



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 117 670** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **C 07 D 495/22, 495/14, A 61 K 31/55**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4742387/04, 30.10.1989

(30) Приоритет: 31.10.1988 JP 275460/88
24.11.1988 JP 297068/88
16.12.1988 JP 318016/88
28.12.1988 JP 331662/88

(46) Дата публикации: 20.08.1998

(56) Ссылки: DE 3724031 A1, 28.01.88. EP 0254245
A1, 27.01.88. EP 0268242 A1, 25.05.88. EP
0194416 A1, 17.09.86. EP 0230942 A2,
17.01.87. DE 2531678 B2, 02.11.78. DE
3502392 A1, 31.07.86. DE 3701344 A1, 23.07.87.

(71) Заявитель:
Эйсай Ко., Лтд. (JP)

(72) Изобретатель: Казуо Окано (JP),
Сухеи Миязава (JP), Ричард Стефен Джон
Кларк (JP), Синиа Абе (JP), Тетсуйа Кавахара
(JP), Наююки Симомура (JP), Осаму Асано
(JP), Хироюки Есимура (JP), Митсуаки Миямото
(JP), Есинори Сакума (JP), Кензо Мурамото
(JP), Хироси Обаиси (JP), Коукити Харада
(JP), Хадзими Тсунода (JP), Сатоси Катаяма
(JP), Коудзи Ямада (JP), Сигеру Соуда
(JP), Есимаса Матида (JP), Коуити Катаяма
(JP), Исао Яматсу (JP)

(73) Патентообладатель:
Эйсай Ко., Лтд. (JP)

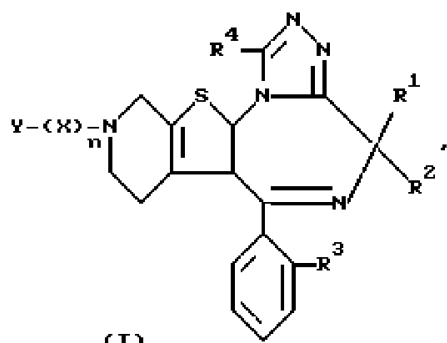
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛО[1,4]ДИАЗЕПИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

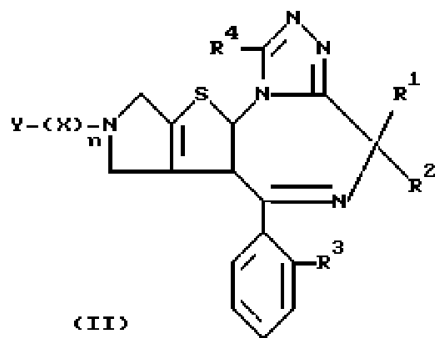
Сущность: производные
триазоло-1,4-дiazепина формулы I - III и их
фармакологические соли, где R¹ и R² - H
или алкил, R³ - галоген, R⁴ - низший алкил, X
- группа формул -OCO-, -NR⁵CO-, где R⁵ - H
или низший алкил, -CO-, или другие группы и
Y - циклоалкил, циклоалкилалкил, алкинил
или другие группы. Производные diaзепина I -
III проявляют подавляющее фактор активации
тромбоцитов действие с увеличенным сроком
проявления этой активности. 7 с. и 4
з.п.ф-лы, 1 табл., 3 ил.

RU 2 117 670 C1

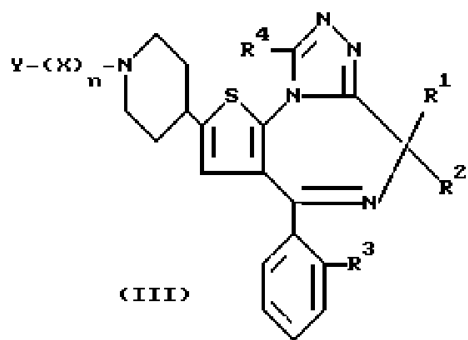
RU 2 117 670 C1



(I)



(II)



(III)



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 117 670** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 495/22, 495/14, A 61 K 31/55**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4742387/04, 30.10.1989

(30) Priority: 31.10.1988 JP 275460/88
24.11.1988 JP 297068/88
16.12.1988 JP 318016/88
28.12.1988 JP 331662/88

(46) Date of publication: 20.08.1998

(71) Applicant:
Ehjsaj Ko., Ltd. (JP)

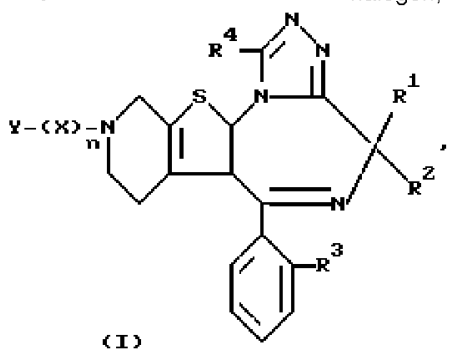
(72) Inventor: Kazuo Okano (JP),
Sukhei Mijazava (JP), Richard Stefen Dzhon
Klark (JP), Sinia Abe (JP), Tetsuja Kavakhara
(JP), Naojuki Simomura (JP), Osamu Asano
(JP), Khirojuki Esimura (JP), Mitsuaki Mijamoto
(JP), Esinori Sakuma (JP), Kenzo Muramoto
(JP), Khirosi Obaisi (JP), Koukiti Kharada
(JP), Khadzime Tsunoda (JP), Satosi Katajama
(JP), Koudzi Jamada (JP), Sigeru Souda
(JP), Esimasa Matida (JP), Kouiti Katajama
(JP), Isao Jamatsu (JP)

(73) Proprietor:
Ehjsaj Ko., Ltd. (JP)

(54) DERIVATIVES OF TRIAZOLO[1,4] DIAZEPINE AND METHODS OF THEIR SYNTHESIS

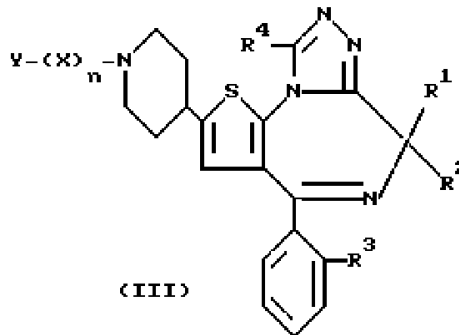
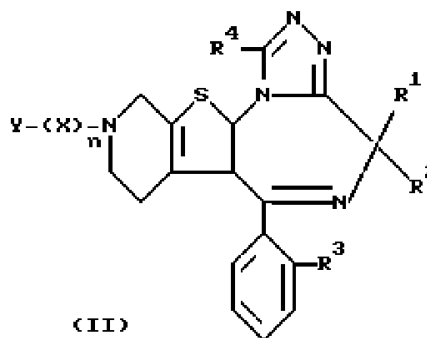
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry and technology.
SUBSTANCE: invention describes derivatives
of triazolo[1,4] diazepine of the formulas (I) R¹,
(II) R² and (III) R³ and their pharmacological
salts where R⁴ and -NR⁵CO-, -H or
alkyl; R⁵ - halogen;



lower alkyl; X - group of the formulas -OCO-,

where



H or lower alkyl, -CO- or other groups and Y - cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkynyl or other groups. Derivatives of diazepine I-III inhibit platelet activation factor and exhibit the prolonged effect of activity. EFFECT: improved method of synthesis,

enhanced effectiveness of compounds

synthesized. 11 cl, 146 ex, 1 tbl, 1 dwg

RU 2117670 C1

RU 2117670 C1

Изобретение относится к новым производным 1,4-дiazепина и их фармакологически приемлемым солям, способу их получения и фармацевтического применения. Соединения и их соли обладают прекрасной лечебной активностью.

