; R³ means phenyl, pyridyl, thiophenyl or thiazolyl which are substituted optionally. These compounds can be used for treatment or prophylaxis of acute and/or chronic neurological diseases, such as psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, disorder of cognitive ability and memory disorder. Also, invention describes a medicinal agent based on these compounds and a method for preparing compounds of the formula (I).

EFFECT: improved method for preparing, valuable medicinal properties of compounds.

10 cl, 1 tbl, 173 ex

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I



I

10 в которой

X обозначает одинарную связь или этиндиильную группу,
причем в случае, когда X обозначает одинарную связь,

R¹ обозначает атом водорода; галогена; нитрогруппу; низший алкил, соответственно
15 (низш.)алкил; гало-(низш.)алкил; алкоксикарбонил; (низш.)циклоалкил, необязательно
замещенный атомом кислорода; бензоил, необязательно замещенный (низш.)алкилом,
гало-(низш.)алкилом или атомом галогена; фенил, необязательно замещенный атомом
галогена, гидроксилом, (низш.)алкилом, гало-(низш.)алкилом, (низш.)циклоалкилом,
(низш.)алкокси, гало-(низш.)алкокси или цианогруппой; стиренил; фенилэтил; нафтил;
20 дифенил; бензофуранил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно
замещенное оксогруппой, бензилокси, беизоилом, метансульфонилом, бензолсульфонилом
или ацетилом;

в случае, когда X обозначает этиндиильную группу,

R¹ обозначает атом водорода, (низш.)алкил, необязательно замещенный гидроксилом;
25 гало-(низш.)алкил; (низш.)циклоалкил, необязательно замещенный гидроксилом,
(низш.)алкилом, гало-(низш.)алкилом, (низш.)алкокси, гало-(низш.)алкокси или атомом
галогена; (низш.)циклоалкенил, необязательно замещенный (низш.)алкилом, гало-
(низш.)алкилом, (низш.)алкокси, гало-(низш.)алкокси, атомом галогена или оксогруппой;
(низш.)алкенил; фенил, необязательно замещенный атомом галогена, (низш.)алкилом,
30 гало-(низш.)алкилом, (низш.)циклоалкилом, (низш.)алкокси или гало; 5- или 6-членное
гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное (низш.)алкилом, атомом галогена,
оксогруппой, бензилокси, бензоилом, метансульфонилом, бензолсульфонилом, ацетилом,
пивалоилом, трет-бутоксикарбонилом или трет-бутилкарбонилом; или бензофуранил;

R³ обозначает фенил; пиридин; тиофенил или тиазолил, который необязательно
35 замещен атомом галогена, циано-, нитрогруппой, азидо, гидроксилом, карбокси, морфолин-
4-карбонилом, карбамоилом, тиокарбамоилом, N-гидроксикарбамоилом,
триметилсилилэтинилом, (низш.)алкилом, (низш.)алкинилом, (низш.)алкокси, гало-
(низш.)алкилом, 4-(низш.)алкилпиперазин-1-карбонилом, (низш.)алкиламинокарбонилом,
который необязательно замещен amino-, (низш.)алкиламино-, ациламино-, оксогруппой,
40 гидроксилом; (низш.)алкокси, (низш.)алкилтио или карбоксил, который необязательно
этерифицирован или амидирован; или 5-членный ароматический гетероцикл, который
необязательно замещен amino-, (низш.)алкиламино-, ациламино-, оксогруппой,
гидроксилом, (низш.)алкокси, (низш.)алкилтио, карбоксил, который необязательно
этерифицирован (низш.)алкилом или амидирован (низш.)алкиламиногруппой, которую в
45 конечном счете замещают гидроксилом, или (низш.)алкилом, который необязательно
замещен атомом галогена, гидроксилом, amino-, (низш.)алкиламино-, ациламино-, или
амидиновой группой, которая необязательно замещена (низш.)алкилом, -C(NRR')=NR'' (где
каждый из R, R' и R'' обозначают водородный атом или (низш.)алкил), гидроксилом.
(низш.)алкокси, (низш.)алкилтио, ацилокси, (низш.)алкилсульфинилом,
50 (низш.)алкилсульфонилом, (низш.)алкокси-(низш.)алкилсульфанилом,
(низш.)алкилсульфанилом, циклоалкилсульфинилом, циклоалкилсульфонилом,
гидроксиимино- или (низш.)алкоксииминогруппой, которая необязательно этерифицирована
или амидирована, (низш.)алкенилом, оксо-, цианогруппой, карбамоилокси или

сульфамоилом, который необязательно замещен (низш.)алкилом,
 при условии, что, если X обозначает одинарную связь, а R³ обозначает
 пиридинил, R¹ не обозначает водородный атом или метил;
 и к их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям.

5 Было установлено, что соединения формулы I являются метаботропическими
 антагонистами глутаматного рецептора. Соединения формулы I обладают значительным
 терапевтическим действием.

В центральной нервной системе (ЦНС) трансмиссия стимула происходит благодаря
 взаимодействию нейротрансмиттера, который посылается нейроном, с нейрорецептором.

10 L-глутаминовая кислота - наиболее часто встречающийся в ЦНС нейротрансмиттер,
 играет ключевую роль в большом числе физиологических процессов. Рецепторы глутамат-
 зависимого стимула подразделяются на две основные группы. Первая основная группа
 формирует лиганд-контролируемые ионные каналы. Метаботропические глутаматные
 рецепторы (mGluR) образуют вторую основную группу и, следовательно, принадлежат к
 15 семейству G-белоксопряженных рецепторов.

К настоящему времени известны восемь различных членов этих mGluR и некоторые из
 них даже подразделяют на подтипы. На основе структурных параметров различного
 влияния на синтез вторичных метаболитов и разного сродства к низкомолекулярным
 химическим соединениям эти восемь рецепторов можно подразделить на три группы:

20 mGluR₁ и mGluR₅, принадлежащих к группе I, mGluR₂ и mGluR₃, принадлежащих к группе
 II, и mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ и mGluR₈, принадлежащих к группе III.

Лиганды метаботропических глутаматных рецепторов, относящиеся к группе II, могут
 быть использованы для лечения или профилактики острых и/или хронических
 неврологических заболеваний, таких, как психоз, шизофрения, болезнь Альцгеймера,
 25 расстройство познавательной способности и нарушение памяти.

Другие терапевтические показания связаны с нарушениями функции головного мозга,
 которые вызваны операциями шунтирования или трансплантации, плохим
 кровообращением в головном мозгу, повреждениями спинного мозга, травмами головы,
 гипоксией, вызванной беременностью, угнетением сердечной деятельности и
 30 гипогликемией. Более того, показаниями к применению являются также хроническая и
 острая боли, хорей Хантингтона, боковой амиотрофический склероз (БАС), деменция,
 вызванная СПИДом, травмы глаз, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм и
 паркинсонизм, вызванный лекарствами, а также условия, которые приводят к глутамат-
 дефицитным функциям, таким, как, например, миотонический спазм, судороги, мигрень,
 35 недержание мочи, никотиновая аддикция, опиомания, страх, рвота, дискинезия и
 депрессия.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы I, их
 фармацевтически приемлемые соли как таковые и в качестве фармацевтически активных
 веществ, их получение, лекарственные средства на основе одного или нескольких
 40 соединений в соответствии с изобретением и их приготовление, а также применение
 соединений в соответствии с изобретением для лечения или профилактики заболеваний
 вышеупомянутого типа и, следовательно, для приготовления соответствующих
 лекарственных средств.

Предпочтительными являются те соединения формулы 1, у которых R³ обозначает
 45 фенил, замещенный в мета-положении цианогруппой; атом галогена или имидазолил,
 который необязательно замещен (низш.)алкилом; или 1,3-тиазолил, который
 необязательно замещен гидроксид-(низш.)алкилом, карбокси или -CO-NH-(CH₂)₂OH; 1,3-
 оксазолил; 1,2,3-триазолил; 1,2,4-триазолил, который необязательно замещен
 (низш.)алкилом; тетразолил или изоксазолил, который необязательно замещен
 50 (низш.)алкилом. Ниже приведены примеры таких соединений:

3-(4-оксо-7-фенилэтинил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил;
 4-(3-хлорфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;
 4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил;
8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]

5 diaзепин-2-он;

8-(4-фторфенил)-4-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

8-(4-фтор-2-метилфенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

10 8-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-тетразол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

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

8-(4-фторфенил)-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

15 8-(2,4-дифторфенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

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

20 8-(2-фторфенил)-4-[3-(4-гидроксимегилтиазол-2-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

2-{3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновая кислота;

(2-гидроксиэтил)амид 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]

25 diaзепин-2-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты и

4-[3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)фенил]-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он.

Предпочтительны также соединения формулы I, в которой R³ обозначает тиофенил, предпочтительно тиофен-2-ил, необязательно замещенный атомом галогена или
30 цианогруппой; или пиридинил, предпочтительно пиридин-4-ил, необязательно замещенный, предпочтительно во 2-м положении, атомом галогена или цианогруппой.

Ниже приведены примеры таких соединений:

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

35 2-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]тиофен-3-карбонитрил;

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

40 4-[7-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]пиридин-2-карбонитрил.

Настоящее описание охватывает также все таутомерные формы соединений по изобретению.

Используемое в настоящем описании понятие "(низш.)алкил" служит для обозначения насыщенного прямоцепочечного или разветвленного углеводородного остатка,
45 содержащего от 1 до 7 углеродных атомов, предпочтительно от 1 до 4 углеродных атомов, например такого, как метил, этил, н-пропил, изопропил и т.п.

Используемое в настоящем описании понятие "(низш.)алкинил" служит для обозначения ненасыщенного прямоцепочечного или разветвленного углеводородного остатка, содержащего от 2 до 7 углеродных атомов, предпочтительно от 2 до 4 углеродных атомов,
50 например такого, как этинил, н-пропинил и т.п.

Термин "(низш.)циклоалкил" в настоящем описании обозначает циклический насыщенный углеводородный остаток с 3-5 углеродными атомами, предпочтительно с 3 углеродными атомами, такой, как циклопропил.

Термин "(низш.)алкокси" обозначает (низш.)алкильный остаток в том смысле, в котором он представлен выше, связанный через кислородный атом.

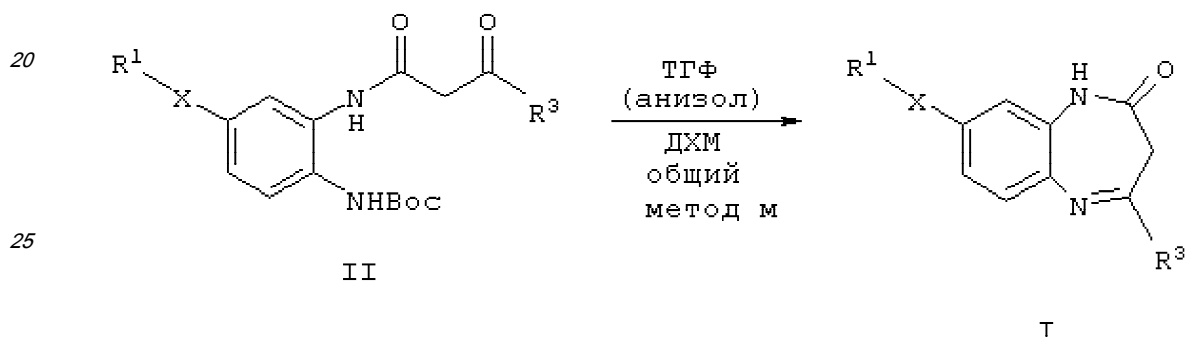
Термин "галоген" охватывает атомы фтора, хлора, брома и иода.

Выражение "5- или 6-членное гетероциклическое кольцо" охватывает тиафен, фуран,

5 тиазол, пиридин, частично гидратированный пиридин, например 2-пиридон, частично гидрированный пиридин, например тетрагидропиридин, пятичленный ароматический гетероцикл, включающий до 4 гетероатомов, выбранных из O, S, N, включая имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил; пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил; 1,3-тиазол-2-ил, 1,3-тиазол-4-ил, 1,3-тиазол-5-ил; 1,3-оксазол-2-ил, 1,3-оксазол-4-ил, 10 1,3-оксазол-5-ил, 1,2-оксазол-3-ил, 1,2-оксазол-4-ил, 1,2-оксазол-5-ил; 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-2-ил; 1,2,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,3-оксадиазол-4-ил, 1,2,3-оксадиазол-5-ил; 1,2,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-5-ил; тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил;

Предлагаемые соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии со следующими способами.

Схема A

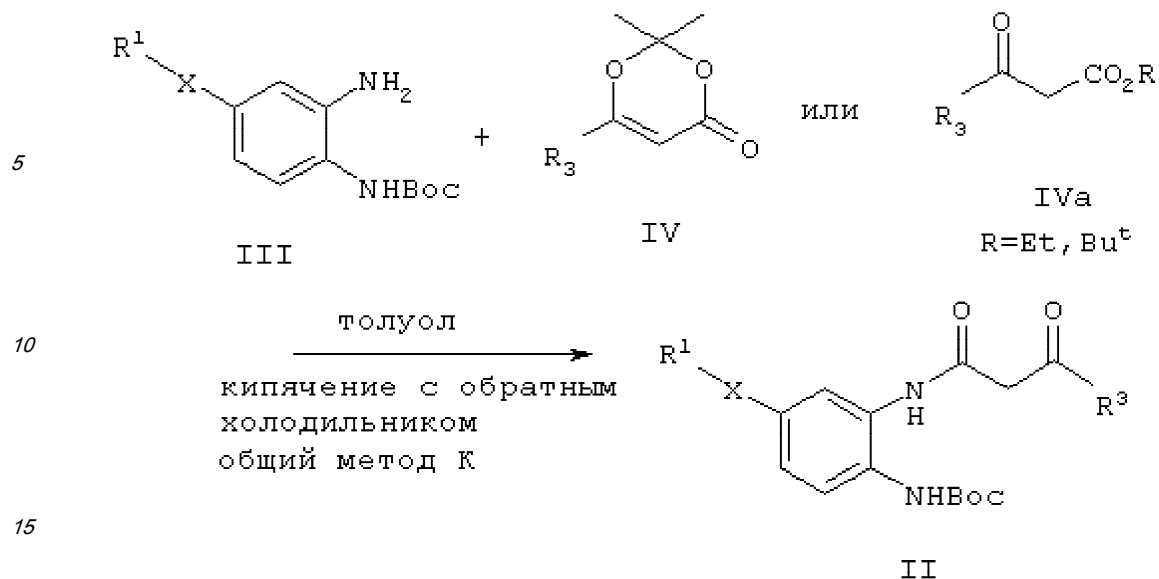


Соединения общей формулы I, в которой R^1 , R^3 и X имеют значения, указанные выше, могут быть получены в соответствии со схемой A, например отщеплением защищающей группы BOC в соединении общей формулы II и сопутствующей циклизацией освобожденного от защитной группы соединения. Стадию удаления защитной группы/циклизации можно осуществлять обработкой соединения общей формулы II кислотой Бренстеда, подобной, например, трифторуксусной кислоте (ТФК), в инертном растворителе, подобном, например, дихлорметану (ДХМ). В предпочтительном варианте реакцию проводят при температуре в пределах 0 и 50° C. В реакционной смеси может оказаться целесообразным также использование анизола или 1,3-диметоксибензола в качестве акцептора карбокатиона. В другом варианте вместо группы BOC могут быть использованы любые другие подходящие аминзащитные группы, такие, как, например, ФМОК (флуоренилметилоксикарбонил) или бензилоксикарбонил.

Схема B

45

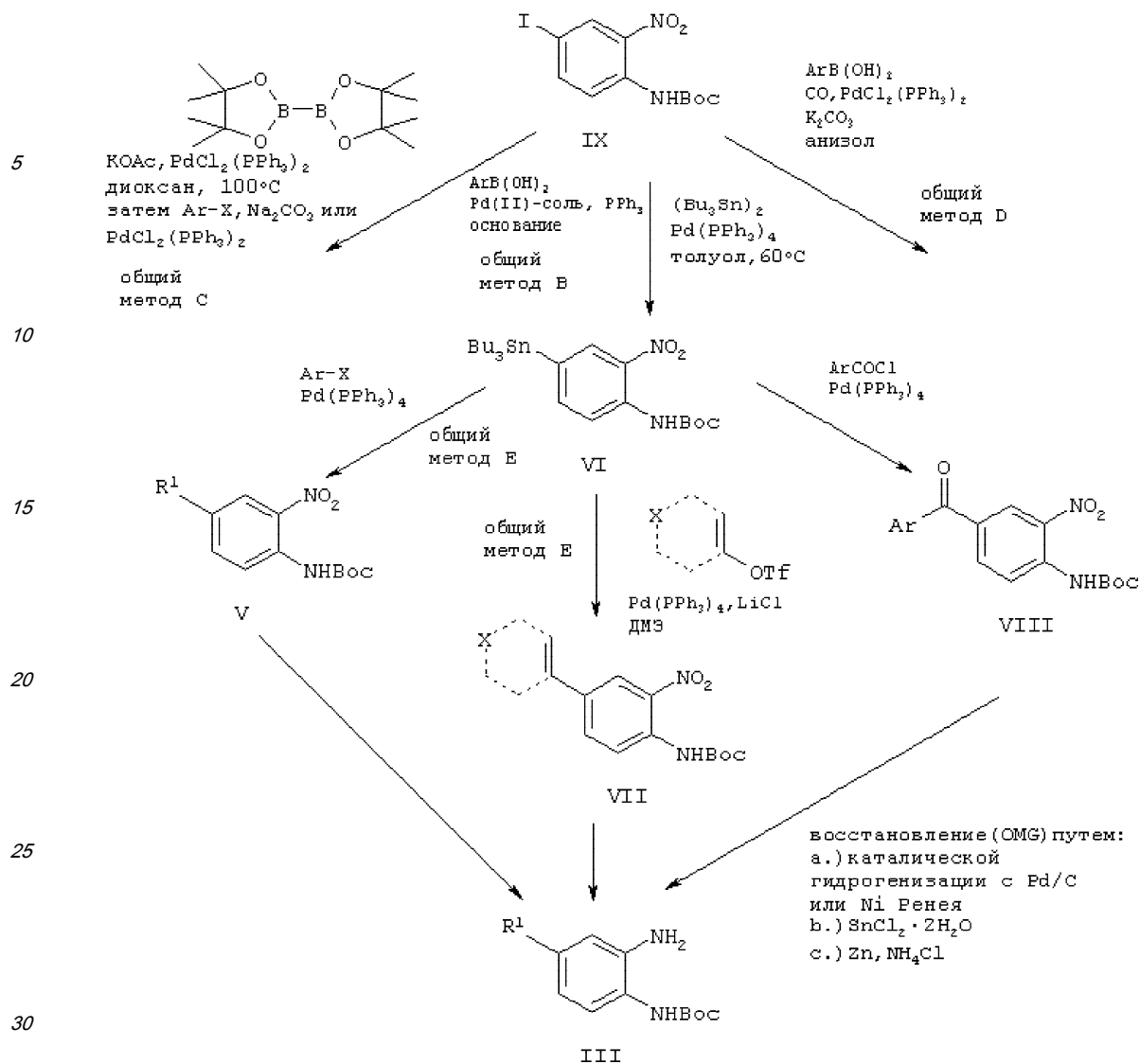
50



Соединения общей формулы II, в которой R¹, R³ и X имеют такие же значения, как указанные выше, могут быть получены в соответствии со схемой В, например реакцией соединения общей формулы III с диоксиноном (общей формулы IV) в инертном растворителе, подобном, например, толуолу или ксилолу, при повышенных температурах, предпочтительно в пределах 80 и 160° С.

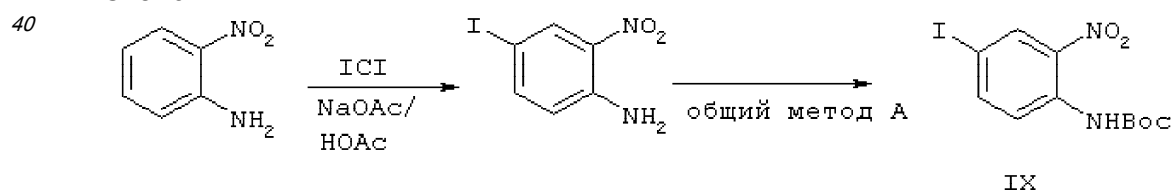
По другому варианту соединения общей формулы II могут быть также получены, например, реакцией соединения общей формулы III с β -кетозэфиром (общей формулы IVa), в которой R³ имеет такие же значения, как указанные выше, с использованием таких же условий, как указанные для реакции с диоксинонами.

Схема С



соответствии со схемой С соединения общей формулы III, в которой R¹ имеет такие же значения, как указанные выше для соединения, у которого X обозначает одинарную связь, могут быть получены по другому пути из соединения йода IX в зависимости от природы R¹. Как показано на схеме С, ключевыми стадиями являются реакции сочетания типа реакций по Сузуки и Stille в присутствии или отсутствие монооксида углерода. Точные условия для соответствующих соединений можно найти в экспериментальной части.

Схема D



ОМ (общий метод) А, метод а: дифосген, EtOAc, 77° С; затем трет-BuOH

ОМ А, метод б: Woc_2O , Cs_2CO_3 , 2-бутанон, 52°C

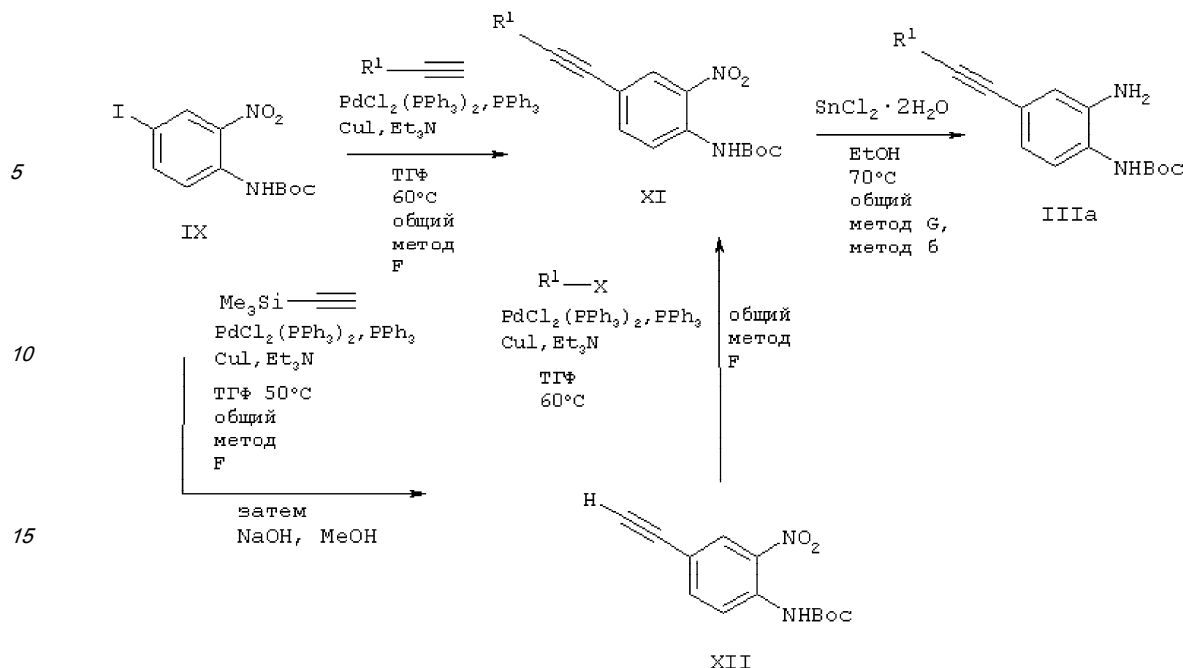
ОМ А. метод в: i) Wos_2O . ДМАП (N,N-диметиламинопропиламин). ТГФ:

ii) ТФК, ДХМ, 0° С

В соответствии со схемой D ключевой промежуточный йодид IX может быть получен из технически доступного 2-нитроанилина осуществлением стандартной последовательности йодирования/защита.