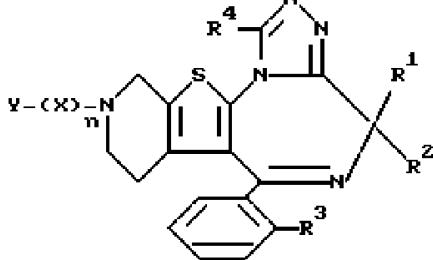
В последнее время фактор активации тромбоцитов (далее сокращенно ФАТ) привлек особое внимание, и в настоящее время прояснена его связь с различными заболеваниями. Считается, что ФАТ принимает участие не только в воспалительных процессах, но также и при коагулопатии потребления, эндотоксическом шоке, астме, язвах и отторжениях во время трансплантации органов. Кроме того, внимание к нему было привлечено и в качестве медиатора, проявляющегося в одной из аллергических реакций.

В этих обстоятельствах проведены исследования, направленные на соединения с анти-ФАТ активностью. Например, в выложенной заявке на патент Японии N 63-33382 в качестве соединений с анти-ФАТ действием предложены производные 1,4-diazепина. Однако удовлетворительного средства с анти-ФАТ активностью, пригодного, в частности, для лечения аллергических заболеваний, таких как астма, до сего времени не было предложено.

Соответственно, нами продолжены долгосрочные исследования производных 1,4-diazепина, обладающих не только прекрасной анти-ФАТ активностью, но также и увеличенным сроком проявления активности.

Нами были проведены долгосрочные интенсивные исследования с целью достижения вышеуказанной цели, в результате чего мы обнаружили, что этой цели отвечают производные 1,4-diazепина, определение которым дается ниже, или их фармакологически приемлемые соли. Настоящее изобретение совершено на основе указанных результатов.

Изобретение представляет производные триазола (1,4) diaзепина общей формулы I



или их фармакологически приемлемые соли, в которой R¹ и R² являются одинаковыми или различными и представляют атом водорода или низший алкил,

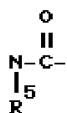
R³ представляет атом галогена,

R⁴ представляет низший алкил,

n означает 1, когда X представляет собой группу формулы:



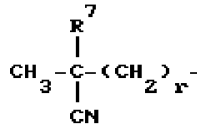
, где R⁵ означает атом водорода или



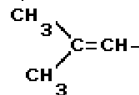
низший алкил, или группу формулы:



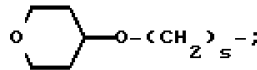
Y означает (C₃-C₆)циклоалкильную группу, возможно замещенную метильной группой или возможно замещенную в первом положении этинильную группой; или (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₂)алкильную группу; или (C₃-C₆)алкинильную группу, возможно замещенную фенильной группой; или группу формулы:



где R⁷ - водород или метил, r равно 0 или 1; группу формулы: NC(CH₂)_p, где p целое число от 1 до 5; или группу формулы:



где A представляет группу, выбранную из пиридинильной группы, тетрагидропиранильной группы, морфолиногруппы и имидазолильной группы, и q целое число от 0 до 2; или группу формулы:

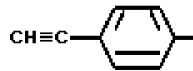


где S целое число от 1 до 2;

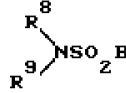
или фенилэтинильную группу; или группу формулы:



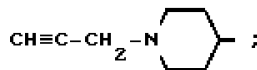
или группу формулы:



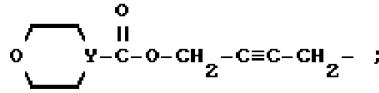
или группу формулы:



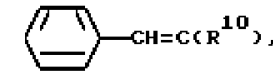
где R⁸ и R⁹ одинаковые или разные и представляют водород или низший алкил, или пиридилметил, или циклогексил, или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота образуют пиперидиновое, имидазолиновое или морфолиновое кольцо, и B представляет фениленовую или (C₁-C₃)алкиленовую группу; или группу формулы:



или группу формулы:



или группу формулы:



где R¹⁰ водород или метил; или группу формулы:

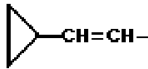


или фенил(C₁-C₂)алкильную группу, возможно замещенную в фенильном кольце галогеном;

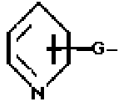
или группу формулы:



или группу формулы:

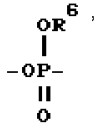


или группу формулы:



в которой G - CH=CH-, или -SCH₂-;

или, когда X представляет собой группу формулы:

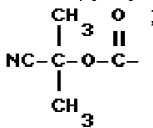


где R⁶ означает низший алкил, Y представляет (C₂-C₇)алкильную группу,

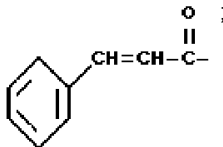
или n означает 0, когда Y означает (C₃-C₆)алкильную группу.

Предпочтительными соединениями формулы I и их фармацевтически приемлемыми солями являются соединения, в которых R³ означает хлор, R¹ - водород и R⁴ метил, и

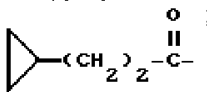
когда R² означает водород, то Y - X означает группу



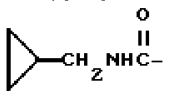
или группу



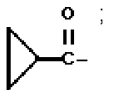
или группу



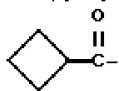
или группу



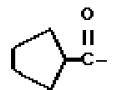
или группу



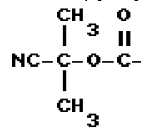
или группу



или группу

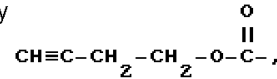


5 или когда R² означает метил, то Y - X означает группу

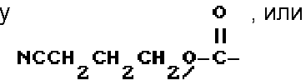


10

или группу



или группу



15

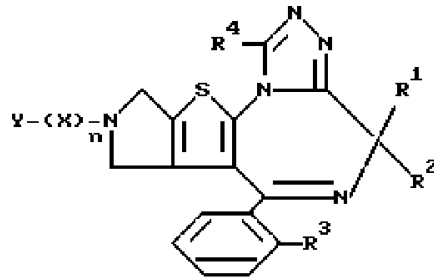
группу



20

Кроме того, изобретение представляет производные триазоло[1,4]дiazепина общей формулы II:

25



30

или его фармацевтически приемлемые соли, где R¹ и R² являются атомами водорода, R³ представляет атом галогена, R⁴ представляет низший алкил, X представляет группу формулы:



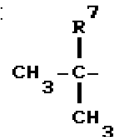
40

группу формулы



Y представляет (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₂) алкильную группу, или (C₃-C₆)алкильную группу, или группу формулы:

45



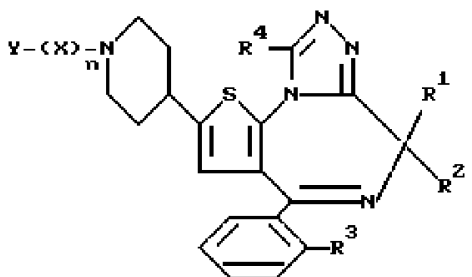
50

где R⁷ - метил,

или группу формулы NC(CH₂)_p, где p целое число от 1 до 3, или группу формулы A(CH₂)_q, где A представляет группу, выбранную из пиридинной, тетрагидропиранальной, морфолильной и морфолинокарбонильной групп, q целое число от 0 до 2, или (C₂-C₇)алкильную группу, или фенил(C₁-C₂)алкильную группу, возможно замещенную в фенильном кольце на атом галогена, нитро- или трифторметильную группу.

60

Изобретением представлены также производные триазоло[1,4]diazепина общей формулы III:



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 и R^2 являются атомами водорода, R^3 представляет атом галогена, R^4 представляет низший алкил,

когда n равно 1, X представляет группу $\text{O}=\text{C}-$ или $\text{O}=\text{C}-$, Y представляет

(C_3-C_6)циклоалкильную группу или (C_3-C_6)алкильную группу, или группу формулы: $\text{NC}(\text{CH}_2)_p$, где p целое число от 1 до 3, или группу формулы: $\text{A}(\text{CH}_2)_q$, где A представляет группу, выбранную из пиридинильной, имидазолильной, тиенильной, тетрагидропиранильной и морфолильной групп, q - целое число от 0 до 3, или фенилэтильную группу, или (C_2-C_7)алкильную группу, или фенил(C_1-C_2)алкильную группу, возможно замещенную в фенильном кольце на атом галогена, или (C_1-C_2)алокси(C_1-C_2)алкильную группу, или X представляет группу $\text{O}=\text{C}-$ и

$\text{NH}-\text{C}-$, Y - группу $\text{O}=\text{C}-$, или когда n

равно 0, Y представляет (C_3-C_6)алкильную группу, (C_1-C_2)алокси(C_1-C_2)алкильную группу, диметиламиносульфонильную или тиофенсульфонильную группу.