Схема Е

B



соответствии со схемой E соединения общей формулы IIIa, в которой

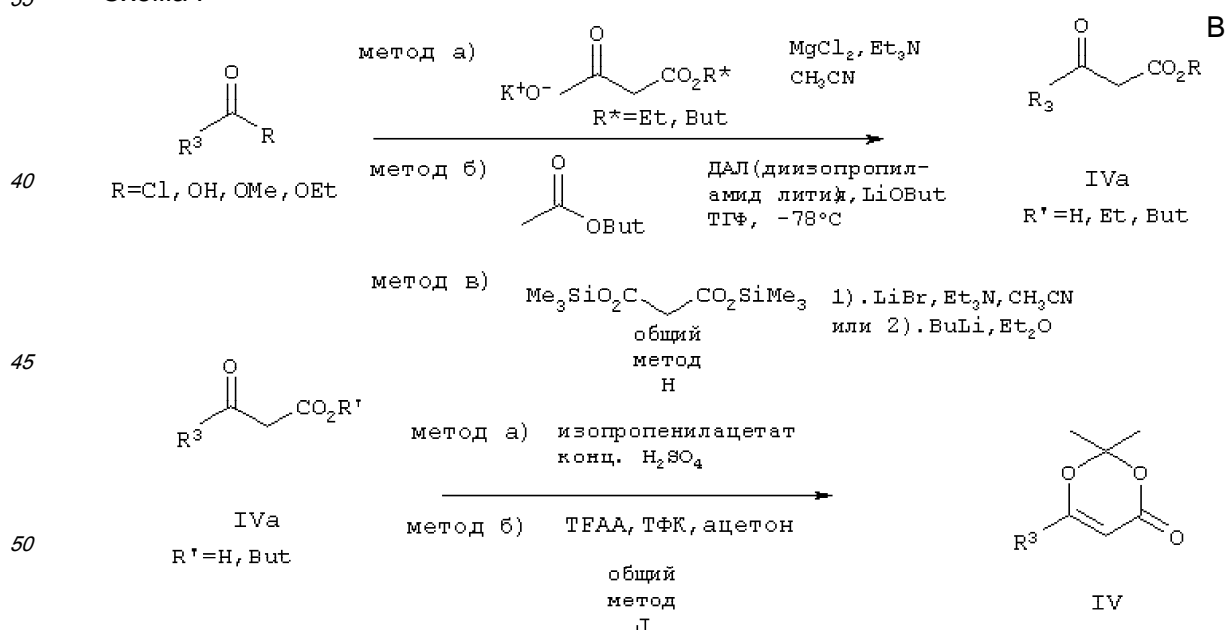
R^1 имеет такие же значения, как указанные выше для соединений, у которых X обозначает этиндильную группу, могут быть получены по другому пути из соединения йода IX в зависимости от природы R^1 . Как показано на схеме E, превращение, например, можно проводить

а) прямым присоединением R^1 -алкиндильного заместителя путем реакции сочетания типа реакции Sonogashira с последующим восстановлением нитрогруппы или

б) двумя постадийными реакциями сочетания типа реакции Sonogashira, где вначале проводят реакцию сочетания триметилсилилацетилена с йодидом IX с получением после удаления защитной группы гидроксидом натрия в метаноле промежуточного продукта XII, который затем можно подвергнуть превращению проведением второй реакции сочетания типа реакции Sonogashira с соответствующим реагентом $\text{R}^1\text{-I}$, $\text{R}^1\text{-Br}$ или $\text{R}^1\text{-OSO}_2\text{CF}_3$ и восстановлением нитрогруппы с получением целевого соединения.

Точные условия для соответствующих соединений можно найти в экспериментальной части.

Схема F

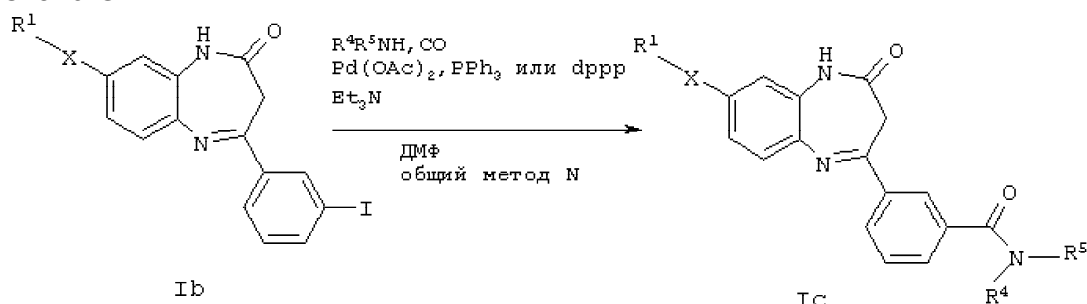


соответствии со схемой F диоксиноны и β -кетозефире как строительные блоки общих

формулы IV и IVa могут быть получены по методам, которые некоторым специалистам в данной области техники известны, из соответствующих производных R³-COR карбоновых кислот, т.е. из свободных кислот, метиловых или этиловых эфиров и хлорангидридов кислот. Точные условия для соответствующих соединений можно найти в экспериментальной части.

Другой путь синтетического получения соединений общей формулы Ic, в которой R и X имеют такие же значения, как указанные выше, а R³ обозначает фенилкарбоксамид общей формулы C(O)NR⁴R⁵, в которой R⁴ и R⁵ обозначают водородный атом или (низш.)алкил или R⁴ и R⁵ совместно образуют морфолиновый остаток или N-метилпиперазин, представлен на схеме G.

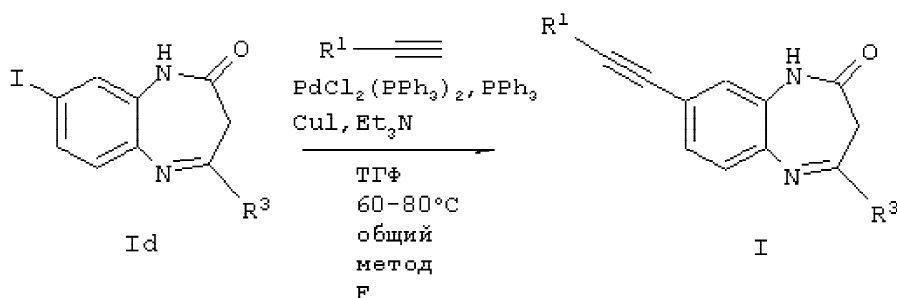
Схема G



Точные условия получения соответствующих соединений можно найти в экспериментальной части.

Тем не менее еще один путь получения соединений общей формулы I состоит в проведении реакции 4-арил-8-иод-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-онов (общей формулы Id, схема синтеза H) с алкинами общей формулы R¹-C≡C-, в которой R¹ имеет такие же значения, как указанные выше, реакции сочетания Sonogashira.

Схема H



Точные условия получения соответствующих соединений можно найти в экспериментальной части.

Фармацевтически приемлемые соли можно легко получать в соответствии с известными методами и с учетом природы превращаемого в соль соединения. Для получения фармацевтически приемлемых солей основных соединений формулы I приемлемы минеральные и органические кислоты, такие, как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфо́кислота, п-толуолсульфо́кислота и т.п.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются метаболотропическими антагонистами глутаматного рецептора и могут быть использованы для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических заболеваний, таких, как психоз, шизофрения, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и нарушение памяти. Другие терапевтические показания связаны с нарушениями функции головного мозга, которые вызваны операциями шунтирования или трансплантации, плохим кровообращением в головном мозгу, повреждениями спинного

мозга, травмами головы, гипоксией, вызванной беременностью, угнетением сердечной деятельности и гипогликемией. Более того, показаниями к применению являются также хроническая и острая боли, хорея Хантингтона, БАС, деменция, вызванная СПИДом, травмы глаз, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм и паркинсонизм, вызванный

5 лекарствами, а также условия, которые приводят к глутамат-дефицитным функциям, таким, как, например, миотонический спазм, судороги, мигрень, недержание мочи, никотиновая аддикция, психоз, опиомания, страх, рвота, дискинезия и депрессия.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например в форме фармацевтических

10 препаратов. Эти фармацевтические препараты можно вводить перорально, например в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение можно также осуществлять ректально, например, в форме суппозитория, или парентерально, например, в форме растворов для инъекций.

15 При приготовлении фармацевтических препаратов соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно совмещать с фармацевтически инертными неорганическими или органическими носителями. В качестве таких носителей при изготовлении таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул могут быть использованы, например, лактоза, кукурузный крахмал и его производные, тальк,

20 стеариновая кислота и ее соли и т.п. Приемлемыми носителями для изготовления мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, твердые жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.п. Однако в случае мягких желатиновых капсул в зависимости от природы действующего вещества обычно никакие носители не требуются. При приготовлении растворов и сиропов приемлемыми носителями являются, например,

25 вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.п. Для приготовления водных растворов для инъекций водорастворимых солей соединений формулы I можно применять адъюванты, такие, как спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п., но, как правило, они необязательны. Приемлемыми для изготовления суппозитория носителями являются, например, натуральные или отвержденные масла, воски, твердые жиры,

30 полужидкие и жидкие полиолы и т.п.

Кроме того, фармацевтические препараты могут включать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подслащивающие вещества, красители, корригенты, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие добавки и антиоксиданты. Тем не менее, они могут также включать

35 другие терапевтически ценные вещества.

Как сказано выше, лекарственные средства, содержащие по одному или несколько соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей и терапевтически инертные наполнители, также являются объектом настоящего изобретения, равно как и способ приготовления таких лекарственных средств, который включает придание одному

40 или нескольким соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемым солям и, если необходимо, одному или нескольким другим терапевтически ценным веществам формы дозированного галенова препарата совместно с одним или несколькими терапевтически инертными носителями.

Дозу можно варьировать в широких интервалах, и в каждом конкретном случае она, что

45 очевидно, должна соответствовать индивидуальным потребностям. Обычно эффективная доза для перорального или парентерального введения находится в пределах от 0,01 до 20 мг/кг/день, причем для всех описанных показаний предпочтительная доза составляет от 0,1 до 10 мг/кг/день. Следовательно, ежедневная доза для взрослого человека весом 70 кг находится в пределах от 0,7 до 1400 мг, предпочтительно в пределах от 7 до 700 мг.

50 Объектом настоящего изобретения является также применение соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств, главным образом для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических заболеваний вышеперечисленного типа.

Соединения по настоящему изобретению относятся к антагонистам mGlu рецептора группы II, как это определяют с помощью теста, описанного Cartmell и др. (Br. J.Pharmacol. 1998, 123(3), 497-504).

Соединения проявляют активность, определяемую так, как описано ниже, и равную 50 мкМ и меньше, более типично 3 мкМ и меньше и идеально 0,5 мкМ и меньше. В таблице, приведенной ниже, представлены некоторые конкретные значения pK_i предпочтительных соединений.

Соединение	K_i mGlu(MKM)
3-(7-иод-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил)бензонитрил	0,017
4-(3-хлорфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,040
4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,006
3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил]бензонитрил	0,055
8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,004
8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,049
8-(4-фторфенилэтинил)-4-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,004
8-(4-фторфенил)-4-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,016
8-(4-фтор-2-метилфенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,050
8-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,170
2-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил]тиофен-3-карбонитрил	0,250
8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-тетразол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,036
4-(4-оксо-7-фенилэтинил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил]пиридин-2-карбонитрил	0,039
4-[7-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил]пиридин-2-карбонитрил	0,026
8-(2-фторфенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,008
8-(4-фторфенил)-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,289
8-(2,4-дифторфенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,010
8-(2-фторфенил)-4-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,298
8-(2,3-дифторфенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,013
8-(2-фторфенил)-4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,016
2-[3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил]фенил]тиазол-4-карбоновая кислота	0,016
(2-гидроксиэтил)амид 2-[3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazецин-2-ил]фенил]-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты	0,049
4-[3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)фенил]-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazецин-2-он	0,108

Связывание [3 H]-LY354740 на мембранах клеток CHO, трансфектированных mGlu₂
Трансфекция и культура клеток

кДНК, кодирующую mGlu₂ белковый рецептор крыс, в плазмиде pBluescript II получали от проф. S.Nakanishi (Киото, Япония) и субклонировали в эукариотический экспрессирующий вектор pcDNA-I-amp фирмы Invitrogen (NV Leek, Нидерланды). Эта векторная конструкция (pcDImCR2) и psvNeo плазмиды, кодирующая ген устойчивости к неомицину, была встроена в CHO клетки, модифицированные фосфатом кальция по методу, описанному Chen и Okaaya (1988). Клетки инкубировали в среде Dulbecco Modified Eagle, содержащей пониженную концентрацию L-глутамин (конечная концентрация: 2 мМ) и 10%-ную диализованную фетальную телячью сыворотку от фирмы Gibco BRL (Базель, Швейцария). Селекцию проводили в присутствии G-418 (конечная концентрация 1000 мкл/мл). Клоны идентифицировали по методу обратной транскрипции 5 мкг общей РНК с последующей стадией ПНР, используя специфические праймеры рецептора mGlu₂ 5'-atcactgcttggtttctggcactg-3' и 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' в 60 мМ Трис HCl (при pH 10), 15 мМ (NH₄)₂SO₄, 2 мМ MgCl₂ в присутствии 25 ед/мл Tag полимеразы. Реакцию ПЦР проводили в режиме 30 циклов отжига при 60° С в течение 1 мин, удлинения при 72° С в течение 30 с и денатурации при 95° С в течение 1 мин.

Приготовление мембран

Клетки, культивируемые так, как описано выше, собирали и промывали три раза холодным физиологическим раствором с фосфатным буфером и замораживали при -80° С. Осадок ресуспендировали в холодном 20 мМ HEPES-NaOH буфере, содержащем 10 мМ EDTA (при pH 7,4), и гомогенизировали с политроном (фирма

Kinematica, AG, Littau, Швейцария) в течение 10 с при 10000 об/мин. После центрифугирования в течение 30 мин при 4° С, осадок промывали один раз тем же буфером, один раз холодным 20 мМ HEPES-NaOH буфером, включавшем 0,1 мМ EDTA (при pH 7,4). Содержание белков определяли, применяя метод Пирса (фирма Socochim, Лозанна, Швейцария), используя в качестве стандарта бычий сывороточный альбумин.

Связывание [³H]-LY354740

После оттаивания мембраны ресуспендировали в холодном 50 мМ Трис-HCl буфере, содержащем 2 мМ MgCl₂ и 2 мМ CaCl₂ (при pH 7) (буфер для связывания). Конечная концентрация мембран в опыте составляла 25 мкг белка/мл. Опыты по ингибированию выполняли с мембранами, инкубированными с 10 нМ [³H]-LY354740 в течение 1 ч при комнатной температуре в присутствии тестируемых соединений различных концентраций. После инкубирования мембраны отфильтровывали на стеклянных волокнистых фильтрах Whatmann GF/C и промывали 5 раз холодным буфером для связывания. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ DCG IV (TOCRIS №0975). После переноса фильтров в пластиковые пробирки, содержавшие 10 мл Ultima-gold сцинтиллирующей жидкости (Packard, Цюрих, Швейцария), радиоактивность определяли по методу жидкостной сцинтилляции в счетчике Tri-Carb 2500 TR (Packard, Цюрих, Швейцария).

Данные анализа

Кривые ингибирования обрабатывали с использованием четырех параметров логистического уравнения, получая значения ИК₅₀ и коэффициенты Хилла.

ПРИМЕРЫ

Общий метод А (схема синтеза D)

Получение трет-бутиловых эфиров (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты из 4-иод-2-нитроанилинов.

Метод а

В 4,1 мл раствора дифосгена (34,1 ммоль) в 40 мл EtOAc при 0° С добавляли раствор 4-йод-2-нитроанилина (45,5 ммоль) в 200-500 мл EtOAc и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Под вакуумом удаляли растворитель, в результате чего оставалось коричневое твердое вещество, которое растирали в порошок с 200 мл горячего гексана. Этот твердый материал отфильтровывали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением, в результате чего в виде желтого твердого вещества оставался чистый 4-иод-2-нитрофенилизотиоцианат. Этот материал кипятили с обратным холодильником в смеси избытка трет-BuOH в CH₂Cl₂ в течение 2,5 ч. В результате удаления растворителя оставалось оранжевое твердое вещество, которое очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc, получая в виде желтого твердого вещества трет-бутиловый эфир (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Метод б

В смесь 4-иод-2-нитроанилина (142 ммоль) и 55,5 г карбоната цезия (170 ммоль) в 740 мл 2-бутанона по каплям добавляли раствор 37,8 г COC₂O (173 ммоль) в 170 мл 2-бутанона и образовавшуюся смесь перемешивали при 52° С в течение 26 ч. Под вакуумом удаляли растворитель, остаток обрабатывали смесью 240 мл H₂O и 240 мл MeOH и экстрагировали гексаном (3 порции по 500 мл). Объединенный гексановый слой промывали рассолом (200 мл) и все водные слои повторно экстрагировали гексаном (300 мл). Все объединенные гексановые слои сушили над MgSO₄, фильтровали и под вакуумом удаляли растворитель с получением оранжевого твердого вещества, которое очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc, получая в виде желтого твердого вещества трет-бутиловый эфир (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Метод в

В раствор 4-иод-2-нитроанилина (550 ммоль) и 1,22 г ДМАП (N,N-диметиламинопропиламин) (10 ммоль) в 1000 мл ТГФ при 23° С в течение 70 мин по каплям добавляли раствор 246 г COC₂O (1128 ммоль) в 500 мл ТГФ и перемешивание продолжали при 23° С в течение 75 мин. Всю смесь выпаривали досуха и сушили под

высоким вакуумом, в результате чего оставалось 253,59 г темно-коричневого твердого вещества. Этот материал растворяли в 1100 мл ДХМ, охлаждали до 0° С и по каплям добавляли 84 мл ТФК (1100 ммоль). Смесь перемешивали при 0° С в течение 2 ч, выливали в охлажденный льдом насыщенный раствор NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, промывали рассолом и сушили над MgSO₄. В результате удаления растворителя под вакуумом оставалось темно-коричневое твердое вещество (199,71 г), которое помещали на силикагель и очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc, получая в виде желтого твердого вещества трет-бутиловый эфир (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Пример A1

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

Изоцианат готовили из 12,0 г 4-иод-2-нитроанилина (45,5 ммоль; получен из 2-нитроанилина в соответствии с работой Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick C. Aust.J.Chem. 1983, 36, 2317-25; CAS-No. [20691-72-9]) реакцией с 4,1 мл дифосгена (34,1 ммоль) в 250 мл EtOAc с последующей обработкой 12 мл трет-BuOH в 60 мл CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом А (метод а). Получали в виде 8,23 г желтого твердого вещества (выход: 82%).

MS (EI) 390 (M⁺); t_{пл}: 92-94° С.

Пример A2

трет-Бутиловый эфир (4-изопропил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 4-изопропил-2-нитроанилина (CAS-No. [63649-64-9]) реакцией с BOC₂O и каталитически эффективным количеством ДМАП в ТГФ с последующей обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом А (метод в). Получали в виде желтого масла (14,1 г).

MS (EI) 280 (M⁺).

Пример A3

трет-Бутиловый эфир (4-циклопропил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 4-циклопропил-2-нитрофениламина, полученного нитрованием N-(4-циклопропилфенил)ацетамида 65%-ной HNO₃ в Ac₂O и последующим омылением бн. NaOH при кипячении с обратным холодильником в диоксане (CAS-No. [63649-64-9]), реакцией с BOC₂O и каталитически эффективным количеством ДМАП в ТГФ с последующей обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом А (метод в). Получали в виде 2,33 г оранжевой жидкости.

MS (EI) 278 (M⁺).

Общий метод В (схема синтеза С)

Получение трет-бутиловых эфиров (4-арил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты прямой реакцией сочетания по Сузуки трет-бутиловых эфиров (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты с арилбороновыми кислотами.

Смесь трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (3,0 ммоль), арилбороновой кислоты (4,5 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (2 мол.%) кипятили с обратным холодильником в 25 мл 1,4-диоксана и 7,5 мл 2 М раствора Na₃CO₃ [или, по другому варианту, с 7,5 мл 1 М раствора NaHCO₃, LiCl (6,0 ммоль) и (Ph₃P)₄Pd (3 мол.%) в 30 мл ДМЭ (диметиловый эфир); также возможно с Et₃N (9,0 ммоль), Pd(OAc)₂ (3 мол.%), PPh₃ (6 мол.%) в 10 мл ДМФ при 100° С] до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения йодида. Смесь переносили в отдельную воронку, добавляли 25 мл H₂O и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром или EtOAc (3 порции по 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. В результате удаления растворителя оставался коричневый остаток, который очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием циклогексана/диэтилового эфира или циклогексана/EtOAc, получая указанное в заглавии соединение.

Пример В1

трет-Бутиловый эфир (4'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 4-метоксифенилбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (637 мг).

MS (ISN) 343 [(M-H)⁻]; $t_{пл}$: 107-109° С.

5 Пример В2

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-тиофен-3-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 3-тиофенбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (326 мг).

10 MS (ISN) 319 [(M-H)⁻].

Пример В3

трет-Бутиловый эфир (4-фуран-2-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и фуран-2-бороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде оранжевого твердого вещества (282 мг).

15 MS (EI) 304 (M⁺); $t_{пл}$: 169-172° С.

Пример В4

трет-Бутиловый эфир (4'-этил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 4-этилбензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде оранжевого твердого вещества (689 мг).

20 MS (EI) 343 [(M+H)⁺]; $t_{пл}$: 94-99° С.

Пример В5

трет-Бутиловый эфир (3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 994 мг трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) (2,73 ммоль) и 576 мг фенилбороновой кислоты (3,00 ммоль) в соответствии с общим методом В. Получали в виде ярко-желтого твердого вещества (800 мг).