Изобретением раскрывается способ применения вышеохарактеризованных соединений и их солей. Согласно изобретению фармацевтическая композиция содержит фармакологически эффективное количество соединения или его соли по вышеприведенному определению, а также фармакологически приемлемый носитель. Способ лечения заболевания, против которого эффективно проявление анти-ФАТ активности, заключается во введении фармакологически эффективного количества соединения изобретения или его соли. Этим заболеванием является аллергическое заболевание, такое как астма.

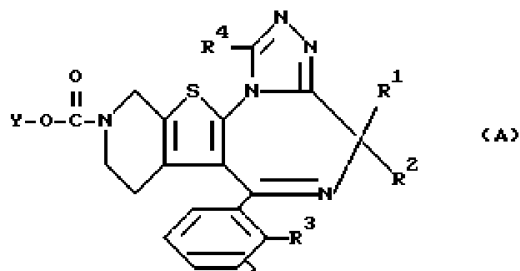
Производные 1,4-дiazепина общей формулы (I) обладает хорошей ингибирующей ФАТ эффективностью и устойчивостью при высокой безопасности.

Соответственно, цель изобретения заключается в создании производных 1,4-дiazепина или их фармакологически приемлемых солей, обладающих хорошим анти-ФАТ действием. Другая цель изобретения заключается в создании способа получения таких производных. И еще одна

цель изобретения заключается в получении содержащего такие производные средства.

В настоящем изобретении предпочтительными являются соединения следующего химического строения:

5

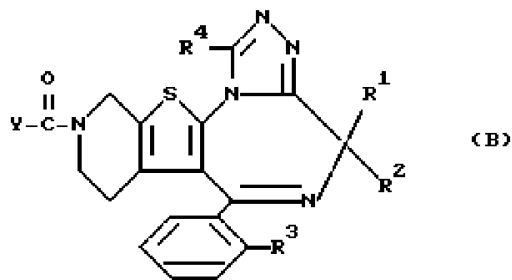


10

(A)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Y соответственно принимают вышеуказанные значения;

15

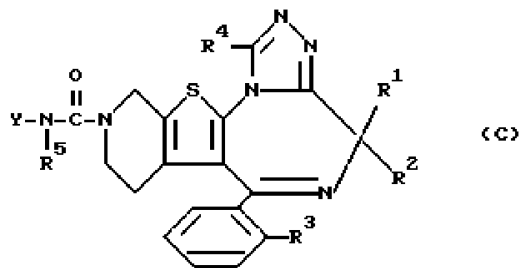


20

(B)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Y соответственно принимают вышеуказанные значения;

25



30

(C)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и Y принимают соответственно вышеуказанные значения.

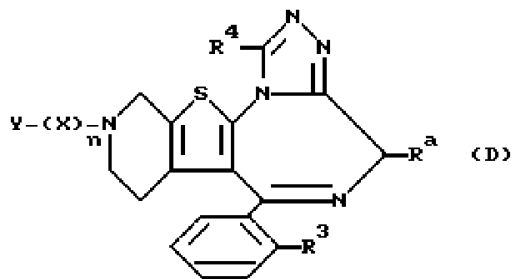
Что касается значений R^1 и R^2 в соединении группы (I) изобретения, то наиболее предпочтительно, если R^1 - атом водорода и R^2 - низший алкил, в частности метил. Вышеуказанное отражено нижеследующей общей формулой:

35

40

45

50



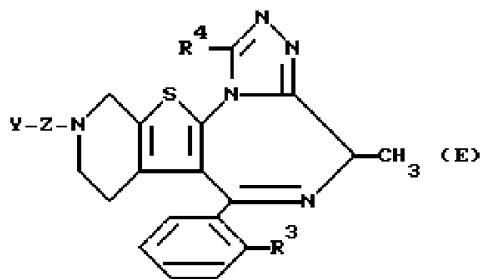
55

(D)

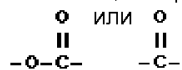
где R^a представляет низший алкил.

Наиболее предпочтительной группой соединений, в которых R^a - метил, являются соединения нижеследующей общей формулы:

60



где Y, R³ и R⁴ принимают вышеуказанные значения, Z представляет группу формул



Соединения формулы (E) и в особенности те соединения, в которых метил находится в диазепиновом цикле, проявляют неожиданно лучшую анти-ФАТ активность по сравнению с известным производным 1,4-дiazепина, о чем речь пойдет ниже.

Применяемые в настоящем изобретении фармакологически приемлемые соли - это обычные неядовитые соли, например: неорганические соли, такие как хлориды, бромиды, сульфаты, фосфаты и т.п., органические соли, такие как ацетаты, малеаты, сукцинаты, метансульфонаты и т.п., а также соли аминокислот, таких как альгинин, аспартиновая кислота, глутаминовая кислота и т.п.

Соединения изобретения имеют в молекуле асимметрический атом углерода и могут существовать в виде различных пространственных изомеров. В практике изобретения отдельные изомеры и их смеси все охватываются объемом изобретения. К примеру, соединение формулы (D), приведенной выше, имеет асимметрический атом углерода, связанный с R^a (если R^a - метил), вследствие чего имеет стереоизомеры. Изомеры могут быть выделены обычными препаративными способами.

Кроме того, отдельные соединения могут образовывать гидраты, которые также охватываются объемом изобретения.

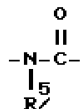
Соединения изобретения синтезируют по обычным методикам, типичные примеры которых приведены ниже.

Препаративный способ 1

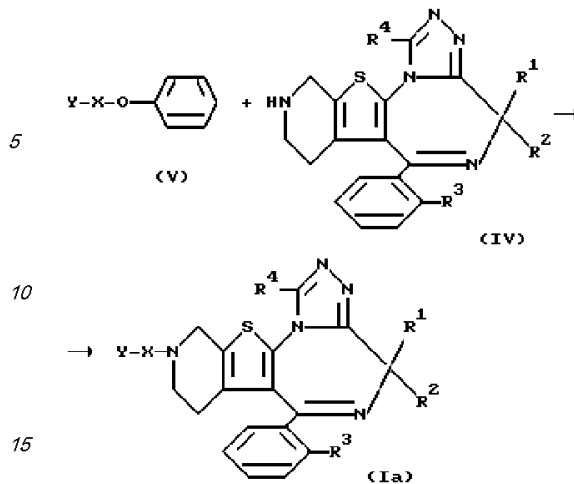
Для получения соединений формулы (I), в которых X представлен формулой:



или формулой:



осуществляют по следующей схеме реакции:

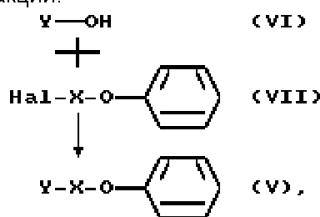


где X, n, Y, R¹, R², R³ и R⁴ принимают соответственно вышеуказанные значения.

Соединение формулы (IV) конденсируют с соединением формулы (V) и получают соединение формулы (Ia), являющееся одним из целевых соединений.

Реакцию проводят обычным образом без растворителя или в инертном в условиях реакции растворителя, выбранном из хлороформа, тетрагидрофурана, диэтилового эфира, ацетона, бензола, толуола и диметилформамида. Температура реакции от комнатной до 150°C, наиболее предпочтительно 100 - 130°C.

В вышеприведенной схеме реакции соединение формулы (V), применяемое в качестве исходного продукта, синтезируют, например, согласно нижеследующей схеме реакции:



где Y, X и n принимают соответственно вышеуказанные значения и Hal представляет атом галоида.

В вышеприведенной схеме реакции соединение общей формулы (VI) конденсируют с галоидпроизводным общей формулы (VII) и получают соединение общей формулы (V).

Реакцию рекомендуется проводить в присутствии оснований, в том числе аминов, таких как триэтиламин, пиридин и т.п., гидридов щелочных металлов, таких как гидрид натрия, гидрид калия и т.п., гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид калия, гидроксид натрия и т.п.

Реакция может быть проведена без растворителя или в растворителе. Примеры растворителей включают: простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.п., галоидпроизводные, такие как хлористый метилен, хлороформ и т.п., ароматические соединения, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п. и другие соединения, такие как диметилформамид, диметилсульфоксид и т.п.

Препаративный способ 2

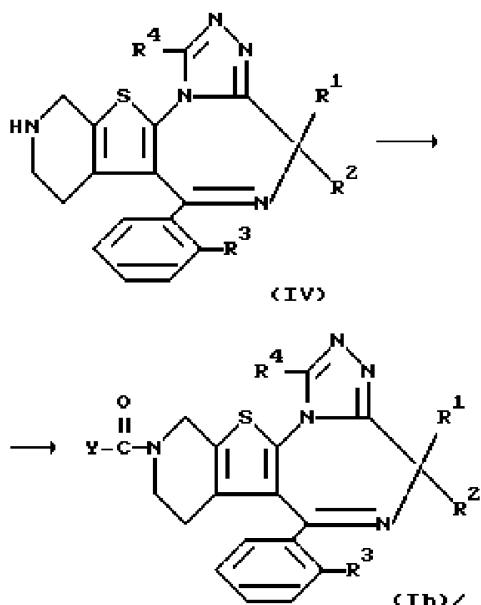
Синтез соединений, в которых X

представлен формулой $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{matrix}$ и $n = 1$,

проводят по следующей схеме реакции:



или реакционноспособное производное этой кислоты (VIII)



Если подробнее, то карбоновую кислоту общей формулы (VIII) или ее реакционноспособное производное конденсируют с соединением общей формулы (IV) и получают соединение общей формулы (IB), являющееся одним из целевых соединений.

Конденсацию проводят обычным образом. Реакционноспособные производные кислоты включают: галоидангидриды кислоты, такие как хлорангидриды, бромангидриды и т. п.; азиды кислоты; N-гидроксibenзотриазольное производное; активные сложные эфиры, такие как N-гидроксисукцинамид; симметричные ангидриды кислот; смешанные ангидриды со щелочными карбонатами, p-толуолсульфокислотой и т.п.

Реакцию проводят при нагревании без растворителя или в растворителе, не принимающем участия в реакции, например бензоле, толуоле, ксилоле, тетрагидрофуране, хлороформе, четыреххлористом углероде, диметилформамиде и т.п., с осуществлением, к примеру, дегалоидирования. Лучшие результаты достигаются при проведении реакции в присутствии неорганических солей, таких как гидрокарбонат натрия, карбонат калия, каустическая сода и т.п., или органических оснований, таких как триэтиламин, пиридин, пиримидин, диэтиланилин и т.п.

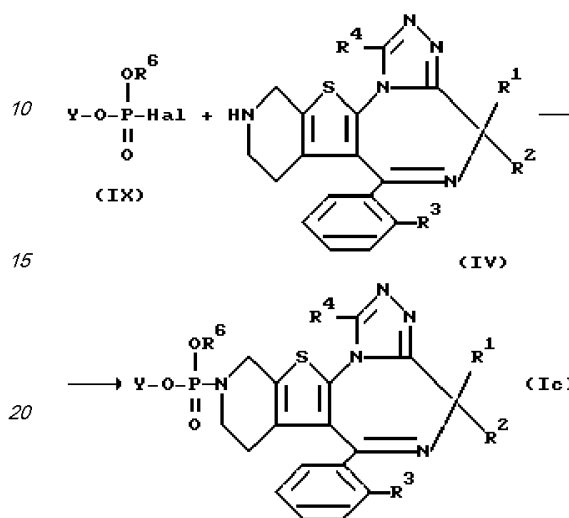
При использовании свободных кислот лучшие результаты достигаются в присутствии конденсирующего средства, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, дициклогексилкарбодиимид и т.п.

Препаративный способ 3

Синтез соединений, в которых X

представлен формулой $\begin{matrix} \text{OR}^6 \\ | \\ -\text{P}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ и $n = 1$,

5 осуществляют по следующей схеме реакции:



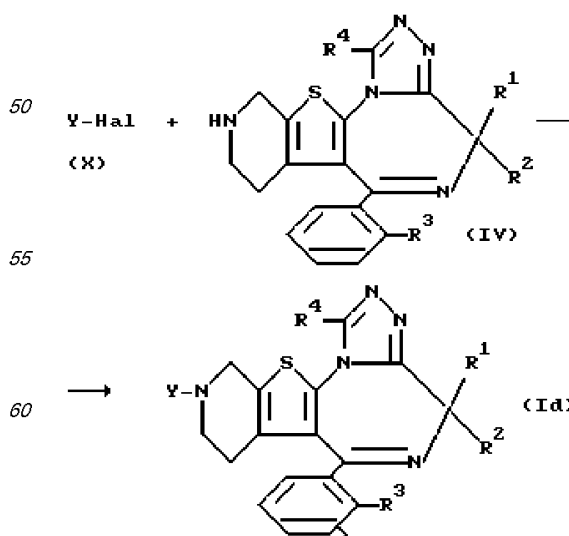
где Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁶ принимают соответственно вышеуказанные значения и Hal представляет атом галоида.

Галоидпроизводное формулы (IX) и соединение общей формулы (IV) вступают в реакцию с образованием целевого соединения формулы (Ic).

Реакция относится к реакции дегидрогалоидирования и ее проводят обычным путем при нагревании без растворителя или в растворителе, не принимающем участия в реакции и выбранном, например, из бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, хлороформа, четыреххлористого углерода и диметилформамида. Лучшие результаты достигаются в присутствии неорганических солей, таких как гидрокарбонат натрия, карбонат калия, карбонат натрия и каустическая сода, или органических оснований, таких как триэтиламин, пиридин, пиримидин, диэтиланилин и т.п.

Препаративный способ 4

45 Для синтеза соединений формулы (I), где $n = 0$, используют следующую схему реакции:



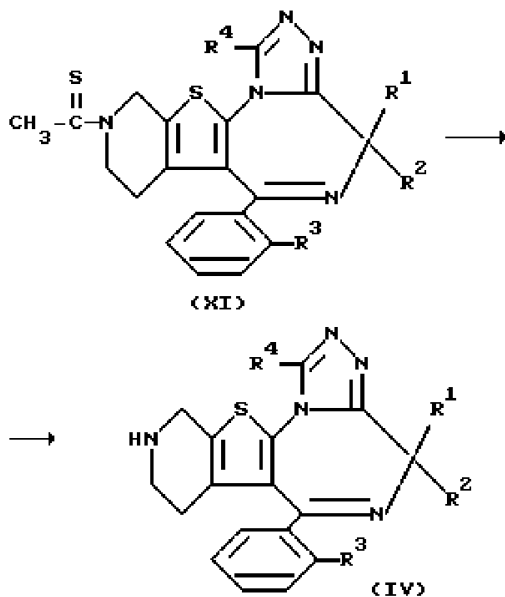
где Y, R¹, R², R³ и R⁴ принимают

соответственно вышеуказанные значения и Hal представляет атом галоида.

Галоидпроизводное формулы (X) вступает в реакцию с соединением общей формулы (IV) с образованием целевого соединения формулы (Id).

Реакция относится к реакции дегалоидирования и ее проводят обычным путем при нагревании без растворителя или в растворителе, не принимающем участия в реакции и выбранном из бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, хлороформа, четыреххлористого углерода и диметилформамида. Лучшие результаты достигаются при проведении реакции в присутствии неорганических солей, таких как гидрокарбонат натрия, карбонат калия, карбонат натрия и каустическая сода, или органических оснований, таких как триэтиламин, пиридин, пиримидин, диэтиланилин и т.п.