25 MS(EI)314(M⁺); $t_{пл}$: 119-121° С.

30 Пример В6

трет-Бутиловый эфир (4-фуран-3-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и фуран-3-бороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде оранжевого твердого вещества (855 мг).

35 MS (ISP) 322 [(M+NH₄)⁺] и 327 [(M+Na)⁺]; $t_{пл}$: 105-110° С.

Пример В7

трет-Бутиловый эфир(4-нафталин-1 -ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 1-нафтилбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтой пены (1,0 г).

40 MS (ISN) 363 [(M-H)⁻]; $t_{пл}$: 60-66° С.

Пример В8

трет-Бутиловый эфир (3'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 3-метоксифенилбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде оранжевого твердого вещества (818 мг).

45 MS (ISP) 345 [(M+H)⁺], 362 [(M+NH₄)⁺] и 367 [(M+Na)⁺]; $t_{пл}$: 104-107° С.

Пример В9

трет-Бутиловый эфир (3-нитро-4'-трифторметоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 4-(трифторметокси)бензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде оранжевого твердого вещества (569 мг).

50 MS (ISN) 397 [(M-H)⁻]; $t_{пл}$: 145-147° С.

Пример В 10

трет-Бутиловый эфир (2'-фтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 2-фторбензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В.

5 Получали в виде желтого твердого вещества (1,48 г).

MS (ISN) 331 [(M-H)]; $t_{пл}$: 131-133° С.

Пример В11

трет-Бутиловый эфир (3'-фтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

10 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 3-фторбензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (3,87 г).

MS (ISN) 331 [(M-H)]; $t_{пл}$: 93-96° С.

Пример В 12

трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

15 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 4-фторбензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (1,08 г).

MS (ISN) 331 [(M-H)]; $t_{пл}$: 155-167° С.

Пример В13

20 трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-2'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 4-фтор-2-метилбензолбороновой кислоты [CAS-No. 139911-29-8; получен из 2-бром-5-фтортолуола реакцией с $n\text{-BuLi}$ при -78° С с последующей обработкой B(OMe)_3 и последующим гидролизом] в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого

25 твердого вещества (1,71 г),

MS (EI) 346 (M^+),

Пример В 14

30 трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-2'-метоксиметокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 4-фтор-2-метоксиметоксибензолбороновой кислоты [получали из 1-бром-4-фтор-2-(метоксиметокси)бензола (CAS-No. 162269-78-5) реакцией с $n\text{-BuLi}$ при -78° С с последующей обработкой B(OMe)_3 и последующим гидролизом] в соответствии с общим

35 методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (0,96 г).

MS (EI) 392 (M^+).

Пример В 15

трет-Бутиловый эфир (2',4'-дифтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

40 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 2,4-дифторбензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (3,26 г).

MS (ISN) 349 [(M-H)].

Пример В 16

трет-Бутиловый эфир (2'-фтор-6'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

45 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 2-фтор-6-метоксибензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (0,95 г).

MS (ISN) 361 [(M-H)]; $t_{пл}$: 65-68° С.

Пример В 17

50 трет-Бутиловый эфир (2',5'-дифтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) и 2,5-дифторбензолбороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (2,85 г).

MS (ISN) 349 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 104° С.

Пример В 18

трет-Бутиловый эфир (4-бензофуран-2-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

5 (пример А1) и бензо[*b*]фуран-2-бороновой кислоты в соответствии с общим методом В. Получали в виде оранжевого твердого вещества (711 мг).

MS (EI) 354 (M⁺); t_{пл}: 175-177° С.

Пример В 19

трет-Бутиловый эфир (2',3'-дифтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

10 Готовили из 3,64 г трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) (10 ммоль) и 2,35 г 2,3-дифторбензолбороновой кислоты (14,9 ммоль) в соответствии с общим методом В. Получали в виде желтого твердого вещества (3,22 г).

MS (ISN) 349 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 93° С.

15 Общий метод С (схема синтеза С)

Получение трет-бутиловых эфиров (4-арил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты реакцией сочетания по Сузуки трет-бутиловых эфиров (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты с бис(пинаколато)дибором и последующей реакцией с арилгалогенидами.

Смесь трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (2,0 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,2 ммоль), KOAc (6,0 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (3 мол.%) в 25 мл 1,4-диоксана перемешивали при 100° С до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения йодида [ср. Tetr.Lett. 1997, 38, 3841-3844]. После добавления арилгалогенида (4,0 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 мол.%) и 7,5 мл 2 М раствора Na₂CO₃ смесь перемешивали при 100° С до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения промежуточного боронового эфира. Смесь переносили в отдельную воронку, добавляли 30 мл H₂O и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром или EtOAc (3 порции по 50 мл).

25 Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл) и сушили над Na₂SO₄. В результате удаления растворителя оставался коричневый остаток, который очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием циклогексана/диэтилового эфира или циклогексана/EtOAc, получая указанное в заглавии соединение.

Пример С1

трет-Бутиловый эфир (2'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

35 (пример А1), бис(пинаколато)дибора и 2-иоданизола в соответствии с общим методом С. Получали в виде желтого твердого вещества (735 мг). MS (EI) 344 (M⁺).

Пример С2

трет-Бутиловый эфир (4'-хлор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

40 (пример А1), бис(пинаколато)дибора и 1-хлор-4-иодбензола в соответствии с общим методом С. Получали в виде желтого твердого вещества (779 мг).

MS (ISN) 347 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 150-155° С (с разложением).

Пример С3

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-тиофен-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

45 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1), бис(пинаколато)дибора и 2-иодтиофена в соответствии с общим методом С. Получали в виде желтого твердого вещества (91 мг).

MS (ISN) 319 [(M-H)⁻].

Пример С4

50 трет-Бутиловый эфир (4'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1), бис(пинаколато)дибора и 4-иодтолуола в соответствии с общим методом С. Получали в виде оранжевого твердого вещества (542 мг).

MS (ISP) 346 $[(M+NH_4)^+]$ и 367 $[(M+Na)^+]$; $t_{пл}$: 105-108° C.

Пример C5

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-пиридин-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

5 (пример A1), бис(пинаколато)дибора и 2-бромпиридина в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (407 мг).

MS (ISP) 316 $[(M+H)^+]$.

Пример C6

трет-Бутиловый эфир (3'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

10 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример A1), бис(пинаколато)дибора и 3-иодтолуола в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (524 мг).

MS (ISP) 346 (M^+) и 674 $[(2M+NH_4)^+]$; $t_{пл}$: 83-85° C.

Пример C7

15 трет-Бутиловый эфир (3',4'-дихлор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

(пример A1), бис(пинаколато)дибора и 3,4-дихлориодбензола в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (540 мг).

MS (EI) 382 (M^+) .

20 Пример C8

трет-Бутиловый эфир (2'-хлор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

(пример A1), бис(пинаколато)дибора и 1-хлор-2-иодбензола в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого масла (886 мг).

25 MS (ISN) 347 $[(M-H)^-]$.

Пример C9

трет-Бутиловый эфир (2'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

30 (пример A1), бис(пинаколато)дибора и 2-иодтолуола в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого масла (755 мг).

MS (ISN) 327 $[(M-H)^+]$.

Пример C10

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-пиридин-3-илфенил)карбаминовой кислоты.

35 Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример A1), бис(пинаколато)дибора и 3-бромпиридина в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (587 мг).

MS (ISP) 316 $[(M+H)^+]$; $t_{пл}$: 107-109° C.

Пример C11

40 трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-пиридин-4-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

(пример A1), бис(пинаколато)дибора и 4-бромпиридина в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (379 мг).

MS (ISP) 316 $[(M+H)^+]$.

45 Пример C 12

трет-Бутиловый эфир (3''-нитро-[1,1';4',1'']терфенил-4''-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

(пример A1), бис(пинаколато)дибора и 4-бромдифенила в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (1,29 г).

50 MS (EI) 390 (M^+) .

Пример C 13

трет-Бутиловый эфир (4'-циано-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

(пример A1), бис(пинаколато)дибора и 4-бромбензонитрила в соответствии с общим методом C. Получали в виде желтого твердого вещества (1,38 г).

MS (ISN) 338 [(M-H)].

Общий метод D (схема синтеза C)

5 Получение трет-бутиловых эфиров (4-арил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты карбонилированием в результате реакции сочетания по Сузуки трет-бутиловых эфиров (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты с арилбороновыми кислотами

Смесь трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (1,0 ммоль), арилбороновой кислоты (1,1 ммоль), K_2CO_3 (3,0 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3 мол.%) в 6 мл анизол перемешивали при 80° С в атмосфере CO до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения йодида [ср. Tetr.Lett. 1993, 34, 7595-7598]. Смесь переносили в отдельную воронку, добавляли 30 мл H_2O и продукт экстрагировали EtOAc (2 порции по 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . В результате удаления растворителя оставался желтый остаток, который очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc, получая указанное в заглавии соединение.

Пример D1

трет-Бутиловый эфир (4-бензоил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

20 Готовили из 364 мг трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример A1) (1,0 ммоль) и 134 мг фенилбороновой кислоты (1,1 ммоль) в соответствии с общим методом D. Получали в виде желтого твердого вещества (242 мг).

MS (EI) 342 (M⁺).

Пример D2

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-трибутилстаннанилфенил)карбаминовой кислоты.

25 Раствор 3,64 г трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример A1) (10 ммоль), 7,5 мл гексабутилдистаннана (15 ммоль) и 116 мг $(Ph_3P)_4Pd$ (0,1 ммоль) в 20 мл толуола выдерживали при 60° С в течение 5 дней [ср. Bull.Chem.Soc.Jpn. 1983, 56, 3855-3856]. Реакционную смесь разбавляли 150 мл толуола, промывали водным раствором KF (2 порции по 50 мл), рассолом и сушили над $MgSO_4$. В результате удаления растворителя под вакуумом в виде коричневого масла оставалось вещество, которое очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/диэтилового эфира в соотношении 49:1, получая в виде желтой жидкости 3,8 г трет-бутилового эфира (2-нитро-4-трибутилстаннанилфенил)карбаминовой кислоты (выход 72%).

35 MS (EI) 467, 469, 471 [все (M-бутил)⁺].

Общий метод E (схема синтеза C)

Получение трет-бутиловых эфиров (4-арил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты или трет-бутиловых эфиров (4-{алкенил-, циклоалкенил- или гетероциклоалкенил}-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты реакцией сочетания по Стилли трет-бутилового эфира (2-нитро-4-трибутилстаннанилфенил)карбаминовой кислоты с арилгалогенидами или винилтрифлатами или реакцией сочетания по Стилли трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты с триалкиларилстаннанами.

Смесь 525 мг трет-бутилового эфира (2-нитро-4-трибутилстаннанилфенил)карбаминовой кислоты (пример D2) (1,0 ммоль), арилгалогенида или винилтрифлата (0,95-6,0 ммоль), 126 мг безводного Li_2O (3,0 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мол.%) в 3 мл ДМЭ перемешивали при 100 ° С в аргоновой атмосфере до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полный расход станнана. Реакционную смесь охлаждали до 23° С, перемешивали с насыщенным водным раствором KF (5 мл) в течение 45 мин, фильтровали через бромиллитерит, промывали диэтиловым эфиром и фильтрат сушили над $MgSO_4$. В результате удаления растворителя под вакуумом в виде коричневого масла оставалось вещество, которое очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc, получая указанное в заглавии соединение.

Пример E1

трет-Бутиловый эфир 4-(4-трет-бутоксикарбонилами но-3-нитрофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1 -карбоновой кислоты.

Готовили из 3,18 г трет-бутилового эфира (2-нитро-4-трибутилстаннанилфенил)карбаминовой кислоты (пример D2) (6,06 ммоль) и 1,99 г трет-бутилового эфира 4-трифторметилсульфонилокси-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (6,0 ммоль) [получен из ВОС-4-пиперидона обработкой ДАЛ (диизопропиламид лития) в ТГФ при -78° С с последующей реакцией с N-фенилбис(трифторметансульфонимидом) согласно работе Wustrow и др. в Synthesis 1991, 1993] в соответствии с общим методом Е. Получали 1,304 г в виде оранжевого твердого вещества (выход: 52%).

MS (ISP) 420 [(M+H)⁺], 442 [(M+Na)⁺] и 458 [(M+K)⁺]; t_{пл}: 85-87° С.

Пример Е2

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-тиазол-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 1,0 г трет-бутилового эфира (2-нитро-4-трибутилстаннанилфенил)карбаминовой кислоты (пример D2) (1,9 ммоль) и 0,56 мл 2-бромтиазола (6,27 ммоль) в соответствии с общим методом Е. Получали в виде желтого твердого вещества (160 мг).

MS (EI) 321 (M⁺).

Пример Е3

трет-Бутиловый эфир [4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 728 мг трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) (2,0 ммоль) и 766 мг 2-(фенилметокси)-5-(триметилстаннил)пиридина (2,2 ммоль) [CAS-No. [188881-22-3], WO 9709311] в соответствии с общим методом Е. Получали в виде желтого твердого вещества (876 мг).

MS (ISP) 422 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 119-122° С.

Общий метод F (схема синтеза Е)

Получение трет-бутиловых эфиров (4-алкинил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты реакцией сочетания по Sonogashira трет-бутиловых эфиров (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты с ацетиленовыми соединениями, а также реакцией сочетания по Sonogashira трет-бутиловых эфиров (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты с арилгалогенидами и реакцией сочетания по Sonogashira 8-иод-4-арил-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]дiazепин-2-онов с ацетиленовыми соединениями.

Смесь галогенида (3,0-4,5 ммоль), ацетиленового соединения (3,0-4,5 ммоль), Et₃N (13,5 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 мол.%) и PPh₃ (2,5 мол.%) в 12 мл ТГФ [с очень нерастворимым материалом-ДМФ (до 12 мл), который можно было бы добавить] перемешивали в течение 20 мин при 23° С при одновременном барботировании аргона. Добавляли CuI (1,2 мол.%) и перемешивание продолжали при 60° С в аргоновой атмосфере до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения меньшего компонента [ср. J.Org.Chem. 1998, 63, 8551]. Смесь переносили в отдельную воронку, добавляли 50 мл 5%-ной лимонной кислоты и продукт экстрагировали EtOAc (2 порции по 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и рассолом (50 мл) с последующей сушкой над MgSO₄. В результате удаления растворителя оставался желтый остаток, который очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc и/или растирали в порошок с гексаном или водным EtOH, получая указанное в заглавии соединение.

Пример F1

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-триметилсиланилэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 3,64 г трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А1) (10 ммоль) и 4,2 мл триметилсилилацетилена (30 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде зеленого масла (3,6 г).

MS (EI) 334 (M⁺).

Пример F2

трет-Бутиловый эфир (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты.

В раствор 3,54 г трет-бутилового эфира (2-нитро-4-

триметилсиланилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример F1) (10,6 ммоль) в 10 мл
 5 MeOH и 20 мл ТГФ при 0° С добавляли 13 мл 1н. NaOH и перемешивание продолжали при
 23° С в течение 30 мин. Выливали в холодную 5%-ную лимонную кислоту, экстрагировали
 300 мл EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над
 MgSO₄. В результате удаления под вакуумом растворителя в виде темно-коричневого
 10 масла оставалось вещество, которое очищали хроматографией в колонке на силикагеле с
 использованием гексана/EtOAc в соотношении 19:1. Получали в виде желтого твердого
 вещества (2,4 г).

MS (EI) 262 (M⁺); t_{пл}: 102° С.

Пример F3

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

15 Готовили из 5,64 г трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты
 (15 ммоль) и 2,47 мл фенилацетилена (22,5 ммоль) в соответствии с общим методом F.
 Получали в виде желтого твердого вещества (4,96 г).

MS (EI) 338 (M⁺); mp 146-148° С.

Пример F4

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-п-толилэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

20 Готовили из 728 мг трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты
 (пример A1) (2,0 ммоль) и 349 мг 4-толилацетилена (3,0 ммоль) в соответствии с общим
 методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (632 мг).

MS (EI) 352 (M⁺); t_{пл}: 164-165° С.

Пример F5

трет-Бутиловый эфир [4-(2-хлорфенилэтинил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты.

25 Готовили из 1,82 г трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты
 (пример A1) (5,0 ммоль) и 1,02 г 2-хлорфенилацетилена (7,5 ммоль) в соответствии с
 30 общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (1,8 г).

MS (ISN) 371 [(M-H)⁻] и 373 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 152-155° С.

Пример F6

трет-Бутиловый эфир [4-(4-хлорфенилэтинил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты.

35 Готовили из 728 мг трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты
 (пример A1) (2,0 ммоль) и 416 мг 4-хлорфенилацетилена (3,0 ммоль) в соответствии с
 общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (658 мг).

MS (EI) 372 (M⁺) и 374 [(M+2)⁺]; t_{пл}: 213-218° С.

Пример F7

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-тиазол-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

40 Готовили из 262 мг трет-бутилового эфира (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой
 кислоты (пример F2) (1,00 ммоль) и 0,14 мл 2-бромтиазола (1,50 ммоль) в соответствии
 с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (215 мг).

MS (ISN) 344 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 137° С.

Пример F8

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-пиридин-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

45 Готовили из 262 мг трет-бутилового эфира (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой
 кислоты (пример F2) (1,0 ммоль) и 0,15 мл 2-бромпиридина (1,6 ммоль) в соответствии с
 общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (293 мг).

MS (ISP) 340 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 142-144° С.

Пример F9

трет-Бутиловый эфир [4-(4-фторфенилэтинил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты.

50 Готовили из 525 мг трет-бутилового эфира (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой
 кислоты (пример F2) (2,0 ммоль) и 0,35 мл 1-фтор-4-иодбензола (3 ммоль) в

соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (793 мг).

MS (ISN) 355 [(M-H)]; $t_{пл}$: 157-158° C.

Пример F10

трет-Бутиловый эфир [4-(2-фторфенилэтинил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты.

5 Готовили из 525 мг трет-бутилового эфира (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример F2) (2,0 ммоль) и 0,35 мл 2-фтор-1-иодбензола (3 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (759 мг).

MS (ISN) 355 [(M-H)]; $t_{пл}$: 140-142° C.

Пример F11

10 трет-Бутиловый эфир [4-(2,4-дифторфенилэтинил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 525 мг трет-бутилового эфира (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример F2) (2,0 ммоль) и 0,36 мл 2,4-дифтор-1-иодбензола (3 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (807 мг).

15 MS (ISN) 373 [(M-H)]; $t_{пл}$: 134-136° C.

Пример F12

трет-Бутиловый эфир [2-нитро-4-(4-трифторметоксифенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

20 Готовили из 701 мг трет-бутилового эфира (4-этинил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример F2) (2,67 ммоль) и 1,0 г 1-иод-4-(трифторметокси)бензола (3,47 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (1,10 г).

MS (ISN) 421 [(M-H)]; $t_{пл}$: 129-131° C.

Общий метод G (схема синтеза E)

25 Получение трет-бутиловых эфиров (2-аминофенил)карбаминовой кислоты восстановлением трет-бутиловых эфиров (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты, а также получение 4-арил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-онов восстановлением и сопутствующей циклизацией 3-арил-N-(2-нитрофенил)-3-оксипропионамидов. Метод а: каталитическая гидрогенизация Смесь нитросоединения (1,0 ммоль) в MeOH или EtOH и ТГФ (в соотношении от 1:1 до 1:9, примерно 20 мл) и 20 мг 10%-ного палладия на угле
30 или 20 мг Ni Реней интенсивно перемешивали при 23° C в водородной атмосфере до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения. Катализатор отфильтровывали, тщательно промывали MeOH или EtOH и ТГФ (в соотношении 1:1), под вакуумом удаляли растворитель, получая указанное в заглавии
35 соединение, которое было, в общем, достаточно чистым для дальнейших превращений.

Метод б: восстановление с использованием $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Смесь нитросоединения (1,0 ммоль) и $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,0 ммоль) в 30 мл EtOH перемешивали при 70-80° C в аргоновой атмосфере до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения [ср. Tetr.Lett. 1984, 25, 839]. Добавлением насыщенного раствора
40 NaHCO_3 pH реакционной смеси доводили до 8 и экстрагировали EtOAc (2 порции по 100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . В результате удаления растворителя оставалось желтое твердое вещество, которое (при необходимости) могло быть очищено хроматографией в колонке на силикагеле.

Метод в: восстановление с использованием Zn и NH_4Cl В смесь нитросоединения (1,0 ммоль) и EtOH/ТГФ/насыщенного раствора NH_4Cl (в соотношении 1:1:1, 30 мл) добавляли
45 цинковой пыли (3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 70° C в аргоновой атмосфере до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения. Водная обработка как указано в описании метода б.

Метод г: восстановление с использованием Fe и HOAc В смесь нитросоединения (1,0 ммоль) в ТГФ/ H_2O (в соотношении 4:1, 10-50 мл) добавляли порошкообразного Fe (6,0 ммоль), а затем HOAc (10-12 капель) и смесь перемешивали при 70° C в аргоновой
50 атмосфере до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полноту превращения. Водная обработка, как указано в описании метода б.

Пример G1

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

Готовили из 2,18 г трет-бутилового эфира (4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример A1) (6,0 ммоль) восстановлением с использованием 6,77 г $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (30 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде коричнево-желтого твердого вещества (2,0 г).

MS (EI) 334 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 127-130° C.

Пример G2

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 403 мг трет-бутилового эфира (2-нитро-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример F3) (1,19 ммоль) восстановлением с использованием 1,34 г $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,96 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде оранжевого твердого вещества (237 мг).

MS (ISP) 309 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 177-178° C.

Пример G3

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-п-толилэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 640 мг трет-бутилового эфира (2-нитро-4-п-толилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример F4) (1,82 ммоль) восстановлением с использованием 2,0 г $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9,1 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде бежевого твердого вещества (569 мг).

MS (ISP) 323 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 175° C.

Пример G4

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(2-хлорфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 1,61 г трет-бутилового эфира (4-(2-хлорфенилэтинил)-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример F5) (4,3 ммоль) восстановлением с использованием 5,3 г $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (23,5 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (1,1 г).

MS (EI) 342 (M^+) и 344 [$(\text{M}+2)^+$]; $t_{\text{пл}}$: 120-122° C.

Пример G5

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример B1) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (77 мг).

MS (ISP) 315 [$(\text{M}+\text{H})^+$] и 337 [$(\text{M}+\text{Na})^+$].

Пример G6

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-тиофен-3-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-нитро-4-тиофен-3-илфенил)карбаминовой кислоты (пример B2) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (278 мг).

MS (ISP) 291 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

Пример G7

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-фуран-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-фуран-2-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример B3) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде серого порошка (212 мг).