Исходное соединение формулы (IV), применяемое в вышеприведенных препаративных способах 1 - 4, может быть синтезировано согласно следующей методике.



где R¹, R², R³ и R⁴ принимают соответственно вышеприведенные значения.

Согласно приведенной схеме тиамида формулы (XI) подвергают гидролизу с получением соединения общей формулы (IV).

Гидролиз проводят по обычной методике, в которой соединение общей формулы (IV) может быть получено при нагревании в присутствии, например, гидроксида натрия, гидроксида калия, этоксида натрия, метоксида натрия и т.п. В реакции может быть использован растворитель, такой как метиловый спирт, этиловый спирт и т.п., тетрагидрофуран, диметоксиэтан или водный растворитель.

В случае вышеуказанного исходного соединения формулы (IV), в котором R¹ - водород, R² - метил и R⁴ - метил, препаративный способ его получения может быть отражен следующей конкретной схемой (см. фиг. 1 - 3).

На фиг. 3 знаком "*" отмечен асимметрический атом углерода и формула (XX) представляет соответствующий энантиомер.

Ниже вкратце иллюстрируется каждая из вышеприведенных стадий.

(Первая стадия)

2-Бромпропионилбромид формулы (XIII) по обычной методике конденсируют с соединением общей формулы (XII) и получают соединение общей формулы (XIV).

Реакцию проводят в двухфазной системе (в условиях реакции Шоттен-Баума) органического растворителя, такого как, например, толуол, бензол, ксилол и т. п., в присутствии либо гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п., либо основания, такого как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.п.

Или же реакция может быть проведена в присутствии основания, в том числе амина, такого как триэтиламин, пиридин и т.п., гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п., или гидрида щелочного металла, такого как гидрид натрия, гидрид калия и т.п., в растворителе, не принимающем участия в реакции, таком как, например, дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, толуол, бензол, ксилол, диметилформамид и т.п.

(Вторая стадия)

На этой стадии через соединение общей формулы (XIV) по обычной методике пропускают газообразный аммиак и получают соединение общей формулы (XV).

Реакцию рекомендуется проводить в интервале низких температур, например при 30 - 100°C.

Реакцию проводят без растворителя или в растворителе, не принимающем участия в реакции и выбранном из простых эфиров, таких как тетрагидрофуран, диоксан и т.п., этилацетата, хлороформа, метанола, этанола, пиридина и дихлорэтана.

(Третья стадия)

На данной стадии осуществляют дегидратацию соединения общей формулы (XV) по обычной методике с его циклизацией и образованием соединения общей формулы (XVI).

Одна из методик описывается более детально. Соединение растворяют в соответствующем растворителе, не принимающем участия в реакции, таком как, например, бензол, толуол, ксилол, пиридин и т.п., и к раствору добавляют эквивалент кислотного катализатора, такого как уксусная кислота, силикагель и т.п. Реакционную систему нагревают с удалением образующейся воды с помощью обезвоживающего средства или насадки Дина-Старка.

(Четвертая стадия)

На этой стадии проводят реакцию между пентасульфидом фосфора и соединением общей формулы (XVI) с получением соединения общей формулы (XVII).

Реакцию проводят в растворителе, таком как пиридин, диметоксиэтан, диглимы, тетрагидрофуран, толуол, бензол, ксилол и т.п. Реагентом может служить азид из пентасульфида фосфора, реактив Лаусона, (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дигиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид). В некоторых случаях реакцию проводят в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия.

(Пятая стадия)

На этой стадии осуществляют реакцию

ацетогидразида с соединением общей формулы (XVII) с его циклизацией и образованием соединения общей формулы (XVIII).

Реакцию проводят нагреванием ацетогидразида в растворителе, не принимающем участия в реакции, таком как, например, диоксан, диметоксиэтан, диглимы и т.п., или в отсутствие растворителя. Или же проводят реакцию гидразингидрата в растворителе, таком как метанол или этанол, и полученный гидразид вводят в реакцию с этил орто-ацетатом и получают целевой продукт. Еще в одном варианте может быть осуществлена реакция гидразида с ацетилхлоридом или уксусным ангидридом и затем проводят дегидратацию полученного продукта с получением соединения формулы (XVIII).

(Шестая стадия)

На этой стадии проводят по обычной методике гидролиз соединения общей формулы (XVIII) и получают соединение общей формулы (XIX).

Осуществляют реакцию по известным методикам, например нагреванием в присутствии гидроксида калия, гидроксида натрия, этоксида натрия, метоксида натрия, этоксида калия, метоксида калия и т.п., с получением в результате соединения общей формулы (XIX).

В реакции может быть использован растворитель, в том числе спиртовой растворитель, такой как метиловый спирт или этиловый спирт, тетрагидрофуран, диметоксиэтан или водные растворители.

Конкретный пример получения соединения общей формулы (XIX) использованием вышеприведенного ряда превращений иллюстрируется препаративным примером (см. ниже), где R³ - атом хлора.

Соединения общей формулы (XIX) являются новыми соединениями, играющими важную роль в качестве промежуточных продуктов для получения конечных соединений с хорошей анти-ФАТ активностью. Более конкретно, конечное соединение, полученное на основе промежуточного соединения (т.е. соединения общей формулы (I), где R¹ - атом водорода и R² - метил), проявляет неожиданно высокую анти-ФАТ активность по сравнению с известными производными 1,4-дизаепина. В этом смысле соединения общей формулы (IV), в которых R¹ - атом водорода и R² - низший алкил, в частности метил, являются очень ценными промежуточными продуктами.

Промежуточные соединения обладают асимметрическим атомом углерода, вследствие чего существуют в виде оптических изомеров. В практике изобретения d1-изомеры при желании могут быть разделены на оптически активные продукты.

Разделение может быть осуществлено на стадии получения соединения общей формулы (XV) с применением для разделения оптического разделяющего средства, такого как: (+) или (-)-винная кислота, (+) или (-)-камфорная кислота, (+) или (-)-дибензоилвинная кислота, (+) или (-)-10-камфорсульфоновая кислота, (+) или (-)-миндальная кислота и т.п. Или же на стадии получения соединений общей формулы (IV) или (XIX) разделение может быть осуществлено применением оптического

разделяющего средства, такого как дибензоил-D-винная кислота или дибензоил-L-винная кислота. И еще в одном варианте разделение возможно на стадии получения соединений общих формул (XV), (XIX) или (IV) применением колонки для разделения оптических изомеров, такой как, например, колонка с хиральным полиамидом на силикагеле в ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с элюированием смесью тетрагидрофуран-гексан.

Другие соединения, отличные от описанных в способах их получения, могут быть получены аналогичным путем, но на основе других исходных продуктов.

Экспериментальный пример

Испытание на связывание ФАТ-рецептора с тромбоцитами человека

(Методика)

Тромбоциты отбирают обычным путем у здоровых людей и суспендируют до концентрации 10⁸ тромбоцитов/460 мкл в связующем буфере (10 мМ фосфатного солевого буфера (pH 7) с 0,1% (мас./об.) АБС (альбумина бычьей сыворотки) и 0,9 мМ CaCl₂). Тромбоциты (10⁸) в 460 мкл буфера переносят в полипропиленовые пробирки и предварительно инкубируют с испытуемым соединением (20 мкл) после центрифугирования в течение 6 мин при 37 °С. Затем в пробирки добавляют 20 мкл раствора связующего буфера с ³H-ФАТ (конечная концентрация ³H-ФАТ 0,6 нМ) и инкубируют 6 минут. Реакцию связывания прекращают добавлением 3 мл охлажденного льдом промывного раствора (солевой раствор, содержащий 0,1% (мас./об.) АБС). Тромбоциты отделяют вакуумным фильтрованием на стеклянных фильтрах (Whatman GF/C). После высушивания стеклянного фильтра с помощью сцинтиллятора с жидкостным сцинтиллирующим счетчиком измеряют радиоактивность фильтра.

Процент ингибирования подсчитывают по нижеприведенному уравнению и последующей интерполяцией полученных результатов получают значения ИК (ингибирующей концентрации).