MS (EI) 274 (M^+).

Пример G8

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-этилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-этил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример B4) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (311 мг).

MS (ISP) 313 [$(\text{M}+\text{H})^+$] и 335 [$(\text{M}+\text{Na})^+$].

Пример G9

трет-Бутиловый эфир (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 100 мг трет-бутилового эфира (3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример B5) (0,32 ммоль) каталитической гидрогенизацией с использованием Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (85 мг).

MS (ISP) 285 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 137° C.

Пример G10

трет-Бутиловый эфир (3-амино-2'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C1) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (169 мг).

MS (ISP) 315 [(M+H)⁺].

Пример G11

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-фуран-3-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-фуран-3-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример B6) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества. (744 мг).

MS (ISP) 275 [(M+H)⁺] и 297 [(M+Na)⁺]; t_{пл}: 158-161° C (с разложением).

Пример G12

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-хлордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-хлор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C2) восстановлением с Zn/NH₄Cl в соответствии с общим методом G (метод в). Получали в виде зеленого твердого вещества (162 мг).

MS (EI) 318 (M⁺).

Пример G13

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(4-хлорфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 606 мг трет-бутилового эфира(4-(4-хлорфенилэтинил)-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример F6) (1,63 ммоль) восстановлением с использованием 1,83 г SnCl₂· 2H₂O (8,1 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде бежевого твердого вещества (406 мг).

MS (ISP) 343 [(M+H)⁺] и 345 [(M+2+H)⁺]; t_{пл}: 170-173° C.

Пример G14

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-нафталин-1-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-нафталин-1-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример B7) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (226 мг).

MS (EI) 334 (M⁺).

Пример G15

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-тиазол-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 205 мг трет-бутилового эфира (2-нитро-4-тиазол-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример F7) (0,59 ммоль) восстановлением с использованием 668 мг SnCl₂· 2H₂O (2,95 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде желтого твердого вещества (108 мг).

MS (ISP) 316 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 182° C.

Пример G16

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-метилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C4) каталитической гидрогенизацией с использованием Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (125 мг).

MS (ISP) 299 [(M+H)⁺], 321 [(M+Na)⁺] и 337 [(M+K)⁺].

Пример G17

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-пиридин-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-нитро-4-пиридин-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример C5) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (339 мг).

MS (ISP) 286 [(M+H)⁺] и 308 [(M+Na)⁺].

Пример G18

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-тиофен-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-нитро-4-тиофен-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример C3) каталитической гидрогенизацией с использованием Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде бежевого порошка (151 мг).

MS (ISP) 291 [(M+H)⁺].

Пример G19

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-пиридин-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 262 мг трет-бутилового эфира (2-нитро-4-пиридин-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример F8) (0,772 ммоль) восстановлением с использованием 871 мг SnCl₂·H₂O (3,86 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (130 мг).

MS (EI) 309 (M⁺); t_{пл}: 178° C.

Пример G20

трет-Бутиловый эфир (3-амино-3'-метилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C6) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого порошка (212 мг).

MS (EI) 298 (M⁺).

Пример G21

трет-Бутиловый эфир (3-амино-3',4'-дихлордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3',4'-дихлор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C7) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (485 мг).

MS (ISP) 353 (M⁺); t_{пл}: 168-171° C.

Пример G22

трет-Бутиловый эфир (3-амино-2'-хлордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2'-хлор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C8) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (180 мг).

MS (ISP) 319 [(M+H)⁺], 341 [(M+Na)⁺] и 357 [(M+K)⁺].

Пример G23

трет-Бутиловый эфир (3-амино-2'-метилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример C9) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого порошка (281 мг).

MS (ISP) 299 [(M+H)⁺], 321 [(M+Na)⁺] и 337 [(M+K)⁺].

Пример G24

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-бензоилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 280 мг трет-бутилового эфира (4-бензоил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример D1) (0,82 ммоль) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде желтой пены (269 мг).

MS(ISP)313 [(M+H)⁺].

Пример G25

трет-Бутиловый эфир (3-амино-3'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой

кислоты (пример В8) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (165 мг).

MS(ISP)315 [(M+H)⁺].

Пример G26

5 трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-пиридин-3-илфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-нитро-4-пиридин-3-илфенил)карбаминовой кислоты (пример С 10) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде серого порошка (200 мг).

MS(ISP)286 [(M+H)⁺].

10 Пример G27

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-трифторметоксибензил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-нитро-4'-трифторметоксибензил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В9) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (371 мг).

MS (ISP) 369 [(M+H)⁺] и 391 [(M+Na)⁺].

Пример G28

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-пиридин-4-илфенил)карбаминовой кислоты.

20 Готовили из трет-бутилового эфира (2-нитро-4-пиридин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (пример С 11) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-серого порошка (305 мг).

MS (ISP) 286 [(M+H)⁺].

Пример G29

25 трет-Бутиловый эфир 4-(3-амино-4-трет-бутоксикарбониламинофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты.

Готовили из 256 мг трет-бутилового эфира 4-(4-трет-бутоксикарбониламино-3-нитрофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (пример Е1) (0,61 ммоль) восстановлением с использованием Zn/NH₄Cl в соответствии с общим методом G (метод в). Получали в виде оранжевой пены (75 мг).

30 MS (EI) 389 (M⁺).

Пример G30

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты

35 Готовили из 768 мг трет-бутилового эфира [4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты (пример Е3) (1,82 ммоль) восстановлением с Zn/NH₄Cl в соответствии с общим методом G (метод в). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (678 мг).

MS (ISP) 392 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 176-177° С.

40 Пример G31

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 160 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G30) (0,409 ммоль) каталитической

45 гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде не совсем белого твердого вещества (136 мг).

MS (ISP) 302 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 120-124° С (с разложением).

Пример G32

трет-Бутиловый эфир (3''-амино-[1,1';4',1'']терфенил-4''-ил)карбаминовой кислоты.

50 Готовили из 160 мг трет-бутилового эфира (3''-нитро-[1,1';4',1'']терфенил-4''-ил)карбаминовой кислоты (пример С 12) (0,409 ммоль) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде бежевого твердого вещества (175 мг).

MS (ISP) 361 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 206-207° С.

Пример G33

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 10,0 г трет-бутилового эфира [4-(4-фторфенилэтинил)-2-нитрофенил]

5 карбаминовой кислоты (пример F9) (28,1 ммоль) восстановлением с использованием 31,7 г SnCl₂ · H₂O (140,5 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде желтого твердого вещества (7,08 г).

MS (ISP) 327 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 180° С.

Пример G34

10 трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(2-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 713 мг трет-бутилового эфира [4-(2-фторфенилэтинил)-2-нитрофенил] карбаминовой кислоты (пример F10) (2 ммоль) восстановлением с использованием 2,26 г SnCl₂ · H₂O (10 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде

15 оранжевого твердого вещества (757 мг).

MS (ISP) 327 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 137-139° С.

Пример G35

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(2,4-дифторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

20 Готовили из 750 мг трет-бутилового эфира [4-(2,4-дифторфенилэтинил)-2-нитрофенил] карбаминовой кислоты (пример F11) (2 ммоль) восстановлением с использованием 2,26 г SnCl₂ · 2H₂O (10 ммоль) в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде коричневого твердого вещества (688 мг).

MS (ISP) 345 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 113-116° С.

25 Пример G36

трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(4-трифторметоксифенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 1,09 г трет-бутилового эфира [2-нитро-4-(4-трифторметоксифенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример F12) (2,58 ммоль) восстановлением с использованием 2,91 г SnCl₂ · 2H₂O (12,9 ммоль) в соответствии с

30 общим методом G (метод б). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (690 мг).

MS (ISP) 393 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 167-169° С.

Пример G37

35 трет-Бутиловый эфир (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2'-фтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 10) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде желтого твердого вещества (1,31 г).

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 100-103° С.

40 Пример G38

трет-Бутиловый эфир (3-амино-3'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3'-фтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В11) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде коричневого твердого вещества (3,40 г).

45 MS (ISP) 303 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 125-128° С.

Пример G39

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой

50 кислоты (пример В 12) каталитической гидрогенизацией с никелем Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (3,40 г).

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺].

Пример G40

трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-цианодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-циано-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример С 13) восстановлением с использованием $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде желтого твердого вещества (360 мг).

5 MS (ISP) 310 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 195° С (с разложением).

Пример G41

трет-Бутиловый эфир (3-амино-3'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

10 Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-2'-метил-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 13) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (1,51 г).

MS (ISP) 317 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 143° С.

Пример G42

15 трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-фтор-2'-метоксиметоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-2'-метоксиметокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 14) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-пурпурной пены (577 мг).

20 MS (ISP) 363 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Пример G43

трет-Бутиловый эфир (3-амино-2',4'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

25 Готовили из трет-бутилового эфира (2',4'-дифтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 15) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (1,77 г).

MS (ISP) 321 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 120° С (с разложением).

Пример G44

трет-Бутиловый эфир (3-амино-2'-фтор-6'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

30 Готовили из трет-бутилового эфира (2'-фтор-6'-метокси-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 16) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-пурпурной пены (577 мг).

MS (ISP) 333 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 165-167° С.

35 Пример G45

трет-Бутиловый эфир(3-амино-2',5'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2',5'-дифтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 17) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтой смолы (2,18 г).

40 MS(ISN)319 $[(\text{M}-\text{H})^-]$.

Пример G46

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-бензофуран-2-илфенил)карбаминовой кислоты.

45 Готовили из трет-бутилового эфира (4-бензофуран-2-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример В 18) восстановлением с $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде оранжевого твердого вещества (579 мг).

MS (ISN) 323 $[(\text{M}-\text{H})^-]$; $t_{\text{пл}}$: 165° С.

Пример G47

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-изопропилфенил)карбаминовой кислоты.

50 Готовили из трет-бутилового эфира (4-изопропил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А2) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (12,59 г).

MS (ISP) 251 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 100-101° С.

Пример G48

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-циклопропилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (4-циклопропил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (пример А3) восстановлением с использованием $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соответствии с общим методом G (метод б). Получали в виде темного твердого вещества (1,96 г).

MS(ISP)249 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Пример G49

трет-Бутиловый эфир (3-амино-2',3'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 3,14 г трет-бутилового эфира (2',3'-дифтор-3-нитродифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример В 19) (8,96 ммоль) каталитической гидрогенизацией с Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде зеленого твердого вещества (2,91 г).

MS (ISP) 321 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 78° C.

Общий метод H (схема синтеза F)

Метод а) Получение этил- или трет-бутил-3-арил-3-оксопропионатов

Этил- или трет-бутил-3-арил-3-оксопропионаты получали из арилхлорангидридов кислот и калиевой соли этил- или трет-бутилмалоната [CAS-No. 6148-64-7 и 75486-33-8] с Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN при температуре от 0° C до 23° C в соответствии с изложенным в Synthesis 1993, 290. Когда в этой реакции использовали свободную арилкарбоновую кислоту, перед реакцией с малонатной солью ее активировали обработкой этилхлорформиадом и Et_3N в ТГФ/ CH_3CN при 0° C.

Метод б) Получение трет-бутил 3-арил-3-оксопропионатов

По другому варианту трет-бутил-3-арил-3-оксопропионаты готовили из метил- или этиларилэфиров обработкой трет-бутилацетатом лития [получен обработкой трет-бутилацетата диизопропиламидом лития в ТГФ при -78° C] в присутствии трет-бутоксидом лития в соответствии с изложенным в Synthesis 1985, 45. Если после обработки продукт содержал остаточный исходный материал, его, следовательно, можно было устранять селективным омылением LiOH в ТТФ/MeOH/ H_2O при 23° C.

Метод в) Получение 3-арил-3-оксопропионовых кислот

3-арил-3-оксопропионовые кислоты готовили из арилхлорангидридов кислот и бис(триметилсилил)малонатов с Et_3N и LiBr в CH_3CN при 0° C в соответствии с изложенным в Synth.Comm. 1985, 15, 1039 (метод в1) или с $n\text{-BuLi}$ в диэтиловом эфире при температуре от -60 до 0° C в соответствии с изложенным в Synthesis 1979, 787 (метод в2).

Пример H1

Этиловый эфир 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропионовой кислоты.

Готовили из 3-[1,2,4]триазол-4-илбензойной кислоты [получена реакцией 3-аминобензойной кислоты с гидразингидратом и триэтилортоформиадом в уксусной кислоте при 120° C] путем активации этилхлорформиадом/ Et_3N и реакцией с этилмалонатной калиевой солью с Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN в соответствии с общим методом H (метод а). Получали в виде белого твердого вещества (5,74 г).

MS (EI) 259 (M^+).

Пример H2

Этиловый эфир 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты.

Готовили из 3-[1,2,3]триазол-1-илбензойной кислоты [получена кипячением с обратным холодильником метил-3-азидобензоата [CAS-No. 93066-93-4] в триметилсилилацетиле с последующим омылением водным NaOH при кипячении с обратным холодильником в EtOH] путем активации этилхлорформиадом/ Et_3N и реакцией с этилмалонатной калиевой солью, Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN в соответствии с общим методом H (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (2,22 г).

MS (EI) 259 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 72-74° C.

Пример H3

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

Готовили из метил-3-цианобензоата [CAS-No. 13531-48-1] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде маслянистого светло-коричневого полутвердого вещества.

MS (EI) 245 (M^+).

5 Пример H4

трет-Бутиловый эфир 3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксopропионовой кислоты.

Готовили из метил-3-(1H-имидазол-1-ил)бензоата [получали из 3-(1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (J.Med.Chem. 1987, 30, 1342; CAS-No. [108035-47-8] кипячением с обратным холодильником в концентрированной $H_2SO_4/MeOH$] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде

10 оранжево-коричневого масла

MS (ISP) 287 [$(M+H)^+$].

Пример H5

трет-Бутиловый эфир 3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксopропионовой кислоты.

15 Готовили из гидрохлорида 2-имидазол-1-илизоникотиноилхлорида [получен реакцией трет-бутил-2-хлоризоникотиноата с имидазолом и NaH в ДМФ при 80° С, обработкой муравьиной кислотой при 50° С и реакцией с тионилхлоридом в толуоле при 100° С] и трет-бутилмалонатной калиевой соли с Et_3N и $MgCl_2$ в CH_3CN в соответствии с общим методом Н (метод а). Получали в виде коричневого твердого вещества (10,8 г).

20 MS (EI) 287 (M^+); $t_{пл}$: 80° С (с разложением).

Пример H6

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

Готовили из метил-3-[1,2,4]триазол-1-илбензоата [CAS-No. 167626-27-9] обработкой

25 трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде оранжевой жидкости (2,41 г).

MS (EI) 287 (M^+).

Пример H7

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксopропионовой кислоты.

30 Готовили из метил-3-(4-метилимидазол-1-ил)бензоата [соответствующая кислота получена из 3-изотиоцианатбензойной кислоты и диметилацетата 2-аминопропиональдегида в соответствии с изложенным в J.Med.Chem. 1987, 30, 1342 с последующим кипячением с обратным холодильником в концентрированной $H_2SO_4/MeOH$] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом И (метод б).

35 Получали в виде желто-коричневого масла (10,69 г).

MS (EI) 300 (M^+).

Пример H8

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксopропионовой кислоты.

40 Готовили из этил-3-(2-метилимидазол-1-ил)бензоата [получен реакцией этил-3-аминобензоата с гидрохлоридом этилацетимидата в EtOH при 0° С, прямой обработкой диэтилацеталем аминацетальдегида в EtOH при 23° С с последующими добавлением концентрированной H_2SO_4 и кипячением с обратным холодильником] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде коричневого масла (9,66 г)

45 MS (ISN) 299 [$(M-H)^+$].

Пример H9

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксopропионовой кислоты.

50 Готовили из этил-3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)бензоата [получен реакцией этил-3-аминобензоата с гидрохлоридом этилацетимидата в EtOH при 0° С прямой обработкой диметилацеталем 2-аминопропиональдегида в EtOH при 23° С с последующими добавлением концентрированной H_2SO_4 и кипячением с обратным холодильником] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б).

Получали в виде желто-коричневого масла (6,00 г).

MS (ISN) 313 [(M-H)⁺].

Пример H10

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

5 Готовили из этилового эфира 2-цианоизоникотиновой кислоты [CAS-No. 58481-14-4] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом H (метод б). Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (7,70 г).

MS (ISN) 245 [(M-H)⁺].

Пример H11

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

Готовили из метил-3-[1,2,4]триазол-4-илбензоата [получен реакцией 3-аминобензойной кислоты с гидразингидратом и триэтилортоформиатом в уксусной кислоте при 120° C с последующей этерификацией концентрированной H₂SO₄ при кипячении с обратным холодильником в MeOH] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом H (метод б). Получали в виде светло-желтой смолы (870 мг).

MS (ISN) 286 [(M-H)⁺].

Пример H12

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(2-метоксиметилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты.

20 Готовили из этил-3-(2-метоксиметилсульфанилимидазол-1-ил)бензоата [получен этерификацией 3-(2-метоксиметилсульфанилимидазол-1-ил)бензойной кислоты [CAS-No. 108035-46-7] концентрированной H₂SO₄ в EtOH с последующей обработкой хлорметилметиловым эфиром и NaN в ТГФ/ДМФ] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом H (метод б). Получали в виде оранжевого масла (1,82 г).

25 MS (EI) 362 (M⁺).

Пример H13

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(2-метилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты.

30 Готовили из этил-3-(2-метилсульфанилимидазол-1-ил)бензоата [получен этерификацией 3-(2-метоксиметилсульфанилимидазол-1-ил)бензойной кислоты [CAS-No. 108035-46-7] концентрированной H₂SO₄ в EtOH с последующей обработкой метилиодидом и NaN в ТГФ/ДМФ] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом H (метод б). Получали в виде светло-коричневого масла (4,41 г).

35 MS (ISP) 333 [(M+H)⁺].

Пример H14

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

40 Готовили из этил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)бензоата [получен реакцией этил-3-этинилбензоата [CAS-No. 178742-95-5] со смесью NCS, ацетальдоксима, Et₃N и каталитически эффективного количества пиридина в CHCl₃ при 50° C в соответствии с изложенным в Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом H (метод б). Получали в виде желтого твердого вещества (2,54 г).

MS (ISP) 302 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 50-56° C.

45 Пример H15

Этиловый эфир 3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропионовой кислоты.

Готовили из 3-тетразол-1-илбензойной кислоты [CAS-No. 204196-80-5] путем активации этилхлорформиатом/Et₃N и реакцией с этилмалонатной калиевой солью, Et₃N и MgCl₂ в CH₃CN в соответствии с общим методом H (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (211 мг).

MS (EI) 260 (M⁺).

Пример H16

Этиловый эфир 3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты.

Готовили из 3-хлор-2-тиофенкарбонилхлорида [CAS-No. 86427-02-3] реакцией с этилмалонатной калиевой солью, Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN в соответствии с общим методом Н (метод а). Получали в виде коричневого масла (6,84 г).

MS (EI) 232 (M^+) и 234 [$(\text{M}+2)^+$].

5 Пример Н17

трет-Бутиловый эфир 3-(5-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты.

Готовили из этил-5-циано-2-тиофенкарбоксилата [CAS-No. 67808-35-9] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде желтого твердого вещества (6,66 г).

10 MS (EI) 251 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 78° С.

Пример Н18

Этиловый эфир 3-(5-циано-2-фторфенил)-3-оксопропионовой кислоты.

Готовили из 5-циано-2-фторбензоилхлорида [получали из соответствующей кислоты [CAS-No. 146328-87-2] обработкой SOCl_2 и каталитически эффективным количеством ДМФ в толуоле при 80° С] реакцией с этилмалонатной калиевой солью, Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN в соответствии с общим методом Н (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (3,85 г).

MS (EI) 235 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 55-60° С.

20 Пример Н19

трет-Бутиловый эфир 3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты.

Готовили из этил-2-имидазол-1-илтиазол-4-карбоксилата [CAS-No. 256420-32-3] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде оранжевого масла (12,0 г).

25 Пример Н20

трет-Бутиловый эфир 3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропионовой кислоты.

Готовили из этил-2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-карбоксилата [получали из этил-2-амино-4-тиазолакарбоксилата (CAS-No. [256420-32-3]) осуществлением следующей последовательности синтезов: 1) NaNH , 2-изотиоцианат-1,1-диметоксипропан, ДМФ, 23° С; 2) водная H_2SO_4 , кипячение с обратным холодильником; 3) EtOH , концентрированная H_2SO_4 , 23° С; 4) 30%-ная H_2O_2 , HOAc , 23° С] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде коричневого масла (8,73 г).

35 MS (EI) 307 (M^+).

Пример Н21

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты.

Готовили из этил-3-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)бензоата [CAS-No. 168422-44-4] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом Н (метод б). Получали в виде светло-желтой жидкости (1,26 г).

MS (ISP) 301,3 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

Общий метод J (схема синтеза F)

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

45 Метод а)

6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-оны готовили из 3-арил-3-оксопропионовой кислоты и каталитически эффективного количества концентрированной H_2SO_4 или трифторуксусной кислоты (ТФК) в изопропенилацетате при 23° С в соответствии с изложенным в Chem.Pharm.Bull. 1983, 31, 1896. Конечные продукты очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/ EtOAc .

50 Метод б)

6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-оны готовили из трет-бутил-3-арил-3-оксопропионатов обработкой трифторуксусным ангидридом (ТФКА) в смеси ТФК и ацетона

при 23° С в соответствии с изложенным в Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2253. Конечные продукты при необходимости очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/EtOAc.

Пример J1

5 2,2-диметил-6-тиофен-2-ил[1,3]диоксин-4-он.

3-оксо-3-тиофен-2-илпропионовую кислоту получали из 5,3 мл тиофен-2-карбонилхлорида (50 ммоль) и 25,6 мл бис(триметилсилил)малоната (100 ммоль) с 62,5 мл n-BuLi (1,6 М в гексане) в диэтиловом эфире при температуре от -60° С до 0° С в соответствии с общим методом Н (метод в2). Сырой материал (7,88 г) превращали в
10 указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и ТФК в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде желтого твердого вещества (4,09 г).

MS (EI) 210 (M⁺); t_{пл}: 42° С (с разложением).

Пример J2

15 6-(3-хлортиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-он.

3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропионовую кислоту получали из 7,82 г 3-хлортиофен-2-карбонилхлорида (43,2 ммоль) и 11,6 мл бис(триметилсилил)малоната (45,4 ммоль) с 12,65 мл Et₃N (90,7 ммоль) и 3,53 г LiBr (47,5 ммоль) в CH₃CN при 0° С в соответствии с
20 общим методом Н (метод в1). Сырой материал (5,69 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H₂SO₄ в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде оранжевого твердого вещества (2,3 г).

MS (EI) 244 (M⁺) и 246 [(M+2)⁺]; t_{пл}: 88-89° С (с разложением).

Пример J3

25 6-(3-цианотиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-он.