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{\langle \text{общее связывание} \rangle - \langle \text{общее связывание с соединением} \rangle}{\langle \text{общее связывание} \rangle - \langle \text{общее неспецифическое связывание} \rangle}$$

где связывание - радиоактивность связывания в отсутствие холодного ФАТ или испытуемых соединений;
неспецифическое связывание - радиоактивность связывания в присутствии 10⁻⁵ М ФАТ.

Полученные результаты приведены в таблице.

Неспецифическое связывание - радиоактивность (dpm) после инкубирования с 10⁻⁵ М ФАТ.

Полученные результаты приведены в таблице.

Знаком "*" обозначен асимметрический атом углерода и знаком "(+)" и "(-)" указаны направления удельного вращения.

Из таблицы очевидно, что соединения изобретения обладают анти-ФАТ активностью. Более того, найдено, что соединения обладают повышенной и более

продолжительной анти-ФАТ активностью при большей безопасности по сравнению с известными соединениями. Таким образом, настоящее изобретение обладает большими достоинствами.

Соответственно, соединения изобретения будут эффективны для лечения и профилактики заболеваний, передаваемых ФАТ.

Типичные заболевания, по отношению к которым соединения применимы в качестве лечебных и профилактических средств, включают: аллергические заболевания, астму, тромбоз, церебральную апоплексию (внутричерепное кровоизлияние, внутричерепной тромбоз), инфаркт миокарда (стенокардия), синдром коагулопатии потребления человека (СГП), тромбофлебиты, гломерулярный гепатит, анафилактический шок, шок от кровотечения и т.п. соединения изобретения будут особенно полезными в качестве противоаллергических средств и противоастматических средств.

При введении этих соединений в качестве анти-ФАТ средств они могут быть использованы в пероральных дозировках в виде таблеток, порошков, гранул, капсул, сиропов и т.п. Или же они могут быть использованы в парентеральных дозировках в виде свеч, инъекций, внешнего лекарственного средства или капельного внутреннего вливания. В случае изобретения соединения рекомендуется применять в качестве перорального средства.

Дозировки могут зависеть от вида заболевания, его тяжести и возраста больного. В случае перорального введения соединения применяют в дозировках 0,001 - 10 мг/кг, предпочтительно 0,01 - 0,5 мг/кг.

Препараты для перорального или парентерального введения могут быть изготовлены применением обычных фармацевтически приемлемых добавок. Для получения растворов для инъекций или капельного внутривенного вливания к основному компоненту добавляют при необходимости модификаторы pH, буферные растворы, стабилизаторы и солюбилизаторы. Смесь может быть высушена вымораживанием при необходимости с получением инъекций для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения или для капельного внутривенного вливания.

Ниже представлены данные по острой токсичности, полученные при испытании на крысах соединения примера 77, LD₅₀ (мг/кг):

Орально - Внутривенно
самцы
1000 - 2000 - 120 - 240
самки
612 - 120 - 240

Ниже приведены типичные примеры изобретения, которые не следует рассматривать как ограничивающие его.

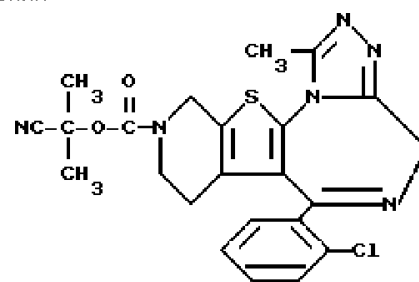
В числе приведенных ниже примеров: (А) примеры 1 - 77 и препаративные примеры 1 - 29; (В) примеры 78 - 104 и препаративные примеры 30 - 34; (С) примеры 105 - 120 и препаративные примеры 35 - 43; (D) примеры 121 - 137 и препаративные примеры 44 - 52.

Необходимо отметить, что получение исходных соединений или веществ описывается в виде препаративных

примеров.

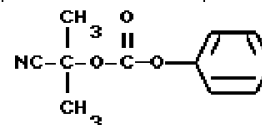
ПРИМЕР 1

6-(2-Хлорфенил)-3-(1-циано-1-метилэтокси карбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дизазепин



(1) Синтез

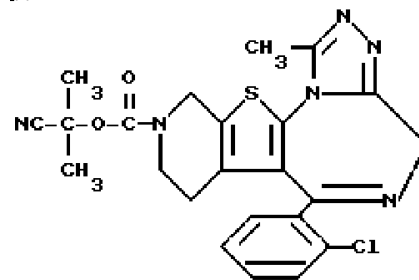
1-циано-1-метилэтилфенилкарбоната



При охлаждении льдом к 0,85 г (10 ммоль) циангидрина ацетона в пиридине (20 мл) по каплям прибавляют 1,4 г (9 ммоль) фенилхлорформата, после чего перемешивают 30 минут. После завершения реакции растворитель отгоняют с получением остатка, который растворяют в хлороформе и промывают 1 н. соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат над сульфатом магния. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - н-гексан (1:49) и получают с количественным выходом целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества.

(2) Синтез

6-(2-хлорфенил)-3-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дизазепина



В хлороформе растворяют 0,5 г 1-циано-1-метилэтилфенилкарбоната и 0,15 г 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5] тиено[3,2-f] [1,2,4] триазоло[4,3-а] [1,4]дизазепина, хорошо перемешивают, после чего растворитель отгоняют. Полученную смесь перемешивают в бане при 120°C 1 час. После охлаждения и очистки колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью хлороформ - этанол (99:1) получают 0,18 г целевого продукта в виде аморфного вещества.

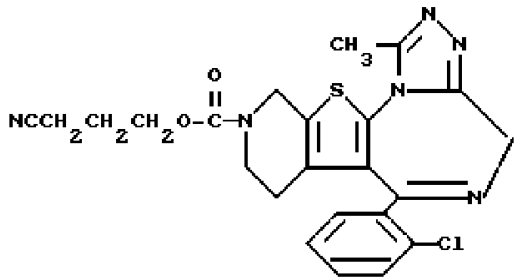
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,77 (6H, с), 1,8-2,2 (2H, м), 2,68 (3H, с), 3,1-3,6 (2H, м), 4,22 (1H, м), 4,50-4,88 (2H, м), 5,6

(1H, м), 7,35 (4H, м).

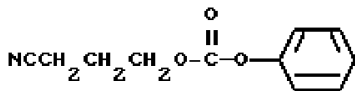
FABMS (M+H⁺) m/z: 481

ПРИМЕР 2

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



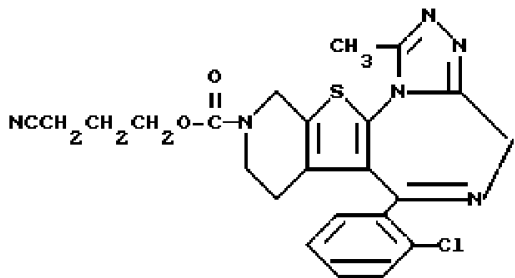
(1) Синтез 3-цианопропилфенилкарбоната



При охлаждении льдом к 0,85 г 4-гидроксипропаннитрила и 1,5 г пиридина в хлороформе (20 мл) по каплям прибавляют 1,5 г фенилхлорформата, после чего перемешивают 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат над сульфатом магния. Затем растворитель отгоняют и очисткой остатка на колонке с силикагелем с элюированием смесью этилацетат - н-гексан (3:17) получают 1,2 г целевого соединения.

(2) Синтез

6-(2-хлорфенил)-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина



В хлороформе растворяют 0,11 г 1-цианопропилфенилкарбоната и 0,13 г 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, хорошо перемешивают, после чего растворитель отгоняют. Полученную смесь перемешивают 1 час в бане при 110°C, затем охлаждают и после очистки хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием смесью хлороформ - этанол (49:1) получают 0,1 г целевого продукта.

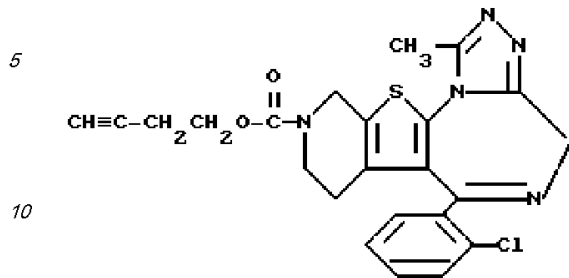
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,41-1,80 (м, 2H), 1,80-2,17 (м, 2H), 2,22-2,52 (м, 2H), 2,6 (с, 3H), 2,80-5,76 (м, 6H), 4,2 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,3 (м, 4H).

FABMS (M+H⁺) m/z: 481

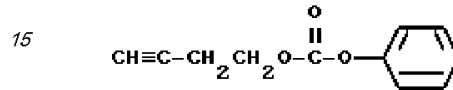
ПРИМЕР 3

3-(3-Бутилиноксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-

8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



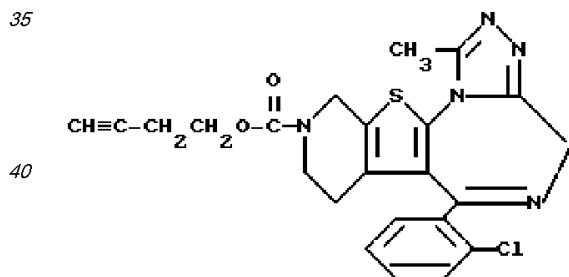
(1) Синтез 3-бутилфенилкарбоната



При охлаждении льдом к 0,7 г 3-бутил-1-ола и 1,5 г пиридина в дихлорметане (20 мл) по каплям прибавляют 1,7 г фенилхлорформата и перемешивают 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат над сульфатом магния. Затем растворитель отгоняют и после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - н-гексан (1:49) с количественным выходом получают целевое соединение в виде бесцветного масла.

(2) Синтез

3-(3-бутилиноксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина



В хлороформе растворяют 0,1 г 3-бутилфенилкарбоната и 0,18 г 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, хорошо перемешивают, после чего растворитель отгоняют. Полученную смесь перемешивают 1 час при 110°C. После охлаждения и очистки колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью хлороформ - этанол (99:1) получают 0,17 г целевого продукта.

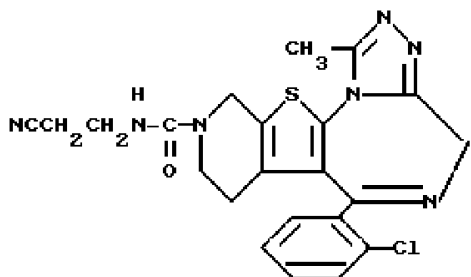
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,60 - 2,16

(м, 2H), 1,94 (с, 3H), 2,5 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,86 - 5,74 (м, 6H), 4,17 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,29 (м, 4H).

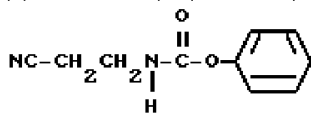
MS m/z (Pos. Gab): 466 (M + H⁺).

ПРИМЕР 4

6-(2-Хлорфенил)-3-(2-цианоэтиламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



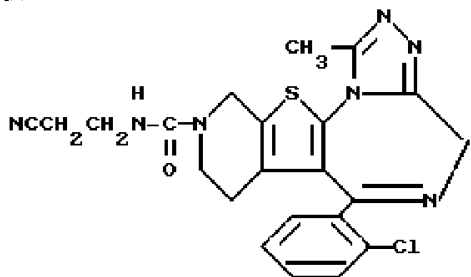
(1) Синтез N-(2-цианоэтил)карбамата



При охлаждении льдом к 0,7 г 3-аминопропионитрила и 1,2 г триэтиламина в дихлорэтане (20 мл) по каплям прибавляют 1,4 г фенилхлорформата и перемешивают 30 минут. После завершения реакции смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя и очистки колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - н-гексан (1:9) получают 1,3 г целевого соединения.

(2) Синтез

6-(2-Хлорфенил)-3-(2-цианоэтиламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепина



В хлороформе растворяют 0,09 г N-(2-цианоэтил)карбамата и 0,18 г 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепина, хорошо перемешивают, после чего растворитель отгоняют. Полученную смесь перемешивают 1 час при 140°C. После охлаждения очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью хлороформ - метанол (19:1) получают 0,12 г целевого продукта.

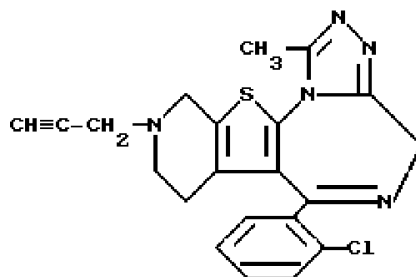
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,45 - 2,23 (м, 2H), 2,6 (т, J = 7 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,80 - 5,69 (м, 9H), 7,29 (м, 4H).

MS m/z (Pos. Fab): 466 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 5

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2-пропил)-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

5



10

К раствору 0,12 г 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепина в диметилформамиде (20 мл) при комнатной температуре добавляют гидрид натрия (30 мг 60%) и перемешивают 1 час при 60°C. При комнатной температуре добавляют 60 мг 3-бромпропина и реакционную смесь перемешивают 1 час при 60°C. После охлаждения в реакционную смесь добавляют воду, экстрагируют этилацетатом и сушат над сульфатом магния. Удалением растворителя и очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью хлороформ - метанол (98,5: 1,5) получают 20 мг целевого продукта.

15

20

25

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,52 - 2,12 (м, 2H), 2,25 (т, J = 2 Гц, 1H), 2,16 - 2,84 (м, 2H), 2,66 (с, 2H), 3,45 (д, J = 2 Гц, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,9 - 4,4, 5,20 - 5,76 (2м, 2H), 7,27 (м, 2H).

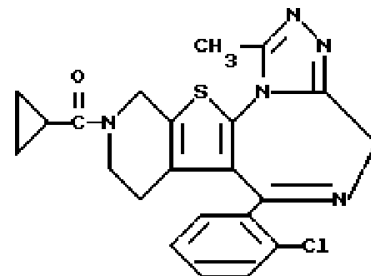
30

MS m/z: 407.

ПРИМЕР 6

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-циклопропанкарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

35



40

45

В 4 мл N,N-диметилформамида растворяют 90 мг циклопропанкарбонилхлорида и к полученному раствору по каплям при -60°C добавляют раствор 150 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепина в 6 мл N,N-диметилформамида и 210 мг триэтиламина и смесь перемешивают 30 минут. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над сульфатом магния. После фильтрования, отгонки растворителя и очистки полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью MeOH - CH₂Cl₂ (1:99) получают 140 мг (выход 79%) целевого соединения.

50

55

60

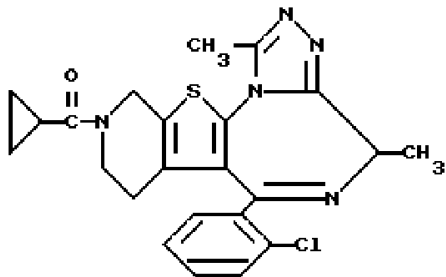
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,4 - 1,3 (м, 4H), 1,4 - 2,7 (м, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,8 (м, 6H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

Ms m/z (Pos. Fab.): 438 (M + H)⁺.

-14-

ПРИМЕР 7

6-(2-Хлорфенил)-3-циклопропанкарбонил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



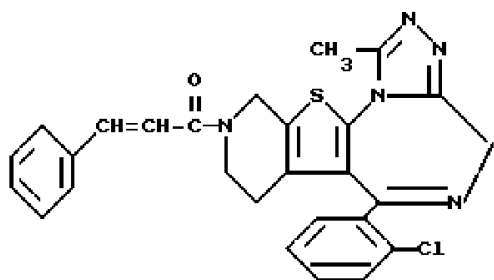
В 4 мл N,N-диметилформаида растворяют 100 мг 6-(2-хлорфенил)-3-циклопропанкарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, к полученному раствору добавляют 54 мг гидроида натрия (55%) и 0,5 мл метилброида и смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре. Реакцию прекращают добавлением воды и раствор нейтрализуют уксусной кислотой. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток экстрагируют 20 мл дихлорметана. Полученный раствор сушат над безводным сульфатом магния, растворитель удаляют и после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (400 меш, 10 г) получают заглавное соединение.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,55 - 1,15 (м, 4Н), 1,45 - 2,50 (м, 3Н), 2,1 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 2,66 (с, 3Н), 2,8 - 4,8 (м, 3Н), 4,26 (к, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,8 - 5,2 (м, 1Н), 7,05 - 7,65 (м, 4Н).