3-(3-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропионовую кислоту готовили из 24,33 г 3-цианотиофен-2-карбонилхлорида (140,6 ммоль) и 38,0 мл бис(триметилсилил)малоната (147,7 ммоль) с 41 мл Et₃N (295,4 ммоль) и 13,5 г LiBr (154,7 ммоль) в CH₃CN при 0° С в соответствии с
30 общим методом Н (метод в1). Сырой материал (24,8 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H₂SO₄ в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде оранжевого твердого вещества (5,6 г).

MS (EI) 235 (M⁺); t_{пл}: 116-120° С (с разложением).

35 Пример J4

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

3-(3-цианофенил)-3-оксопропионовую кислоту готовили из 828 мг 3-цианобензоилхлорида (5 ммоль) и 2,56 мл бис(триметилсилил)малоната (10 ммоль) с 6,25 мл n-BuLi (1,6 М в гексане) в диэтиловом эфире при температуре от -60° С до 0° С в
40 соответствии с общим методом Н (метод в2). Сырой материал (1,04 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и ТФК в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (0,8 г).

MS (EI) 229 (M⁺); t_{пл}: 138° С (с разложением).

45 Пример J5

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

3-оксо-3-(3-трифторметилфенил)пропионовую кислоту готовили из 10 мл 3-трифторметилбензоилхлорида (67,6 ммоль) и 18,2 мл бис(триметилсилил)малоната (71 ммоль) с 20 мл Et₃N (142 ммоль) и 6,46 г LiBr (74,4 ммоль) в CH₃CN при 0° С в
50 соответствии с общим методом Н (метод в1). Сырой материал (7,0 г из полученных 15,4 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H₂SO₄ в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (5,3 г).

MS (EI) 272 (M^+); $t_{пл}$: 77-78° C (с разложением).

Пример J6

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

3-(3-хлорфенил)-3-оксопропионовую кислоту готовили из 11 мл 3-хлорбензоилхлорида (85,7 ммоль) и 23,0 мл бис(триметилсилил)малоната (90,0 ммоль) с 25 мл Et_3N (180 ммоль) и 8,19 г LiBr (94,3 ммоль) в CH_3CN при 0° C в соответствии с общим методом H (метод в1). Сырой материал (17,1 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H_2SO_4 в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде желто-коричневого твердого вещества (8,0 г).

MS (EI) 238 (M^+) и 240 [$(M+2)^+$]; $t_{пл}$: 87-88° C (с разложением).

Пример J7

6-(3-иодфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-он. 3-(3-иодфенил)-3-оксопропионовую кислоту готовили из 21,0 г 3-иодбензоилхлорида (78,8 ммоль) и 21,0 мл бис(триметилсилил)малоната (82,8 ммоль) с 23 мл Et_3N (165,5 ммоль) и 7,54 г LiBr (86,7 ммоль) в CH_3CN при 0° C в соответствии с общим методом H (метод в1). Сырой материал (21,9 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H_2SO_4 в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде желтого твердого вещества (9,6 г).

MS (EI) 330 (M^+); $t_{пл}$: 79-80° C (с разложением).

Пример J8

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

3-оксо-3-(3-трифторметоксифенил)пропионовую кислоту готовили из 3-трифторметоксибензоилхлорида и бис(триметилсилил)малоната с Et_3N и LiBr в CH_3CN при 0° C в соответствии с общим методом H (метод в1). Сырой материал превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H_2SO_4 в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде оранжевого твердого вещества (2,27 г).

MS (EI) 288 (M^+); $t_{пл}$: 49-54° C (с разложением).

Пример J9

2,2-диметил-6-пиридин-4-ил[1,3]диоксин-4-он.

Готовили из 3-оксо-3-пиридин-4-илпропионовой кислоты [получали из 4-ацетилпиридина, метилкарбоната магния и CO_2 в ДМФ при 120° C в соответствии с изложенным в Journal of Antibiotics 1978, 31, 1245] обработкой ацетоном, ТФК и ТФКА в соответствии с общим методом J (метод б). Получали в виде белого твердого вещества (1,3 г).

MS (EI) 205 (M^+).

Пример J10

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

3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропионовую кислоту готовили из гидрохлорида 3-(1H-имидазол-1-ил)бензоилхлорида [получен обработкой 3-(1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS-No. [108035-47-8]) $SOCl_2$] и бис(триметилсилил)малоната с Et_3N и LiBr в CH_3CN при 0° C в соответствии с общим методом H (метод в1). Сырой материал превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H_2SO_4 в соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде оранжевого полутвердого вещества (617 г).

MS (EI) 270 (M^+).

Пример J11

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

3-(3-метоксифенил)-3-оксопропионовую кислоту готовили из 10,3 г 3-метоксибензоилхлорида (60,4 ммоль) и 16,2 мл бис(триметилсилил)малоната (63,4 ммоль) с 17,7 мл Et_3N (127 ммоль) и 5,77 г LiBr (66,4 ммоль) в CH_3CN при 0° C в соответствии с общим методом H (метод в1). Сырой материал (6,38 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием в изопропенилацетате и концентрированной H_2SO_4 в

соответствии с общим методом J (метод а). Получали в виде желтого масла (640 мг).

MS (ISP) 235 $[(M+H)^+]$ и 252 $[(M+NH_4)^+]$.

Пример J12

2,2-диметил-6-(3-нитрофенил)-[1,3]диоксин-4-он. трет-Бутиловый эфир 3-(3-
5 нитрофенил)-3-оксопропионовой кислоты готовили из 2,71 г 3-нитробензоилхлорида (14,6
ммоль) и 6,0 г трет-бутилмалонатной калиевой соли (30,0 ммоль) с 4,5 мл Et_3N (32,2
ммоль) и 3,48 г $MgCl_2$ (36,52 ммоль) в CH_3CN в соответствии с общим методом H (метод а).
Сырой материал (3,88 г) превращали в указанное в заглавии соединение перемешиванием
10 в ТФК/ацетоне с ТФКА в соответствии с общим методом J (метод б). Получали в виде
желтого твердого вещества (2,76 г).

MS (EI) 249 (M^+); $t_{пл}$: 110-117° C.

Пример J13

2,2-диметил-6-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-[1,3]диоксин-4-он.
трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты
15 готовили из метилового эфира 3-[1,2,4]триазол-1-илбензойной кислоты [CAS-No. 167626-
27-9] обработкой трет-бутилацетатом лития в соответствии с общим методом H (метод б).
Получали из продукта примера H6 перемешиванием в ТФК/ацетоне с ТФКА в соответствии
с общим методом J (метод б). Получали в виде желтого твердого вещества (539 мг).

MS (EI) 271 (M^+).

20 Пример J14

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

Готовили из трет-бутилового эфира 3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксопропионовой
кислоты (пример H5) перемешиванием в ТФК/ацетоне с ТФКА в соответствии с общим
методом J (метод б). Получали в виде коричневого твердого вещества (10,8 г).

25 MS (EI) 271 (M^+); $t_{пл}$: 151° C (с разложением).

Пример J15

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

Готовили из трет-бутилового эфира 3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-
30 оксопропионовой кислоты (пример H8) перемешиванием в ТФК/ацетоне с ТФКА в
соответствии с общим методом J (метод б). Получали в виде бежевого твердого вещества
(2,13 г).

MS (EI) 284 (M^+); $t_{пл}$: 122° C.

Пример J16

35 4-(2,2-диметил-6-оксо-6H-[1,3]диоксин-4-ил)пиридин-2-карбонитрил.

Готовили из трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты
(пример H10) перемешиванием в ТФК/ацетоне с ТФКА в соответствии с общим методом J
(метод б). Получали в виде коричневого твердого вещества (3,30 г).

MS (EI) 230 (M^+); $t_{пл}$: 132° C (с разложением).

40 Общий метод K (схема синтеза B)

Получение трет-бутиловых эфиров {2-[3-арил-3-оксопропиониламино]-4-арилфенил}
карбаминовой кислоты реакцией трет-бутиловых эфиров (2-амино-4-
арилфенил)карбаминовой кислоты с этил- или трет-бутил-3-арил-3-оксопропионатами или
6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-онами, а также 3-арил-N-(2-нитро-4-арилфенил)-3-
45 оксопропионамидов реакцией 2-нитро-4-арилфениламинов с 6-арил-2,2-диметил[1,3]
диоксин-4-онами.

Смесь трет-бутилового эфира (2-амино-4-арилфенил)карбаминовой кислоты или 2-
нитро-4-арилфениламина (1,0 ммоль) и этил- или трет-бутил-3-арил-3-оксопропионата,
или 6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (от 0,8 до 1,5 ммоль) кипятили с обратным
50 холодильником в 4-8 мл толуола до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не
указывали на полноту расхода меньшего компонента. Раствору давали остыть до 23° C,
после чего продукт в общем кристаллизовался (в случаях, когда кристаллизация не
проявлялась, ее инициировали добавлением гексана или всю реакционную смесь

подвергали прямой хроматографии). Твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром или смесями диэтилового эфира/гексана и сушили под вакуумом, получая трет-бутиловые эфиры {2-[3-арил-3-оксопропиониламино]-4-арилфенил} карбаминовой кислоты или 3-арил-N-(2-нитро-4-арилфенил)-3-оксопропионамиды, которые

использовали непосредственно на последующей стадии или (при необходимости) очищали перекристаллизацией или хроматографией в колонке на силикагеле.

Пример K1

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-иодфенил} карбаминовой кислоты.

Готовили из 900 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-иодфенил)карбаминовой кислоты (пример G1) (2,7 ммоль) и 880 мг этилового эфира 3-(3-цианопенил)-3-оксопропионовой кислоты (4,1 ммоль) в соответствии с общим методом K. Получали в виде желтого твердого вещества (1,2 г).

MS (ISP) 506 [(M+H)⁺] и 528 [(M+Na)⁺]; t_{пл}: 182-183° C.

Пример K2

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил} карбаминовой кислоты.

Готовили из 214 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) (0,7 ммоль) и 250 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксип-4-ил)бензонитрила (пример J4) (1,1 ммоль) в соответствии с общим методом K. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (260 мг).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺], 497 [(M+NH₄)⁺] и 502 [(M+Na)⁺]; t_{пл}: 168-170° C (с разложением).

Пример K3

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4'-метоксидифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G5) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом K. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (207 мг).

MS (ISP) 486 [(M+H)⁺], 508 [(M+Na)⁺] и 524 [(M+K)⁺]

Пример K4

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-тиофен-3-илфенил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-тиофен-3-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G6) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом K. Получали в виде коричневого твердого вещества (104 мг) и использовали на следующей стадии в сыром виде (пример 7).

Пример K5

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-фуран-2-илфенил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фуран-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G7) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом K. Получали в виде бежевого порошка (271 мг).

MS (ISP) 446 [(M+H)⁺], 468 [(M+Na)⁺] и 484 [(M+K)⁺].

Пример K6

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из 250 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (0,88 ммоль) и 243 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (1,06 ммоль) в соответствии с общим методом K. Получали в виде белого твердого вещества (324 мг).

MS (ISP) 456 [(M+H)⁺]; $t_{пл}$: 168° C (с разложением).

Пример K7

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-иодфенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил} карбаминовой кислоты.

5 Готовили из 1,0 г трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) (3,24 ммоль) и 1,78 г 6-(3-иодфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J7) (3,57 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (1,9 г).

MS (ISP) 581 [(M+H)⁺] и 603 [(M+Na)⁺]; $t_{пл}$: 193-195° C (с разложением)

10 Пример K8

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-азидофенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили 569 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (2 ммоль) и 700 мг этилового эфира 3-(3-азидофенил)-3-оксопропионовой
15 кислоты [3 ммоль; получали из 3-азидобензоилхлорида (Bioorg.Chem. 1986, 134) с использованием метода, описанного в Synthesis, 1993, 290, метод А; MS (EI) 233 (M⁺)] в соответствии с общим методом К. Выделяли в виде оранжевого твердого вещества (367 мг).

20 MS (ISP) 472 [(M+H)⁺] и 494 [(M+Na)⁺]

Пример K8a

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-2',3'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 160 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2',3'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G49) (0,5 ммоль) и 115 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом
25 К. Получали в виде белого твердого вещества (53 мг).

MS (ISP) 492 [(M+H)⁺]; $t_{пл}$: 118° C.

Пример K9

30 трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-фуран-3-илфенил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фуран-3-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G11) и этилового эфира 3-(3-цианофенил)-3-оксопропионовой кислоты (Pol.J. Chem. 1978, 25) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого твердого
35 вещества (460 мг).

MS (ISP) 446 [(M+H)⁺], 463 [(M+NH₄)⁺] и 468 [(M+Na)⁺]

Пример K10

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

40 Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-нафталин-1-илфенил)-карбаминовой кислоты (пример G14) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (92 мг) и использовали в сыром виде на следующей стадии (пример 20).

Пример K11

45 трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-тиазол-2-илэтинилфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 89 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-тиазол-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G11) (0,28 ммоль) и 74 мг этилового эфира 3-(3-цианофенил)-3-оксопропионовой кислоты {Pol.J.Chem. 1978, 25) (0,34 ммоль) в
50 соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (129 мг).

MS (ISP) 487 [(M+H)⁺]; $t_{пл}$: 131° C.

Пример K 12

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-4-пиридин-2-илфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиридин-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G17) и 6-(3-хлортиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J2) в соответствии с общим методом К. Получали в виде коричневого аморфного твердого вещества (145 мг).

MS (ISP) 472 [(M+H)⁺] и 494 [(M+Na)⁺].

Пример K13

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

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиридин-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G17) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (90 мг).

MS (ISP) 457 [(M+H)⁺] и 479 [(M+Na)⁺].

Пример K14

трет-Бутиловый эфир [3-(3-оксо-3-тиофен-3-илпропиониламино)дифенил-4-ил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 144 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (0,51 ммоль) и 151 мг этилового эфира 3-оксо-3-тиофен-3-илпропионовой кислоты (FR 7191887) (0,76 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтой пены (181 мг).

MS (ISN) 435 [(M+H)⁺].

Пример K15

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-3'-метилдифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-3'-метилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G20) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде вязкого оранжевого масла (290 мг).

MS (ISP) 470 [(M+H)⁺], 492 [(M+Na)⁺] и 508 [(M+K)⁺].

Пример K 16

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-метилдифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-метилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G23) и 6-(3-хлортиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J2) в соответствии с общим методом К. Получали в виде вязкого коричневого масла (154 мг).

MS (ISP) 485 [(M+H)⁺], 507 [(M+Na)⁺] и 523 [(M+K)⁺].

Пример K17

трет-Бутиловый эфир {4-бензоил-2-[3-(3-хлорфенил)-3-оксопропиониламино] фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 205 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-бензоилфенил)карбаминовой кислоты (пример G24) (0,66 ммоль) и 174 мг 6-(3-хлорфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J6) (0,73 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде коричневой пены (232 мг).

MS (ISP) 493 [(M+H)⁺].

Пример K 18

трет-Бутиловый эфир {4-бензоил-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино] фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 375 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-бензоилфенил)карбаминовой кислоты (пример G24) (1,20 ммоль) и 313 мг этилового эфира 3-(3-цианофенил)-3-оксопропионовой кислоты {Pol.J.Chem. 1978, 25) (1,44 ммоль) в соответствии с общим

методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг).

MS (ISP) 484 [(M+H)⁺], 501 [(M+NH₄)⁺] и 506 [(M+Na)⁺]; t_{пл}: 168° С (с разложением).

Пример К 19

трет-Бутиловый эфир [4-бензоил-2-(3-оксо-3-тиофен-2-илпропиониламино)фенил] карбаминовой кислоты.

Готовили из 259 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-бензоилфенил)карбаминовой кислоты (пример G24) (0,5 ммоль) и 135 мг 2,2-диметил-6-тиофен-2-ил[1,3]диоксин-4-она (пример Л) (0,55 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг).

MS (ISP) 465 [(M+H)⁺].

Пример К20

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из 100 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (0,35 ммоль) и 95 мг 6-(3-хлортиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J2) (0,39 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде белого твердого вещества (127 мг).

MS (ISP) 471 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 165° С.

Пример К21

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-3'-метоксидифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-3'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G25) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде бежевого твердого вещества (238 мг).

MS (ISP) 486 [(M+H)⁺], 508 [(M+Na)⁺] и 524 [(M+K)⁺].

Пример К22

трет-Бутиловый эфир [5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(3-оксо-3-тиофен-2-илпропиониламино)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 200 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G31) (0,664 ммоль) и 140 мг 2,2-диметил-6-тиофен-2-ил[1,3]диоксин-4-она (пример J1) (0,665 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде бежевого твердого вещества (235 мг).

MS (ISP) 454 [(M+H)⁺]

Пример К23

трет-Бутиловый эфир {4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-[3-оксо-3-(3-трифторметилфенил)пропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 203 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G30) (0,52 ммоль) и 150 мг 2,2-диметил-6-(3-трифторметилфенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J5) (0,55 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (213 мг).

MS (ISP) 606 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 190° С (с разложением).

Пример К24

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4'-трифторметоксидифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-трифторметоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G27) и этилового эфира 3-(3-цианофенил)-3-оксопропионовой кислоты (Pol.J.Chem,1978, 25) в соответствии с общим методом К.

Получали в виде коричневого полутвердого вещества (94 мг).

MS (ISP) 540 [(M+H)⁺], 557 [(M+NH₄)⁺] и 562 [(M+Na)⁺].

Пример К25

трет-Бутиловый эфир 4-{4-трет-бутоксикарбониламино-3-[3-(3-цианофенил)-3-

оксопропиониламино]фенил}-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты.

Готовили из 544 мг трет-бутилового эфира 4-(3-амино-4-трет-бутоксикарбониламинофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (пример G29) (1,4 ммоль) и 336 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (1,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого твердого вещества (722 мг).

MS (ISP) 561 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 75-79° С (с разложением).

Пример K26

трет-Бутиловый эфир {4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 216 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G30) (0,55 ммоль) и 142 мг 6-(3-хлортиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J2) (0,58 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде бежевого твердого вещества (172 мг).

MS (ISP) 578 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 158-159° С (с разложением).

Пример K27

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

Готовили из 154 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) (0,5 ммоль) и 135 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого масла (179 мг).

MS (ISN) 519 [(M-H)⁻].

Пример K28

трет-Бутиловый эфир {4-бензофуран-2-ил-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 324 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-бензофуран-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G46) (1,0 ммоль) и 252 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (1,1 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (299 мг).

MS (ISP) 496 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 115° С.

Пример K29

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-[1,1';4',1'']терфенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 159 мг трет-бутилового эфира (3''-амино[1,1';4',1'']терфенил-4''-ил)карбаминовой кислоты (пример G32) (0,44 ммоль) и 111 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,49 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (156 мг).

MS (ISN) 530 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 214-216° С.

Пример K30

трет-Бутиловый эфир [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(4-трифторметоксифенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 196 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-трифторметоксифенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G36) (0,5 ммоль) и 126 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,55 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (175 мг).

MS (ISP) 564 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 152-154° С.

Пример K31

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-нитрофенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 1,1 г трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой

кислоты (пример G2) (4,0 ммоль) и 1,23 г 2,2-диметил-6-(3-нитрофенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J12) (4,4 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (989 мг).

MS (ISN) 498 [(M-H)⁺]; $t_{пл}$: 177-179° С.

5 Пример K32

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила

10 (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (257 мг).

MS (ISP) 474 [(M+H)⁺]; $t_{пл}$: 177-179° С.

Пример K33

15 трет-Бутиловый эфир {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино] фенил} карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил] карбаминовой кислоты (пример G33) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого масла (207 мг).

20 MS (ISN) 537 [(M-H)⁺].

Пример K34

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

25 Готовили из 142 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (0,5 ммоль) и 170 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (0,63 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтой пены (248 мг).

MS (ISN) 495 [(M-H)⁺].

30 Пример K35

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропионил-амино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого

35 вещества (489 мг).

MS (ISN) 513 [(M-H)⁺].

Пример K36 трет-Бутиловый эфир (3-амино-4'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

40 Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G5) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтой жидкости (195 мг).

Пример K37

трет-Бутиловый эфир {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]фенил} карбаминовой кислоты. Готовили из трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G33) и 2,2-диметил-6-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J13) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (230 мг). $t_{пл}$: 131-139° С.

Пример K38

50 трет-Бутиловый эфир {4-(2-фторфенилэтинил)-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 245 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(2-фторфенилэтинил)фенил] карбаминовой кислоты (пример G34) (0,75 ммоль) и 300 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-

диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (1,1 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желто-коричневой пены (211 мг).

MS (ISN) 537 [(M-H)⁺].

Пример K39

5 трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и 2,2-диметил-6-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J13) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевой пены (233

10 мг).

Пример K40

трет-Бутиловый эфир {4'-циано-3-[3-(3-цианодифенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-цианодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G40) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-красного

15 твердого вещества (185 мг).

Пример K41

20 трет-Бутиловый эфир {4'-циано-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-цианодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G40) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (228

мг).

25 Пример K42

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-(3-нитрофенил)-3-оксопропиониламино]-дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и 2,2-диметил-6-(3-нитрофенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J12) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества

30 (1,01 г).

Пример K43

трет-Бутиловый эфир {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

35 Готовили из трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G33) и 6-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J14) в соответствии с общим методом К. Получали в виде коричневого твердого вещества (284 мг).

MS (ISP) 540 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 169° С.

40 Пример K44

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и 6-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J14) в соответствии с общим методом К. Получали в виде коричневого твердого

45 вещества (361 мг). MS (ISP) 516 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 124° С (с разложением).

Пример K45

50 трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде коричневого твердого вещества (352 мг).

MS (ISP) 515 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 50-58° С.

Пример K46

трет-Бутиловый эфир {4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

5 Готовили из 196 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G30) (0,5 ммоль) и 229 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (0,85 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (209 мг).

MS (ISN) 602 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 79-83° С.

10 Пример K47

трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

15 Готовили из 362 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (1,2 ммоль) и 300 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H7) (1,0 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (392 мг).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 124° С.

Пример K48

20 трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) и 6-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J14) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого твердого вещества (103 мг).

25 MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

Пример K49

трет-Бутиловый эфир (4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты

30 Готовили из 392 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G33) (1,2 ммоль) и 300 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H7) (1,0 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (407 мг).

MS (ISP) 553 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 166° С.

35 Пример K50

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-2'-метилдифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

40 Готовили из 158 мг трет-бутилового эфира (3-амино-3'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G41) (0,5 ммоль) и 186 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (0,69 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого масла (168 мг).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺].

Пример K51

45 трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-2'-метоксиметоксидифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 181 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтор-2'-метоксиметоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G42) (0,5 ммоль) и 135 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (221 мг).

50 MS (ISN) 573 [(M-H)⁺].

Пример K52

трет-Бутиловый эфир (2'-фтор-3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 362 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,2 ммоль) и 300 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H8) (1,0 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (312 мг).

5 MS (ISP) 529 [(M+H)⁺].

Пример K53

трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-3-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

10 Готовили из 362 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (1,2 ммоль) и 300 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H8) (1,0 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (302 мг).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺].

Пример K54

15 трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 302 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (1,0 ммоль) и 250 мг 6-(3-цианотиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J3) (1,06 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в

20 виде светло-желтого твердого вещества (251 мг).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 156-157° С.

Пример K55

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

25 Готовили из 302 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,0 ммоль) и 280 мг 6-(3-цианотиофен-2-ил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J3) (1,19 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (446 мг).

30 MS (ISP) 480 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 63-66° С.

Пример K56

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой

35 кислоты (пример G39) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H15) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (159 мг).

MS (ISN) 515 [(M-H)⁺].

Пример K57

40 трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтой пены (239

45 мг).

MS (ISP) 474 [(M+H)⁺].

Пример K58

трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

50 Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H15) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-красного твердого вещества (129 мг).

MS (ISP) 517 [(M+H)⁺].

Пример K59

трет-Бутиловый эфир (3-[3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

5 Готовили из 227 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (0,75 ммоль) и 157 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H9) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (127 мг).

MS (ISP) 543 [(M+H)⁺].

10 Пример K60

трет-Бутиловый эфир (2-[3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 231 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) (0,75 ммоль) и 157 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H9) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (140 мг). MS (ISP) 549 [(M+H)⁺].

Пример K61

20 трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 360 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (1,2 ммоль) и 350 мг этилового эфира 3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H16) (1,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде беложелтого твердого вещества (353 мг).

25 MS (ISP) 489 [(M+H)⁺] и 491 [(M+2+H)⁺]; t_{пл}: 168-169° С.

Пример K62

трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-(3-нитрофенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

30 Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) и 2,2-диметил-6-(3-нитрофенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J12) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (113 мг).

MS (ISN) 492 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 167° С.

Пример K63

35 трет-Бутиловый эфир {3-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде красного твердого вещества (118 мг).

40 Пример K64

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде белого твердого вещества (151 мг). t_{пл}: 190° С (с разложением).

Пример K65

50 трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-3'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-3'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G38) (0,5 ммоль) и 175 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,76 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в

виде оранжевого твердого вещества (141 мг).

MS (ISP) 474 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 148-150° С.

Пример K66

трет-Бутиловый эфир {3'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-3'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G38) (0,5 ммоль) и 135 мг 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого твердого вещества (150 мг).

MS (ISP) 515 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 70-83° С.

Пример K67

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде белого твердого вещества (174 мг). t_{пл}: 189° С (с разложением).

Пример K68

трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил} карбаминовой кислоты.

Готовили из 302 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,0 ммоль) и 345 мг трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропионовой кислоты (пример H11) (1,2 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (207 мг).

MS(ISP)516 [(M+H)⁺].

Пример K69

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(5-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 302 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,0 ммоль) и 276 мг трет-бутилового эфира 3-(5-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H17) (1,1 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (451 мг).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 201° С.

Пример K70

трет-Бутиловый эфир (3-{3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 333 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,1 ммоль) и 314 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H9) (1,0 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (374 мг).

MS (ISP) 543 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 145° С.

Пример K71

трет-Бутиловый эфир (2'-фтор-3-[3-[3-(2-метоксиметилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 303 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,0 ммоль) и 512 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(2-метоксиметилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H 12) (1,41 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (552 мг).

MS (ISN) 589 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 83-86° С.

Пример K72

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(5-циано-2-фторфенил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 302 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (1,0 ммоль) и 362 мг этилового эфира 3-(5-циано-2-фторфенил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H18) (1,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желто-коричневого твердого вещества (352 мг).

MS (ISP) 492 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 170° С.

Пример K73

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-2',4'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2',4'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G43) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (207 мг).

MS (ISN) 491 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 160-161° С.

Пример K74

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4-изопропилфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-изопропилфенил)карбаминовой кислоты (пример G47) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (183 мг).

MS (ISN) 421 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 163-165° С.

Пример K75

трет-Бутиловый эфир (2'-фтор-3-{3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (0,5 ммоль) и 154 мг трет-бутилового эфира 3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H20) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (157 мг).

MS (ISN) 534 [(M-H)⁺].

Пример K76

трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-3-{3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (0,5 ммоль) и 154 мг трет-бутилового эфира 3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H20) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (225 мг).

MS (ISN) 534 [(M-H)⁺].

Пример K77

трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 152 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (0,5 ммоль) и 200 мг этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H2) (0,77 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого масла (191 мг).

MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

Пример K78

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-циклопропилфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циклопропилфенил)карбаминовой кислоты (пример G48) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила

(пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (92 мг).

MS (EI)419 (M^+).

Пример K79

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

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циклопропилфенил)карбаминовой кислоты (пример G48) и 4-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)пиридин-2-карбонитрила (пример J16) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (148 мг).

MS (ISP)421 [$(M+H)^+$].

Пример K80

15 трет-Бутиловый эфир {4-циклопропил-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циклопропилфенил)карбаминовой кислоты (пример G48) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J10) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (79 мг).

MS(ISP)461 [$(M+H)^+$].

20 Пример K81

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 152 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (0,5 ммоль) и 200 мг этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H2) (0,77 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого масла (107 мг).

MS(ISP)516 [$(M+H)^+$].

Пример K82

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

Готовили из 163 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G33) (0,5 ммоль) и 181 мг этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H2) (0,7 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого масла (107 мг).

35 MS (ISP) 540 [$(M+H)^+$].

Пример K83

трет-Бутиловый эфир {4'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (0,5 ммоль) и 235 мг трет-бутилового эфира 3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H1 9) (0,8 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого масла (162 мг).

MS (ISP) 522 [$(M+H)^+$].

45 Пример K84

трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) (0,5 ммоль) и 190 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H14) (0,63 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (86 мг).

MS (ISP) 530 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 100-101° С.

Пример K85

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-2',4'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2',4'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G43) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6H-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого масла (95 мг).

MS (ISP) 492 [(M+H)⁺].

Пример K86

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-изопропилфенил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-изопропилфенил)карбаминовой кислоты (пример G47) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6H-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-красного твердого вещества (100 мг).

MS (ISP) 422 [(M+H)⁺]; $t_{пл}$: 179-180° С.

Пример K87

трет-Бутиловый эфир (4'-фтор-3-{3-[3-(2-метилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) и трет-бутилового эфира 3-[3-(2-метилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H13) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого масла (181 мг).

MS (ISP) 561 [(M+H)⁺].

Пример K88

трет-Бутиловый эфир (4-изопропил-2-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}фенил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-изопропилфенил)карбаминовой кислоты (пример G47) и 2,2-диметил-6-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-[1,3]диоксин-4-она (пример J15) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого масла (186 мг).

MS (ISP) 477 [(M+H)⁺].

Пример K89

трет-Бутиловый эфир (2',4'-дифтор-3-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2',4'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G43) и 2,2-диметил-6-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-[1,3]диоксин-4-она (пример J15) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого масла (145 мг).

MS (ISP) 547 [(M+H)⁺].

Пример K90

трет-Бутиловый эфир {2',4'-дифтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2',4'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G43) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H2) в соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого масла (164 мг).

MS (ISP) 534 [(M+H)⁺].

Пример K91

трет-Бутиловый эфир {2'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (0,5 ммоль) и 235 мг трет-бутилового эфира 3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (пример H19) (0,8 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде белого твердого вещества (98 мг).

MS (ISP) 522 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 115-130° С.

Пример K92

трет-Бутиловый эфир {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-2',5'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

5 Готовили из 160 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2',5'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G45) (0,5 ммоль) и 115 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде аморфного белого вещества (110 мг).

MS (ISN)490 [(M-H)⁺].

10 Пример K.93

трет-Бутиловый эфир {2',5'-дифтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

15 Готовили из 160 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2',5'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G45) (0,5 ммоль) и 130 мг этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H2) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде аморфного не совсем белого вещества (129 мг).

MS (ISN) 532 [(M-H)⁺].

Пример K94

20 трет-Бутиловый эфир (2'-фтор-3-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты.

Готовили из 151 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G37) (0,5 ммоль) и 190 мг трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H14) (0,63 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде белого твердого вещества (213 мг).

25 MS (ISN) 528 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 158-160° С.

Пример K95

трет-Бутиловый эфир {2',3'-дифтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты.

30 Готовили из 160 мг трет-бутилового эфира (3-амино-2',3'-дифтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G49) (0,5 ммоль) и 130 мг этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H2) (0,5 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого аморфного вещества (166 мг).

MS (ISP) 534 [(M+H)⁺].

35 Пример K96

трет-Бутиловый эфир [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(2,4-дифторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

40 Готовили из 172 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(2,4-дифторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G35) (0,5 ммоль) и 126 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,55 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде оранжевого масла (198 мг).

MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

Пример K97

45 трет-Бутиловый эфир [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(2-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 163 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(2-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G34) (0,5 ммоль) и 126 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,55 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде коричневого твердого вещества (143 мг).

50 MS (ISN) 496 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 216-217° С.

Пример K98

трет-Бутиловый эфир [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты.

Готовили из 245 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил] карбаминовой кислоты (пример G33) (0,75 ммоль) и 190 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3] диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,825 ммоль) в соответствии с общим методом К. Получали в виде желтого масла (318 мг).

5 MS (ISN) 496 [(M-H)⁺].

Общий метод М (схема синтеза В)

Получение 4,8-диарил-1,3-дигидробензо[[b]][1,4]дiazепин-2-онов, 4-арил-8-ароил-1,3-дигидробензо[[b]][1,4]diazепин-2-онов или 4-арил-8-арилэтинил-1,3-дигидробензо[[b]][1,4]diazепин-2-онов

10 Суспензию трет-бутилового эфира {2-[3-арил-3-оксопропиониламино]-4-арилфенил} карбаминовой кислоты или трет-бутилового эфира {2-[3-арил-3-оксопропиониламино]-4-арилэтинилфенил} карбаминовой кислоты (1,0 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ [при необходимости можно было добавлять от 5 до 25 ммоль анизола или 1,3-диметоксибензола] при 0° С обрабатывали 0,5-5,0 мл ТФК и перемешивание продолжали при 23° С до тех пор, пока
15 данные тонкослойной хроматографии не указывали на полный расход исходного материала. Под вакуумом растворитель удаляли, остаток обрабатывали небольшим количеством диэтилового эфира, после чего он кристаллизовался. Это твердое вещество перемешивали с насыщенным раствором NaHCO₃, отфильтровывали, промывали H₂O и диэтиловым эфиром или смесями диэтилового эфира/гексана и сушили, получая указанное
20 в заглавии соединение, которое при необходимости можно было очищать кристаллизацией из ТГФ/CH₂Cl₂/диэтилового эфира/гексана.

Пример 1

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

25 Готовили из 1,15 г трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-иодфенил} карбаминовой кислоты (пример K1) (2,3 ммоль) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (880 мг).

MS (EI) 387 (M⁺); t_{пл}: 198-200° С (с разложением).

Пример 2

30 3-(4-оксо-7-фенилэтинил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрил

Готовили из 230 мг трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил} карбаминовой кислоты (пример K2) (0,48 ммоль) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (135 мг).

35 MS (EI) 361 (M⁺); t_{пл}: 245° С (с разложением).

Пример 3

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

Готовили из 161 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-п-толилэтинилфенил) карбаминовой кислоты (пример G3) (0,5 ммоль) и 183 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,6 ммоль) в
40 соответствии с общим методом К. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (228 мг). У этого соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (86 мг).

45 MS (EI) 375 (M⁺); t_{пл}: 236-239° С (с разложением).

Пример 4

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

Готовили из 172 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(2-хлорфенилэтинил)фенил] карбаминовой кислоты (пример G4) (0,5 ммоль) и 230 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3] диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,75 ммоль, 75%-ной чистоты) в соответствии с
50 общим методом К. Получали в виде желтого твердого вещества (321 мг). У этого соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого

вещества (148 мг).

MS (EI) 395 (M^+) и 397 [$(M+2)^+$]; $t_{пл}$: 239-240° С (с разложением).

Пример 5

4-(3-хлорфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[[b]][1,4]дiazепин-2-он

5 Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) и 6-(3-хлорфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J6) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде оранжевого твердого вещества (155 мг).

10 MS (EI): 370 (M^+).

Пример 6

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

15 Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианфенил)-3-оксопропиониламино]-4'-метоксифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K3) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (122 мг).

MS (ISP) 368 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 236-237° С (с разложением).

Пример 7

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

20 Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианфенил)-3-оксопропиониламино]-4-тиофен-3-илфенил}карбаминовой кислоты (пример K4) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого твердого вещества (54 мг).

MS (EI) 343 (M^+); $t_{пл}$: 238-243° С (с разложением).

Пример 8

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

25 Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианфенил)-3-оксопропиониламино]-4-фуран-2-илфенил}карбаминовой кислоты (пример K5) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде коричневого порошка (73 мг).

MS (EI) 327 (M^+); $t_{пл}$: 205-210° С (с разложением).

Пример 9

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

30 Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-этилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G8) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную

35 группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого твердого вещества (67 мг).

MS (EI) 365 (M^+); $t_{пл}$: 225-229° С (с разложением).

Пример 10

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

40 Готовили из 268 мг трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K6) (0,59 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде белого твердого вещества (188 мг).

MS (EI) 337 (M^+); $t_{пл}$: 238-240° С (с разложением).

Пример 11

4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[[b]][1,4]diazепин-2-он

45 Готовили из 871 мг трет-бутилового эфира {2-[3-(3-иодфенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил}карбаминовой кислоты (пример K7) (1,5 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (542 мг).

50 MS (EI) 462 (M^+); $t_{пл}$: 227-229° С (с разложением).

Пример 12

8-фенилэтинил-4-пиридин-4-ил-1,3-дигидробензо[[b]][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой

кислоты (пример G2) и 2,2-диметил-6-пиридин-4-ил[1,3]диоксин-4-она (пример J9) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде коричневого твердого вещества (50 мг).

5 MS (EI) 337 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 198-200° С (с разложением).

Пример 13

3-[7-(2-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил
Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой

10 кислоты (пример G10) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-зеленого порошка (30 мг).

MS (EI) 367 (M^+).

Пример 14

15 3-(7-фуран-3-ил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрил
Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-фуран-3-илфенил}карбаминовой кислоты (пример K9) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (73 мг).

MS (EI) 327 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 228-233° С (с разложением).

20 Пример 15

3-[7-(4-хлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил
Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-хлордифенил-4-ил)карбаминовой
кислоты (пример G12) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила
25 (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого порошка (79 мг).

MS (EI) 371 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 244-250° С (с разложением).

Пример 16

30 3-[7-(4-хлорфенилэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил
Готовили из 187 мг трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-хлорфенилэтинил)фенил]
карбаминовой кислоты (пример G13) (0,5 ммоль) и 184 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]
диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,6 ммоль) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения (234 мг) удаляли защитную группу и его подвергали
35 циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (93 мг).

MS (EI) 395 (M^+) и 397 [$(\text{M}+2)^+$]; $t_{\text{пл}}$: 237-240° С (с разложением).

Пример 17

8-фенил-4-тиофен-2-ил-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2-он

40 Готовили из 69 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (0,243 ммоль) и 54 мг 2,2-диметил-6-тиофен-2-ил[1,3]диоксин-4-она (пример J1) (0,257 ммоль) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде коричневого твердого вещества (46 мг).

45 MS (ISP) 319 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

Пример 18

8-фенилэтинил-4-(3-трифторметилфенил)-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой
кислоты (пример G2) и 2,2-диметил-6-(3-трифторметоксифенил)-[1,3]диоксин-4-она
50 (пример J8) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (157 мг).

MS (EI) 404 (M^+).

Пример 19

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

Готовили из 284 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (1,0 ммоль) и 358 мг 6-(3-хлорфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (пример J6) (1,2 ммоль) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения (339 мг) удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (188 мг).

MS (EI) 346 (M^+) и 348 [$(\text{M}+2)^+$]; $t_{\text{пл}}$: 208° С (с разложением).

Пример 20

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-нафталин-1-илфенил}карбаминовой кислоты (пример K10) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (41 мг).

MS (ISP) 388 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 240-245° С (с разложением).

Пример 21

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

Готовили из 119 мг трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-тиазол-2-илэтини́лфенил}карбаминовой кислоты (пример K11) (0,24 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (36 мг).

MS (EI) 368 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 230° С (с разложением).

Пример 22

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

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-метилдифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G16) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде белого твердого вещества (76 мг).

MS (ISP) 352 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 242-245° С (с разложением).

Пример 23

4-(3-хлортиофен-2-ил)-8-пиридин-2-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-4-пиридин-2-илфенил}карбаминовой кислоты (пример K12) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого порошка (51 мг).

MS (EI) 353 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 220-225° С (с разложением).

Пример 24

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

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-тиофен-2-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G18) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (108 мг).

MS (EI) 343 (M^+); $t_{\text{пл}}$: >250° С (с разложением).

Пример 25

8-иод-4-тиофен-2-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-иодфенил)карбаминовой кислоты (пример G1) и 2,2-диметил-6-тиофен-2-ил[1,3]диоксин-4-она (пример J1) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (30 мг).

MS (EI) 368 (M^+); $t_{\text{пл}}$: >260° С.

Пример 26

3-(4-оксо-7-пиридин-2-илэтинил-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил

Готовили из 124 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиридин-2-илэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G19) (0,4 ммоль) и 147 мг 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) (0,48 ммоль) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения (199 мг) удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (124 мг).

MS (EI) 362 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 229-231° С (с разложением).

Пример 27

4-(3-метоксифенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) и 2,2-диметил-6-(3-метоксифенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J11) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (131 мг).

MS (EI) 366 (M^+).

Пример 28

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-пиридин-2-илфенил}карбаминовой кислоты (пример K13) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде коричневого порошка (29 мг).

MS (EI) 338 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 243-244° С (с разложением).

Пример 29

8-фенил-4-тиофен-3-ил-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2-он

Готовили из 110 мг трет-бутилового эфира [3-(3-оксо-3-тиофен-3-илпропиониламино)дифенил-4-ил]карбаминовой кислоты (пример K14) (0,25 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (53 мг).

MS (EI) 318 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 233° С (с разложением).

Пример 30

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-3'-метилдифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K 15) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (145 мг).

MS (ISP) 352 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 248-251° С (с разложением).

Пример 31

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

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-3',4'-дихлордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G21) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (150 мг).

MS (EI) 405 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 252-255° С (с разложением).

Пример 32

8-фенил-4-(3-трифторметилфенил)-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2-он

Готовили из 284 мг трет-бутилового эфира (3-аминодифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G9) (1,0 ммоль) и 408 мг 2,2-диметил-6-(3-трифторметилфенил)-[1,3]диоксин-4-она (пример J5) (1,2 ммоль) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения (392 мг) удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (238 мг).

MS (EI) 380 (M^+); $t_{пл}$: 210° С (с разложением).

Пример 33

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

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-хлордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G22) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде белого порошка (43 мг).

MS (ISP) 372 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 240-244° С (с разложением).

Пример 34

4-(3-хлортиофен-2-ил)-8-о-толил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-метилдифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K16) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (60 мг).

MS (ISP) 366 (M^+) и 368 [$(M+2)^+$]; $t_{пл}$: 247-248° С (с разложением).

Пример 35

8-бензоил-4-(3-хлорфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 193 мг трет-бутилового эфира {4-бензоил-2-[3-(3-хлорфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K-17) (0,39 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (93 мг).

MS (EI) 374 (M^+) и 376 [$(M+2)^+$]; $t_{пл}$: 199-202° С (с разложением).

Пример 36

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

Готовили из 263 мг трет-бутилового эфира {4-бензоил-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K-18) (0,54 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде оранжевого твердого вещества (77 мг).

MS (EI) 365 (M^+); $t_{пл}$: 207° С (с разложением).

Пример 37

8-бензоил-4-тиофен-2-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 54 мг трет-бутилового эфира [4-бензоил-2-(3-оксо-3-тиофен-2-илпропиониламино)фенил]карбаминовой кислоты (пример K 19) (0,12 ммоль) обработкой с ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (8 мг).

MS (EI) 346 (M^+).

Пример 38

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

Готовили из 100 мг трет-бутилового эфира {3-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K20) (0,21 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (93 мг).

MS (EI) 352 (M^+) и 354 [$(M+2)^+$]; $t_{пл}$: 228° С (с разложением).

Пример 39

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-3'-метоксидифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K21) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (118 мг).

MS (ISP) 368 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 240-243° С (с разложением).

Пример 40

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

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиридин-3-илфенил)карбаминовой

кислоты (пример G26) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого порошка (161 мг).

5 MS (EI) 338 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 210-214° С (с разложением).

Пример 41

8-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-тиофен-2-ил-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]дiazепин-2-он

10 Готовили из 127 мг трет-бутилового эфира [5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(3-оксо-3-тиофен-2-илпропиониламино)фенил]карбаминовой кислоты (пример K22) (0,28 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (57 мг).

MS (ISP) 336 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: >250° С.

Пример 42

15 8-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,3-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2-он

Готовили из 198 мг трет-бутилового эфира {4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-[3-оксо-3-(3-трифторметилфенил)пропиониламино] фенил} карбаминовой кислоты (пример K23) (0,33 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (49 мг). MS (ISP) 488 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 195° С (с разложением).

20 Пример 43

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

25 Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4'-трифторметоксифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K24) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого порошка (23 мг).

MS (EI) 421 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 237-24° С (с разложением).

Пример 44

30 3-(4-оксо-7-пиридин-4-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрил

Готовили из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиридин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (пример G28) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_3 в соответствии с общим методом М. Получали в виде красно-коричневого твердого вещества (25 мг).

35 MS (EI) 338 (M^+); $t_{\text{пл}}$: >200° С (с разложением).

Пример 45

3-[7-(1-бензолсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил

40 Готовили из 56 мг 3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрила [получен из 690 мг трет-бутилового эфира 4-{4-трет-бутоксикарбониламино-3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]фенил}-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (пример K25) (1,23 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Выделяли в виде коричневого твердого вещества (309 мг)] (0,164 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (0,164 ммоль) в 2 мл ТГФ при 23° С.

45 Получали в виде коричневого твердого вещества (40 мг).

MS (ISP) 483 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 92-95° С (с разложением).

Пример 46

50 3-[7-(1-метансульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил

Готовили из 60 мг 3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[*b*][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрила [получен из 690 мг трет-бутилового эфира 4-{4-трет-бутоксикарбониламино-3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]фенил}-3,6-дигидро-2Н-

пиридин-1-карбоновой кислоты (пример K25) (1,23 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Выделяли в виде коричневого твердого вещества (309 мг) (0,175 ммоль), 0,014 мл метансульфонилхлорида (0,175 ммоль) и 0,025 мл Et_3N (0,175 ммоль) в 3 мл ТГФ при 23° С. Получали в виде оранжевого твердого вещества (35 мг).

5 MS (ISP) 421 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 211-213° С (с разложением).

Пример 47

3-[7-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил

10 Готовили из 54 мг 3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрила [получен из 690 мг трет-бутилового эфира 4-{4-трет-бутоксикарбониламино-3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]фенил}-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (пример K25) (1,23 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Выделяли в виде коричневого твердого вещества (309 мг) (0,158 ммоль) и 0,017 мл Ac_2O (0,173 ммоль) в 3 мл ТГФ при 23° С. Получали в виде

15 оранжевого твердого вещества (65 мг).

MS (EI) 384 (M^+) ; $t_{\text{пл}}$: 220-222° С (с разложением).

Пример 48

8-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-4-(3-хлортиофен-2-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

20 Готовили из 172 мг трет-бутилового эфира {4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K26) (0,3 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (38 мг).

25 MS (ISP) 460 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 213-215° С (с разложением).

Пример 49

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

30 Готовили из 290 мг 3-(7-иод-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрила (пример 1) (0,75 ммоль) и 350 мг 4-метоксифенилацетилена (1,57 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (172 мг).

MS (EI) 391 (M^+) ; $t_{\text{пл}}$: 234-235° С (с разложением).

Пример 50

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

Готовили из 185 мг 3-(7-иод-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрила (пример 50) (0,48 ммоль) и 78 мг 2-этинилтиофена (0,72 ммоль) [получен из 2-тиофенкарбонсальдегида в соответствии с изложенным в J.Org.Chem. 1982, 47, 2201-2204] в соответствии с общим методом F. Получали в виде светло-желтого

40 твердого вещества (146 мг).

MS (EI) 367 (M^+) ; $t_{\text{пл}}$: 235-238° С (с разложением).

Пример 51

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

45 Готовили из 35 мг трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-2',3'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K8) (0,07 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде серого твердого вещества (23 мг).

MS (ISP) 374 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 240° С.

Пример 52

50 4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Готовили из 170 мг трет-бутилового эфира {2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил}карбаминовой кислоты (пример K27) (0,33 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде

коричневого твердого вещества (64 мг).

MS (EI) 402 (M^+); $t_{пл}$: 193-196° С.

Пример 53

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

5 Готовили из 255 мг трет-бутилового эфира {4-бензофуран-2-ил-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример К28) (0,51 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (260 мг).

MS (EI) 377 (M^+); $t_{пл}$: >250° С.

10 Пример 54

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

Готовили из 135 мг трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-[1,1';4',1'']терфенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример К29) (0,25 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого

15 твердого вещества (100 мг). MS (EI) 413 (M^+); $t_{пл}$: 251-253° С.

Пример 55

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

20 Готовили из 170 мг трет-бутилового эфира [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(4-трифторметоксифенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример К30) (0,3 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого твердого вещества (112 мг).

MS (EI) 445 (M^+); $t_{пл}$: 239-241° С.

25 Пример 56

4-(3-нитрофенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 970 мг трет-бутилового эфира {2-[3-(3-нитрофенил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил}карбаминовой кислоты (пример К31) (1,94 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого

30 вещества (631 мг). MS (EI) 381 (M^+); $t_{пл}$: 228-229° С.

Пример 57

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

35 Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример К32) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде оранжевого твердого вещества (141 мг).

MS (EI) 355 (M^+).

Пример 58

40 8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример К33) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого твердого

45 вещества (89 мг). MS (EI) 420 (M^+); $t_{пл}$: 216-218° С.

Пример 59

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

50 Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример К34) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (125 мг).

MS (EI) 378 (M^+); $t_{пл}$: 201-205° С.

Пример 60

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K35) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде оранжевого твердого вещества (261 мг).

MS (EI) 396 (M^+).

Пример 61

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

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K36) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг).

MS (EI) 408 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 207-208° C.

Пример 62

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K37) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (156 мг).

MS (EI) 421 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 217-218° C.

Пример 63

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4-(2-фторфенилэтинил)-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K38) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (99 мг).

MS (EI) 420 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 201-203° C.

Пример 64

8-(4-фторфенил)-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он
Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K39) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (115 мг).

MS (EI) 397 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 241-245° C.

Пример 65

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-циано-3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K40) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (102 мг).

MS (EI) 362 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 240° C (с разложением).

Пример 66

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-циано-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K41) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (128 мг).

MS (EI) 403 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 209-213° C (с разложением).

Пример 67

8-(4-фторфенил)-4-(3-нитрофенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-(3-нитрофенил)-3-оксopропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K42) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (719 мг).

MS (ISP) 376 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 220-226° С (с разложением).

Пример 68

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксopропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K43) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (189 мг).

MS (ISP) 422 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 206° С (с разложением).

Пример 69

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксopропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K43) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (209 мг).

MS (ISP) 398 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 213° С (с разложением).

Пример 70

4-(3-аминофенил)-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 8-(4-фторфенил)-4-(3-нитрофенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 67) каталитической гидрогенизацией с Ni Ренея в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (16 мг).

MS (ISP) 346 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 210-217° С (с разложением).

Пример 71

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксopропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K45) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (176 мг).

MS (ISP) 397 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 179-182° С.

Пример 72

N-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}ацетамид

Готовили из 4-(3-аминофенил)-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 70) обработкой Ac_2O в HOAc при 80° С. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (9 мг).

MS (EI) 387 (M⁺).

Пример 73

N-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}метансульфонамид

Готовили из 4-(3-аминофенил)-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 70) обработкой метансульфонилхлоридом и Et_3N в ТГФ при 23° С. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (24 мг).

MS (ISP) 424 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 232-235° С.

Пример 74

8-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {4-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксoproпиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример K46) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (75 мг).

5 MS (ISP) 486 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $t_{\text{пл}}$: 225-231° С.

Пример 75

4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

10 Готовили из 8-(6-бензилоксипиридин-3-ил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (пример 74) каталитической гидрогенизацией с Ni Реня в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (17 мг).

MS (ISP) 396 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Пример 76

15 8-(4-фторфенил)-4-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

20 Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-3-{3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксoproпиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K47) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (196 мг).

MS (EI) 410 (M^+) ; $t_{\text{пл}}$: 215° С.

Пример 77

8-(2-фторфенил)-4-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

25 Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-3-оксoproпиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K48) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (32 мг).

30 MS (EI) 397 (M^+) .

Пример 78

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

35 Готовили из трет-бутилового эфира (4-(4-фторфенилэтинил)-2-{3-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксoproпиониламино}фенил)карбаминовой кислоты (пример K49) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (122 мг).

MS (EI) 434 (M^+) ; $t_{\text{пл}}$: 210° С.

Пример 79

40 8-(4-фтор-2-метилфенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

45 Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксoproпиониламино]-2'-метилдифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K50) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого твердого вещества (82 мг).

MS (EI) 410 (M^+) ; $t_{\text{пл}}$: 170-172° С.

Пример 80

8-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

50 Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксoproпиониламино]-2'-метоксиметоксидифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K51) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (13 мг).

MS (ISP) 413 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 220° C.

Пример 81

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

Готовили из трет-бутилового эфира (2'-фтор-3-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксopропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K52) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (174 мг).

MS (ISP) 411 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 187° C.

Пример 82

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

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-3-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксopропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K53) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (178 мг).

MS (ISP) 411 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 227° C.

Пример 83

2-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиофен-3-карбонитрил

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианотиофен-2-ил)-3-оксopропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K54) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде оранжевого твердого вещества (209 мг).

MS (EI) 361 (M⁺); t_{пл}: 239-240° C.

Пример 84

2-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиофен-3-карбонитрил

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианотиофен-2-ил)-3-оксopропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K55) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (258 мг).

MS (EI) 361 (M⁺); t_{пл}: 238-240° C.

Пример 85

8-(4-фторфенил)-4-(3-тетразол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K56) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (54 мг).

MS (EI) 398 (M⁺).

Пример 86

3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил
Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксopропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K57) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (128 мг).

MS (EI) 355 (M⁺).

Пример 87

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-тетразол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира [2-амино-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример G33) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропионовой кислоты (пример H15) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации

обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде бежевого порошка (5,5 мг).

MS (EI) 422 (M^+).

Пример 88

5 8-(2-фторфенил)-4-(3-тетразол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-тетразол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K58) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (31 мг).

10 MS (EI) 398 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 179-180° С.

Пример 89

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

15 Готовили из трет-бутилового эфира (3-[3-(3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K59) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (54 мг).

MS (EI) 424 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 188° С.

Пример 90

20 4-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира (2-{3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример K60) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (57 мг).

MS (EI) 430 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 134° С (с разложением).

Пример 91

4-(3-хлортиофен-2-ил)-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

30 Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-хлортиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K61) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (232 мг).

MS (EI) 370 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 255-256° С.

Пример 92

35 3-[7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил

Готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-2'-фтор-6'-метоксидифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G44) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (пример J4) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде белого твердого вещества (47 мг).

MS (EI) 385 (M^+).

Пример 93

45 8-(2-фторфенил)-4-(3-нитрофенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-(3-нитрофенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K62) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (62 мг).

50 MS (EI) 375 (M^+).

Пример 94

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K63) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде оранжевого твердого вещества (23 мг).

MS (EI) 356 (M^+).

5 Пример 95

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K64) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде зеленого твердого вещества (40 мг).

10 MS (EI) 356 (M^+).

MS (EI) 356 (M^+).

Пример 96

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-3'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K65) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (57 мг).

15 MS (EI) 355 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 232-235° С.

MS (EI) 355 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 232-235° С.

Пример 97

8-(3-фторфенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-Дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

20 Готовили из трет-бутилового эфира {3'-фтор-3-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K66) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (69 мг).

MS (EI) 396 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 200-201° С.

25 MS (EI) 396 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 200-201° С.

Пример 98

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4-фенилэтинилфенил}карбаминовой кислоты (пример K67) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (10 мг).

30 MS (EI) 362 (M^+).

MS (EI) 362 (M^+).

Пример 99

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

35 Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил} карбаминовой кислоты (пример K68) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 ; в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (79 мг).

MS (EI) 397 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 198° С.

40 MS (EI) 397 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 198° С.

Пример 100

5-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]тиофен-2-карбонитрил

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(5-цианотиофен-2-ил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил} карбаминовой кислоты (пример K69) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (263 мг).

45 MS (EI) 361 (M^+); $t_{\text{пл}}$: >250° С.

MS (EI) 361 (M^+); $t_{\text{пл}}$: >250° С.

Пример 101

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

50 Готовили из трет-бутилового эфира (3-[3-[3-(2,4-диметилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K70) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (92 мг).

MS (EI) 424 (M^+); $t_{пл}$: 92° С.

Пример 102

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

5 Готовили из трет-бутилового эфира (2'-фтор-3-{3-[3-(2-метоксиметил-сульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K71) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг).

MS (EI) 472 (M^+); $t_{пл}$: 189-190° С.

10 Пример 103

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(5-циано-2-фторфенил)-3-оксопропиониламино]-2'-фтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K72) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (92 мг).

MS (EI) 373 (M^+); $t_{пл}$: 239° С.

Пример 104

20 4-[7-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]пиридин-2-карбонитрил

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-2',4'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K73) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (24 мг).

25 MS (ISP) 375 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 250-253° С.

Пример 105

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

30 Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4-изопропилфенил}карбаминовой кислоты (пример K74) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (33 мг).

MS (ISP) 305 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 173-178° С.

Пример 106

35 8-(2-фторфенил)-4-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира (2'-фтор-3-{3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K75) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (75 мг).

40 MS (ISP) 418 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 229° С.

Пример 107

8-(4-фторфенил)-4-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

45 Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-3-{3-[2-(4-метилимидазол-1-ил)тиазол-4-ил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K76) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (101 мг).

MS (ISP) 418 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 229° С.

Пример 108

50 3-(4-оксо-7-фенетил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрил

Готовили из 3-(4-оксо-7-фенилэтинил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрила (пример 2) каталитической гидрогенизацией с использованием Pd/C в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого

вещества (156 мг).

MS (EI) 365 (M^+); $t_{пл}$: 212-214° С.

Пример 109

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

5 Готовили из 3-(4-оксо-7-фенилэтинил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрила (пример 2) каталитической гидрогенизацией с катализатором Линдлара в присутствии 10 экв. циклогексена в соответствии с общим методом G (метод а). Получали в виде светло-желтого твердого вещества (159 мг).

MS (EI) 363 (M^+); $t_{пл}$: 185-188° С.

10 Пример 110

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример К.77) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого

15 твердого вещества (100 мг).

MS (EI) 397 (M^+); $t_{пл}$: 209-212° С.

Пример 111

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

20 Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-циклопропилфенил}карбаминовой кислоты (пример К78) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (44 мг).

MS (ISP) 302 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 204-209° С.

25 Пример 112

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-4-циклопропилфенил}карбаминовой кислоты (пример К79) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества

30 (88 мг).

MS (ISP) 303 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 227-230° С.

Пример 113

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

35 Готовили из трет-бутилового эфира {4-циклопропил-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример К80) обработкой ТФК в CH_3Cl_3 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (41 мг).

MS (ISP) 303 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 198-200° С.

40 Пример 114

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример К81) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого

45 твердого вещества (29 мг).

MS (EI) 397 (M^+); $t_{пл}$: 218-220° С.

Пример 115

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]

50 diaзепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {4-(4-фторфенилэтинил)-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (пример К82) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (53 мг).

MS (EI) 421 (M^+); $t_{пл}$: 246-248° С.

Пример 116

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

Готовили из трет-бутилового эфира {4'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K83) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (64 мг).

MS (ISP) 404 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 214° С.

Пример 117

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

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-3-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K84) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (33 мг).

MS (EI) 411 (M^+); $t_{пл}$: >250° С.

Пример 118

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

Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-2',4'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K85) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (37 мг).

MS (ISP) 374 [$(M+H)^+$].

Пример 119

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианопенил)-3-оксопропиониламино]-4-изопропилфенил}карбаминовой кислоты (пример K86) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (25 мг).

MS (ISP) 304 [$(M+H)^+$].

Пример 120

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

Готовили из трет-бутилового эфира (4'-фтор-3-{3-[3-(2-метилсульфанилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K87) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (104 мг).

MS (ISP) 443 [$(M+H)^+$].

Пример 121

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

Готовили из трет-бутилового эфира (4-изопропил-2-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}фенил)карбаминовой кислоты (пример K88) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (94 мг).

MS (ISP) 359 [$(M+H)^+$].

Пример 122

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

Готовили из трет-бутилового эфира (2',4'-дифтор-3-{3-[3-(2-метилимидазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}дифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример K89) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (71 мг).

MS (ISP) 429 [(M+H)⁺].

Пример 123

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

5 Готовили из трет-бутилового эфира {2',4'-дифтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K90) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (78 мг).

MS (ISP) 416 [(M+H)⁺].

10 Пример 124

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

Готовили из трет-бутилового эфира {2'-фтор-3-[3-(2-имидазол-1-илтиазол-4-ил)-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K91) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого

15 вещества (46 мг).

MS (ISP) 404 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 194-197° С.

Пример 125

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

20 Готовили из трет-бутилового эфира {3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-2',5'-дифтордифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K92) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (49 мг).

MS (EI) 373 (M⁺); t_{пл}: 247° С.

Пример 126

25 8-(2,5-дифторфенил)-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из трет-бутилового эфира {2',5'-дифтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K93) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого

30 твердого вещества (67 мг).

MS (EI) 415 (M⁺); t_{пл}: 231° С.

Пример 127

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

35 Готовили из трет-бутилового эфира (2'-фтор-3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример K94) обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг). MS (EI) 411 (M⁺); t_{пл}: 222-224° С.

40 Пример 128

7-метил-4-[3-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)фенил]-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 620 мг трет-бутилового эфира (2-амино-4-фенилэтинилфенил)карбаминовой кислоты (пример G2) (2,0 ммоль) и 1,26 г трет-бутилового эфира 3-[3-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (пример H21) (4,2 ммоль) в соответствии с общим методом К. У образовавшегося соединения удаляли защитную группу и его подвергали циклизации обработкой ТФК в CH₂Cl₂ в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого

50 вещества (81 мг).

MS (ISP) 417,2 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 202-205° С.

Пример 129

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

Готовили из 118 мг трет-бутилового эфира {2',3'-дифтор-3-[3-оксо-3-(3-[1,2,3] триазол-1-илфенил)пропиониламино]дифенил-4-ил}карбаминовой кислоты (пример К.95) (0,22 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (74 мг). $t_{\text{пл}}$: 230° С.

5 Пример 130

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

Готовили из трет-бутилового эфира [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(2,4-дифторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример К96) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (87 мг).

MS (EI) 397 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 240-246° С.

Пример 131

3-[7-(2-фторфенилэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил
15 Готовили из трет-бутилового эфира [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-(2-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример К97) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде желтого твердого вещества (82 мг).

MS (EI) 379 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 213-214° С.

Пример 132

8-фенилэтинил-4-(3-триметилсилилэтинилфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он
20 Готовили из 231 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (пример 11) (0,5 ммоль) и 0,4 мл триметилсилацетилена (1,0 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (102 мг).

25 MS (EI) 432 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 169-171° С (с разложением).

Пример 133

4-(3-этинилфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он
Готовили из 63 мг 8-фенилэтинил-4-(3-триметилсиланилэтинилфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (пример 132) (0,146 ммоль) обработкой 1н. NaOH (3 капли) в 3 мл MeOH и 0,5 мл ТГФ при 23° С в течение 2 ч. Получали в виде коричневого твердого вещества (31 мг).

MS (ISP) 361 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: >250° С (с разложением).

Пример 134

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

Готовили из 194 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (пример 11) (0,5 ммоль) и 105 мг 2-метил-3-бутин-2-ола (1,25 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (147 мг).

40 MS (EI) 343 (M^+); $t_{\text{пл}}$: 243° С.

Пример 135

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

Готовили из 308 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (пример 11) (0,80 ммоль) и 248 мг 1-этинил-1-циклогексанола (2,00 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде бежевого твердого вещества (262 мг).

45 MS (ISP) 384 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; $t_{\text{пл}}$: 196° С.

Пример 136

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

Готовили из 50 мг 3-[7-(1-гидроксициклогексилэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрила (пример 135) (0,13 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (22

мг).

MS (EI) 365 (M^+); $t_{пл}$: 228° С.

Пример 137

3-[7-(3-метилбут-3-ен-1-инил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]

5 бензонитрил

Готовили из 50 мг 3-[7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрила (пример 134) (0,15 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде твердого вещества песочного цвета (33 мг).

10 MS (ISP) 326 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 231° С.

Пример 138

3-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-илэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрил

15 Готовили из 50 мг 3-[7-(4-гидрокситетрагидропиран-4-илэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрила [получен из 387 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2-она (пример 11) (1,0 ммоль) и 315 мг 4-этинилтетрагидропиран-4-ола [CAS-No. 57385-16-7] (2,5 ммоль) в соответствии с общим методом F. Выделяли в виде желтого твердого вещества (296 мг)] (0,13 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (16 мг).

20 MS (EI) 367 (M^+); $t_{пл}$: 238° С.

Пример 139

трет-Бутиловый эфир 4-[2-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-7-илэтинил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты

25 Готовили из 1,16 г 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2-она (пример 11) (3,0 ммоль) и 0,93 г трет-бутилового эфира 4-этинил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты [CAS-No. 177984-28-0] (4,5 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (620 мг).

30 MS (ISP) 467 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 239° С.

Пример 140

3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрил

35 Готовили из 573 мг трет-бутилового эфира 4-[2-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-7-илэтинил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (пример 139) (1,13 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом М. Получали в виде не совсем белого твердого вещества (434 мг).

MS (ISP) 367 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 184° С.

Пример 141

40 3-[7-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрил

45 Готовили из 55 мг 3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрила (пример 140) (0,15 ммоль) обработкой 0,017 мл As_2O_3 (0,165 ммоль) в 3 мл ТГФ при 23° С в течение 1 ч. Получали в виде твердого вещества песочного цвета (59 мг).

MS (ISP) 409 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 203° С.

Пример 142

3-[7-(1-метансульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрил

50 Готовили из 55 мг 3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4] diazepin-2-ил]бензонитрила (пример 140) (0,15 ммоль) обработкой 0,012 мл метансульфонилхлорида (0,15 ммоль) и 0,021 мл Et_3N (0,15 ммоль) в 3 мл ТГФ при 23° С в течение 23 ч. Получали в виде желтого твердого вещества (38 мг).

MS (EI) 444 (M^+); $t_{пл}$: 235° С.

Пример 143

3-{7-[1-(2,2-диметилпропионил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил]-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил}бензонитрил

Готовили из 55 мг 3-[4-оксо-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрила (пример 140) (0,15 ммоль) обработкой 0,02 мл пивалоилхлорида (0,165 ммоль) и 0,021 мл Et_3N (0,15 ммоль) в 3 мл ТГФ при 23° С в течение 19 ч. Получали в виде твердого вещества песочного цвета (26 мг).

MS (ISP) 451 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 219° С.

Пример 144

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

Готовили из 500 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 11) (1,29 ммоль) и 310 мг 3-этинилциклогекс-2-енона [CAS-№. 124267-26-1] (2,58 ммоль) в соответствии с общим методом F. Получали в виде желтого твердого вещества (346 мг).

MS (EI) 379 (M^+); $t_{пл}$: 110° С.

Пример 145

3-[7-(4-фторфенилэтинил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил
Готовили из 307 мг трет-бутилового эфира [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропионамино]-4-(4-фторфенилэтинил)фенил]карбаминовой кислоты (пример K98) (0,62 ммоль) обработкой ТФК в CH_2Cl_2 в соответствии с общим методом M. Получали в виде твердого вещества цвета яичной скорлупы (146 мг).

MS (EI) 379 (M^+); $t_{пл}$: 245-246° С.

Следующие примеры относятся к катализируемому палладием карбонилированию 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она в присутствии вторичных аминов, которое приводит к непосредственному получению соответствующих амидов, как это показано на схеме синтеза H.

Общий метод N

Получение 4-[3-(амино-4-карбонил)фенил]-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-онов катализируемым Pd карбонилирующим аминированием 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она

Раствор 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 11) (1,0 ммоль), вторичного амина (5,0 ммоль), PPh_3 (6 мол.%) или $dppp$ (3 мол.%), $Pd(OAc)_2$ (3 мол.%) и Et_3N (2,0 ммоль) в 4 мл ДМФ перемешивали при 23° С в атмосфере CO до тех пор, пока данные тонкослойной хроматографии не указывали на полный расход иодида. После разбавления $EtOAc$, промывки насыщенным раствором $NaHCO_3$ и рассолом органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . В результате удаления растворителя оставалось вещество в виде коричневого масла, которое очищали хроматографией в колонке на силикагеле с использованием гексана/ $EtOAc$, получая указанное в заглавии соединение.

Пример 146

4-[3-(морфолин-4-карбонил)фенил]-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 471 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 11) (1,02 ммоль) и 0,44 мл морфолина (5,09 ммоль) в соответствии с общим методом N. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (324 мг).

MS (ISP) 450 [$(M+H)^+$]; $t_{пл}$: 142-145° С (с разложением).

Пример 147

4-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Готовили из 231 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-

она (пример 11) (0,5 ммоль) и 0,28 мл N-метилпиперазина (2,5 ммоль) в соответствии с общим методом N. Получали в виде светло-желтого твердого вещества (65 мг).

MS (ISP) 463 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 168-172° C (с разложением).

Пример 148

5 3-(4-оксо-7-фенилэтинил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензамид
Готовили из 231 мг 4-(3-иодфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (пример 11) (0,5 ммоль) и 0,52 мл гексаметилдисилазана (2,5 ммоль) в соответствии с общим методом N. Получали в виде желтого твердого вещества (104 мг).

MS (EI) 379 (M⁺); t_{пл}: >250° C (с разложением).

10 Пример 149

3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамид

Получение 4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамидов (в соответствии с работой Pen-Yuan Lin и др., опубликованной в Synthesis 1992, 1219).

15 В раствор 1,45 г гексаметилдисилтиана (8,0 ммоль) в 8 мл 1,3-диметил-2-имидазолидинона при 23° C добавляли 0,31 г, метоксида натрия (6,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем образовавшийся голубой раствор добавляли в раствор 1,42 г 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрила (пример 57) (4 ммоль) в 12 мл 1,3-диметил-2-имидазолидинона. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 23° C и затем выливали в 100 мл воды. Перемешивание
20 продолжали в течение 0,5 ч, осадок выделяли фильтрованием и растирали в порошок с 50 мл этилацетата, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (1,38 г).

MS (ISN) 387,9 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 267-270° C (с разложением).

25 Пример 150

3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамид

0,53 г 3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрила (пример 86) подвергали обработке аналогично примеру 149 с получением после растирания в порошок сырого продукта с этилацетатом указанного в заглавии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,46 г).

30 MS (ISN) 387,9 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 232-234° C (с разложением).

Пример 151

Амид 4-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты

35 0,36 г продукта (пример 94) подвергали обработке аналогично примеру 149 с получением после растирания в порошок сырого продукта с ацетоном указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,33 г).

MS (ISN) 388,9 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 280-283° C (с разложением).

Пример 152

40 8-(4-фторфенил)-4-[3-(4-метилтиазол-2-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

В суспензию 97 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамида (пример 149) (0,25 ммоль) в 5 мл этанола добавляли 0,1 мл хлорацетона (1,25 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником. По прошествии 1 ч и после 5 ч выдержки при повышенной температуре добавляли дополнительно хлорацетон (2 раза по 0,1 мл, 1,25 ммоль). После 20 ч смесь охлаждали до 0° C, перемешивали в течение 0,5 ч и указанное в заглавии соединение выделяли фильтрованием в виде светло-желтого
45 твердого вещества (61 мг).

MS (ISP) 428,4 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 259-261° C (с разложением).

Пример 153

50 Этиловый эфир 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты

Смесь 39 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамида (пример 149) (0,1 ммоль) и 29 мг этилбромпирувата (0,15 ммоль) в 0,5 мл

этанола кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. Раствор охлаждали до 0° С, перемешивали в течение 0,5 ч и указанное в заглавии соединение выделяли фильтрованием в виде светло-желтого твердого вещества (29 мг).

MS (ISN) 484,2 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 236-238° С (с разложением).

5 Пример 154

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

0,24 г 3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамида (пример 150) подвергали обработке аналогично примеру 153. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом и остаток растирали в порошок с этилацетатом, получая
10 указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,29 г).

MS (ISP) 503,4 [(M+NH₄)⁺]; t_{пл}: 172-175° С.

Пример 155

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

160 мг амида 4-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (пример 151) подвергали обработке аналогично примеру 153. Охлажденный реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали раствором
20 NaHCO₃ и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (в соотношении 2:1) в качестве элюента и очищенный продукт растирали в порошок с дихлорметаном/диэтиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (40 мг).

MS (ISN) 485,1 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 238-240° С (с разложением).

25 Пример 156

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

В раствор 110 мг этилового эфира 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 153) (0,23 ммоль) в 7
30 мл ТГФ добавляли 0,66 мл 3,5 М раствора дигидридобис(2-метоксиэтокси)алюмината натрия в толуоле (2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 15 мин, а затем выливали в охлажденную льдом 10%-ную водную уксусную кислоту. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой последовательно промывали H₂O,
35 насыщенным раствором Na₂CO₃ и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Остаток растирали в порошок с этилацетатом с получением указанного в заглавии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (48 мг).

MS (ISN) 442,1 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 235-239° С (с разложением).

Пример 157

40 8-(2-фторфенил)-4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

97 мг этилового эфира 2-{3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 154) подвергали обработке аналогично примеру 156 с получением указанного в заглавии соединения в виде светло-
45 желтого твердого вещества (30 мг).

MS (ISN) 442,1 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 238-244° С (с разложением).

Пример 158

8-(4-фторфенил)-4-[2-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

50 84 мг этилового эфира 2-{4-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]пиридин-2-ил}тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 155) подвергали обработке аналогично примеру 156. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (в соотношении 2:1) и этилацетата в качестве

элюента, а очищенный продукт кристаллизовали из этилацетата/гексана, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (16 мг).

MS (ISP) 445,2 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 225-229° С.

Пример 159

5 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновая кислота

В раствор 49 мг этилового эфира 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 153) (0,1 ммоль) в смеси 1 мл MeOH и 1,5 мл ДМСО добавляли 1 мл 2н. KOH (2 ммоль). Смесь перемешивали при 10 23 ° С в течение 0,5 ч и затем разделяли между этилацетатом и H₂O. Добавлением 3н. HCl pH водной фазы доводили до 3 и затем перемешивали на ледяной бане в течение 0,5 ч. Осадок собирали фильтрованием, растирали в порошок с EtOH/Et₂O (в соотношении 1/1) и сушили, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (25 мг).

15 MS (ISN) 456,4 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 286-290° С (с разложением).

Пример 160

2-{3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновая кислота

97 мг этилового эфира 2-{3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 154) подвергали обработке аналогично примеру 159 с получением указанного в заглавии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг).

MS (ISN) 456,2 [(M-H)⁻]; t_{пл}: 261-263° С (с разложением).

Пример 161

25 (2-гидроксиэтил)амид 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты

Раствор 49 мг этилового эфира 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 153) (0,1 ммоль) в 2-аминоэтаноле выдерживали при 40° С в течение 40 мин. Охлажденный раствор разделяли между этилацетатом и H₂O, органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Остаток растирали в порошок с этилацетатом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (21 мг).

MS (ISP) 518,3 [(M+NH₄)⁺]; t_{пл}: 238-245° С (с разложением).

35 Пример 162

(2-гидроксиэтил)амид 2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

Смесь 78 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]тиобензамида (пример 149) (0,2 ммоль) и 164 мг этил-4-хлор-3-оксобутаноата (1,0 ммоль) в 4 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Раствор охлаждали до 0° С и перемешивали в течение 0,5 ч. Кристаллы выделяли фильтрованием и в дальнейшем суспендировали в 4 мл 2-аминоэтанола. Смесь перемешивали при 70° С в течение 4 ч, охлаждали до 23° С и разделяли между этилацетатом и H₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом, а остаток растирали в порошок с этилацетатом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (37 мг).

MS (ISP) 515,3 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 248-251° С (с разложением).

Пример 163

3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензойная кислота

50 В суспензию 355 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрила (пример 57) (1 ммоль) в 2 мл EtOH добавляли 5 мл 2н. KOH. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до 23° С и разделяли между этилацетатом и H₂O.

Добавлением 3н. HCl pH водной фазы доводили до 3, образовывался осадок. Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 0,5 ч. Кристаллическое твердое вещество собирали фильтрованием, растирали в порошок с этилацетатом и сушили, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (218 мг).

5 MS (ISN) 373,3 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 290-296° C (с разложением).

Пример 164

4-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]пиридин-2-карбоновая кислота

356 мг 4-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]пиридин-2-карбонитрила (пример 94) подвергали обработке аналогично примеру 163. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и H₂O и добавлением 3н. HCl pH водной фазы доводили до 3; образовывался осадок. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Остаток растирали в порошок с EtOH с получением указанного в заглавии соединения в виде желтого твердого вещества (190 мг).

15 MS (ISN) 374,2 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 211-213° C (с разложением).

Пример 165

8-(4-фторфенил)-4-[3-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

20 Смесь 58 мг гидразида 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензойной кислоты (исходный материал 8а-2) (0,15 ммоль) и 74 мг гидрохлорида этилацетимида (0,6 ммоль) в 0,6 мл пиридина выдерживали при 100° C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 23° C, разбавляли 30 мл H₂O и перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали фильтрованием и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (в соотношении 2:1) в качестве элюента. Очищенный продукт кристаллизовали из N₂O/гексана, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (28 мг).

25 MS (ISP) 430,3 [(M+NH₄)⁺]; t_{пл}: 254-256° C (с разложением).

30 Исходный материал 8а-1

Аллиловый эфир 3-[7-(3-фторметилфенил)-8-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензойной кислоты

В раствор 749 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензойной кислоты (пример 163) (2 ммоль) и 230 мг 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (2 ммоль) в 24 мл ДМСО добавляли 242 мг аллилбромид (2 ммоль) и смесь перемешивали при 23° C в течение 2,5 ч. Добавляли 100 мл H₂O и перемешивание продолжали в течение 20 мин. Осадок собирали фильтрованием и растирали в порошок с этилацетатом/Et₂O (в соотношении 1:1) с получением указанного в заглавии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (705 мг).

40 MS (ISP) 415,2 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 226-228° C.

Исходный материал 8а-2

Гидразид 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензойной кислоты

В суспензию 207 мг аллилового эфира 3-[7-(3-фторметилфенил)-8-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензойной кислоты (исходный материал 8а-1) (0,5 ммоль) в 3,5 мл MeOH добавляли 0,25 мл гидразингидрата (5 ммоль). Смесь перемешивали при 60° C в течение 15 ч, затем охлаждали до 23° C и разбавляли 35 мл H₂O. Осадок собирали фильтрованием и сушили, а сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (в соотношении 1:1) в качестве элюента. Очищенный продукт кристаллизовали из N₂O/гексана с получением указанного в заглавии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (64 мг).

50 MS (ISN) 387,0 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 256-258° C (с разложением).

Пример 166

4-[3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)фенил]-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смесь 234 мг гидразид 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензойной кислоты (исходный материал 8а-2) (0,6 ммоль) и 185 мг гидрохлорида этилацетимида (1,5 ммоль) в 12 мл EtOH кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали и разделяли между этилацетатом и H₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом, получая аморфный остаток (261 мг). Образец этого соединения (92 мг) растворяли в 3 мл 33%-ного раствора метиламина в EtOH. После перемешивания в течение 0,5 ч при 23° С реакцию смесь выпаривали под вакуумом и остаток выдерживали при 100° С в 5 мл 1,4-диоксана в течение 2 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом и сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием этилацетата и этилацетата/метанола (в соотношении 4:1) в качестве элюента. Очищенный продукт растирали в порошок с этилацетатом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (26 мг).

MS (ISP) 426,4 (M+H)⁺; t_{пл}: 238-240° С (с разложением).

Пример 167

3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-N-гидроксibenзамидин

В перемешиваемую суспензию 355 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрила (пример 57) (1 ммоль) в 60 мл EtOH в течение 6 ч при 23 ° С 6 порциями добавляли 3,48 мл 50%-ного водного раствора гидроксиламина (60 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане, разбавляли 100 мл H₂O и перемешивали в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и Et₂O и растирали в порошок с этилацетатом с получением указанного в заглавии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (336 мг).

MS (ISP) 389,2 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 257-259° С (с разложением).

Пример 168

8-(4-фторфенил)-4-{3-[5-(3-гидроксипропил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенил}-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

В перемешиваемую суспензию 78 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]-N-гидроксibenзамидина (пример 167) (0,2 ммоль) в 3 мл EtOH при 23 ° С добавляли гидрид натрия (55%-ная дисперсия в масле, 32 мг, 0,8 ммоль) и смесь перемешивали при 23° С в течение 5 мин. Добавляли 103 мг бутиролактона (1,2 ммоль) и смесь выдерживали при 70° С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 23° С и разделяли между этилацетатом и H₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄, выпаривали под вакуумом и остаток кристаллизовали из дихлорметана, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг).

MS (ISP) 457,3 [(M+H)⁺]; t_{пл}: 220-222° С.

Пример 169

8-(4-фторфенил)-4-[3-(3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

В раствор 262 мг 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензойной кислоты (пример 163) (0,7 ммоль) и 130 мг 1-гидроксibenзотриазола (0,84 ммоль) в CH₃CN/ДМФ (7 мл/10 мл), охлажденный до 0° С, вводили 161 мг ДЭК [N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид] (0,84 ммоль) и смесь перемешивали при 0° С в течение 1 ч. Добавляли 62 мг N-гидроксиацетамида (0,84 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 ч при 23° С. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и H₂O, органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Остаток кипятили с обратным холодильником в 30 мл толуола в течение 20 ч. Смесь охлаждали, выпаривали под вакуумом и остаток хроматографировали на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (в соотношении 2:1) в качестве

элюента. Очищенный продукт растирали в порошок с этилацетатом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (49 мг).

MS (ISN) 411,2 [(M-H)⁺]; t_{пл}: 266-268° С.

Пример 170

8-(4-фторфенил)-4-(2-гидроксифенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смесь 121 мг 4'-фтордифенил-3,4-диамина [готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) обработкой ТФК] (0,6 ммоль) и 97 мг 4-гидроксикумарина (0,6 ммоль) в 8 мл ксилола выдерживали при 130° С в течение 6 ч. По прошествии примерно 1 ч начинал образовываться желтый осадок. Смесь охлаждали до 23° С, разбавляли 8 мл этилацетата и 8 мл гексана и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Осадок собирали фильтрованием и растирали в порошок с этилацетатом/гексаном (в соотношении 1:1), получая указанное в заглавии соединение в виде смеси с изомерным 7-(4-фторфенил)-4-(2-гидроксифенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-оном в виде желтого твердого вещества (117 мг).

MS (ISP) 347,3 [(M+H)⁺].

Пример 171

4-(3-хлор-2,4-дигидроксифенил)-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Подвергая 121 мг 4'-фтордифенил-3,4-диамина [готовили из трет-бутилового эфира (3-амино-4'-фтордифенил-4-ил)карбаминовой кислоты (пример G39) осуществлением взаимодействия с ТФК] (0,6 ммоль) и 128 мг 8-хлор-4,8-дигидроксикумарина (0,6 ммоль) обработке аналогично примеру 170, указанное в заглавии соединение получали в форме смеси с изомерным 4-(3-хлор-2,4-дигидроксифенил)-7-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-оном в виде светло-желтого твердого вещества (103 мг).

MS (ISN) 395,1 [(M-H)⁺].

Пример I

По обычному методу готовят таблетки следующего состава, мг/таблетку:

Действующий компонент 100

Порошкообразная лактоза 95

Белый кукурузный крахмал 35

Поливинилпирролидон 8

Na-карбоксиметилкрахмал 10

Стеарат магния 2

Масса таблетки 250

Пример II

По обычному методу готовят таблетки следующего состава, мг/таблетку:

Действующий компонент 200

Порошкообразная лактоза 100

Белый кукурузный крахмал 64

Поливинилпирролидон 12

Na-карбоксиметилкрахмал 20

Стеарат магния 4

Масса таблетки 400

Готовят капсулы с содержимым следующего состава, мг/таблетку:

Действующий компонент 50

Кристаллическая лактоза 60

Микrokристаллическая целлюлоза 34

Тальк 5

Стеарат магния 1

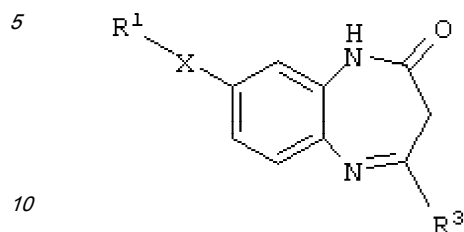
Масса капсулы 150

Действующий компонент, характеризующийся приемлемым размером частиц, кристаллическую лактозу и микrokристаллическую целлюлозу гомогенно смешивают между собой, просеивают, после чего подмешивают тальк и стеарат магния. Готовой смесью

наполняют твердые желатиновые капсулы подходящего размера.

Формула изобретения

1. Производные бензодиазепина общей формулы I



I

в которой X обозначает одинарную связь или этиндиильную группу, причем в случае, когда X обозначает одинарную связь,

R¹ обозначает атом галогена; (низш.)алкил; (низш.)алкилкарбонил, (низш.)циклоалкил, бензоил, фенил, необязательно замещенный атомом галогена, гидроксил, (низш.)алкилом, (низш.)алкокси, гало-(низш.)алкокси или цианогруппой; стирил; фенилэтил; нафтил; дифенил; бензофуранил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, представляющее собой тιοфенил, фуранил, пиридинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил и необязательно замещенное оксогруппой, бензилокси, метансульфонилом, бензолсульфонилом или ацетилом; в случае, когда X обозначает этиндиильную группу,

R¹ обозначает атом водорода; (низш.)алкил, необязательно замещенный гидроксил; (низш.)циклоалкил, замещенный гидроксил; (низш.)циклоалкенил, необязательно замещенный оксогруппой; (низш.)алкенил; фенил, необязательно замещенный атомом галогена, (низш.)алкилом, (низш.)алкокси или гало(низш.)алкокси; 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, представляющее собой тιοфенил, тиазолил, пиридинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил или дигидропиранил и необязательно замещенное метансульфонилом, ацетилом, трет-бутоксикарбонилом или трет-бутилкарбонилом;

R³ обозначает фенил; пиридин; тιοфенил или тиазолил, которые необязательно замещены атомом галогена, amino, циано-, нитрогруппой, гидроксил, карбокси, морфолин-4-карбонилом, карбамоилом, тιοкарбамоилом, N-гидроксикарбамоилом, триметилсилилэтинилом, (низш.)алкинилом, (низш.)алкокси, гало-(низш.)алкилом, N-гидроксиамидиногруппой, (низш.)алкилсульфонамидогруппой, 4-(низш.)алкилпиперазин-1-карбонилом, (низш.)алкилкарбониламино; (низш.)алкокси или карбоксилом, который необязательно этерифицирован; или 5-членным ароматическим гетероциклом, представляющим собой имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тетразолил и триазолил, необязательно замещенным карбоксилом, который необязательно этерифицирован (низш.)алкилом или амидирован (низш.)алкиламиногруппой, которую в конечном счете замещают гидроксид, (низш.)алкилом, который необязательно замещен гидроксид, (низш.)алкокси(низш.)алкилсульфанилом, (низш.)алкилсульфанилом и амидом карботиокислоты при условии, что, если X обозначает одинарную связь, а R³ обозначает пиридинил, R¹ не обозначает атом водорода или метил, и их фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли.

2. Соединения по п.1, у которых R обозначает фенил, замещенный в метаположении цианогруппой; атомом галогена или имидазолилом, который необязательно замещен (низш.)алкилом; или 1,3-тиазолилом, который необязательно замещен гидроксид(низш.)алкилом, карбокси или -CO-NH-(CH₂)₂OH; 1,2,3-тиазолилом; 1,2,4-тиазолилом, который необязательно замещен (низш.)алкилом; тетразолилом или изоксазолилом, который необязательно замещен (низш.)алкилом.

3. Соединения по п.2, которые представляют собой

3-(4-оксо-7-фенилэтинил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил;
 4-(3-хлорфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;
 4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-фенилэтинил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;
 3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил;
 5 8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

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

8-(4-фторфенил)-4-[3-(4-метилимидазол-1-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

8-(4-фтор-2-метилфенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

8-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-(3-имидазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(3-тетразол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

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

8-(4-фторфенил)-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

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

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

8-(2-фторфенил)-4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

2-{3-[7-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]фенил}тиазол-4-карбоновую кислоту;

(2-гидроксиэтил)амид-2-{3-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты и

4-[3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил,)фенил]-8-(4-фторфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он.

4. Соединения формулы I по п.1, у которых R³ обозначает тиофенил, необязательно замещенный атомом галогена или цианогруппой; или пиридинил, необязательно замещенный имидазолилом или цианогруппой.

5. Соединения по п.4, которые представляют собой

8-(4-фторфенилэтинил)-4-(2-имидазол-1-илпиридин-4-ил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он;

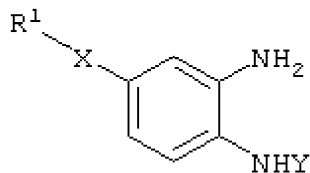
2-[7-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]тиофен-3-карбонитрил;

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

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

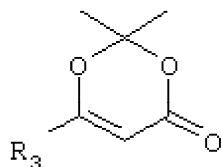
6. Лекарственное средство для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических заболеваний, включая психоз, шизофрению, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и нарушение памяти, включающее одно или несколько соединений по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемые наполнители.

7. Способ получения соединений формулы I по п.1, который включает взаимодействие соединения формулы III

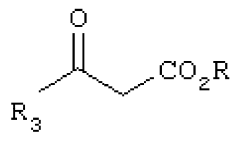


III

где R^1 и X имеют значения, указанные в п.1, и Y обозначает аминозащитную группу, представляющую собой трет-бутоксикарбонил, с соединением формулы IV или IVa



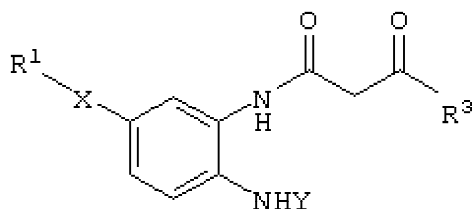
или



IV

IVa

в которых R обозначает этил или бутил и R^3 имеет значения, указанные в п.1, с получением соединения формулы II



II

где R^1 , R^3 , X и Y имеют вышеуказанные значения, которое в дальнейшем подвергают деблокированию с удалением аминозащитной группы и циклизации с получением соединения формулы I по п.1.

8. Соединение по любому из пп.1-5, полученное способом по п.7.

9. Соединения по любому из пп.1-5 для лечения острых и/или хронических неврологических заболеваний, включая психоз, шизофрению, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и нарушение памяти.

10. Соединения по любому из пп.1-5 и/или одна или нескольких их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, предназначенные для приготовления лекарственных средств для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических заболеваний, включая психоз, шизофрению, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и нарушение памяти.