MS m/z (Pos. Fab.): 452 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 8

6-(2-Хлорфенил)-3-циннамоил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



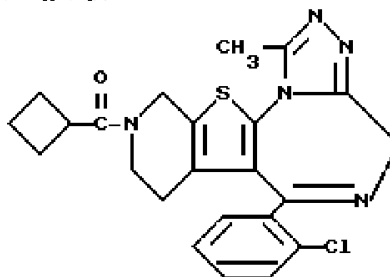
В 8 мл N,N-диметилформаида растворяют 80 мг циннамоилхлорида и к полученному раствору по каплям прибавляют 4 мл раствора 120 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина и 160 мг триэтиламина в N,N-диметилформаиде и смесь перемешивают. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют хлороформом, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют, растворитель отгоняют и после очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью MeOH -

CH_2Cl_2 (1:99) получают 11 мг (68%) заглавного соединения.

MS m/z (Pos. Fab.): 500 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 9

6-(2-Хлорфенил)-3-циклобутанкарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



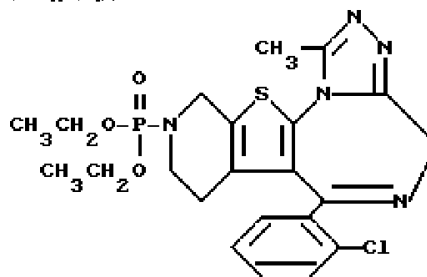
В 8 мл N,N-диметилформаида растворяют 50 мг циклобутанкарбонической кислоты, 70 мг моногидрата 1-гидроксibenзотриазола и 150 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, при охлаждении льдом добавляют 100 мг N,N'-дициклогексилкарбодииида, после чего перемешивают 10 минут при той же температуре и сутки при 4°C. Затем после перемешивания еще 1 час при комнатной температуре нерастворимое вещество отфильтровывают и растворитель отгоняют. Добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, после чего экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор отфильтровывают, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью MeOH - CH_2Cl_2 (1:99) получают 180 мг (98%) целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 2,5 (м, 9Н), 2,67 (с, 3Н), 2,8 - 5,9 (м, 6Н), 7,1 - 7,6 (м, 4Н).

MS m/z (Pos. Fab.): 452 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 10

6-(2-Хлорфенил)-3-диэтилфосфоро-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В 5 мл тетрагидрофурана и 1 мл триэтиламина растворяют 100 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, к полученному раствору добавляют 100 мг диэтилхлорфосфата и смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре. Реакционный раствор прибавляют к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют

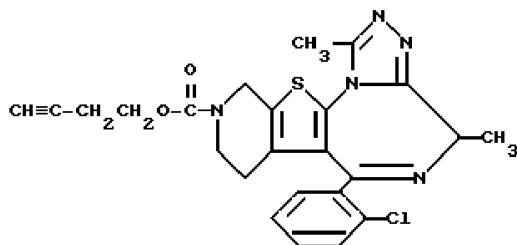
при пониженном давлении и очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95) получают 100 мг (72%) целевого соединения.

MS (FAB): 506 (M + H)⁺.

¹H-ЯМР (90 МГц,): 1,28 (т, J = 8, 6H), 1,44 - 2,20 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,7 - 4,6 (м, 9H), 5,33 - 5,72 (м, 1H), 7,12 - 7,48 (м, 5H).

ПРИМЕР 11

3-(3-Бутилоксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



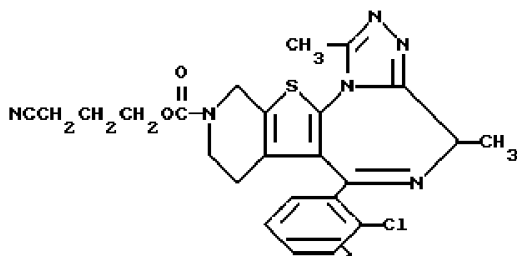
К раствору 57 мг
3-(3-бутилоксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепина в диметилформамиде (2 мл) добавляют 28 мг гидроксида натрия (55%) и 0,2 мл метилбромида и перемешивают 1 час при комнатной температуре.

Для прекращения реакции добавляют воду и раствор нейтрализуют уксусной кислотой. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток экстрагируют 10 мл дихлорметилена и затем 20 мл дихлорметилена. Раствор сушат над сульфатом магния, растворитель удаляют и после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (400 меш, 10 г) с элюированием смесью метанол - дихлорметан (1:99) получают 24 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl_3): 7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, д, J = 18 Гц, N- CH_2 (C-2)), 4,5 (1H, J = 18 Гц, N- CH_2 (C-2)), 4,2 (1H, м, C₈-H), 4,1 (2H, т, J = 8 Гц, O- CH_2), 2,7 (3H, с), 2,5 (2H, дв. т, J = 1,7 Гц, = - CH_2), 2,1 (3H, д, J = 7 Гц, CHCH_3), 3 - 2 (5H, м).

ПРИМЕР 12

6-(2-Хлорфенил)-8,11-диметил-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



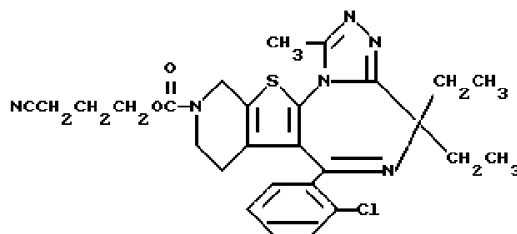
К раствору 62 мг
6-(2-хлорфенил)-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепина в 2 мл диметилформамида при комнатной температуре добавляют 34 мг

гидрида натрия (55%) и 0,2 мл метилбромида и смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре. Для прекращения реакции к раствору добавляют воду и нейтрализуют уксусной кислотой. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток экстрагируют 10 мл дихлорметилена и затем 20 мл дихлорметилена. Раствор сушат над сульфатом магния, растворитель удаляют и после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (400 меш, 10 г) с элюированием смесью метанол - дихлорметан (1:99) получают 21 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl_3): 7,4 (2H, Ar), 4,9 (1H, д, J = 18 Гц, N- CH_2 (C-2)), 4,5 (1H, д, J = 18 Гц, N- CH_2 (C-2)), 4,2 (1H, м, C₈-H), 4,1 (2H, т, J = 8 Гц, O- CH_2), 2,7 (3H, с), 2,4 (3H, д, J = 7 Гц), 2,1 (3H, д, J = 7 Гц, CHCH_3), 3 - 2 (6H, м).

ПРИМЕР 13

6-(2-Хлорфенил)-8,8-диэтил-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4] триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



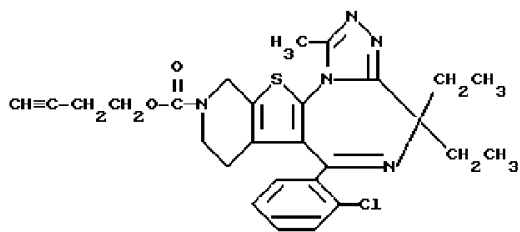
К раствору 69 мг
6-(2-хлорфенил)-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепина в 2 мл диметилформамида при комнатной температуре добавляют 10 мг гидроксида натрия (55%) и 0,03 мл метилбромида и перемешивают 2 часа при комнатной температуре.

Тонкослойной хроматографией выявлено присутствие исходного соединения и двух новых продуктов, а именно: моноэтилпроизводного и диэтилпроизводного. Поэтому добавляют 10 мг гидроксида натрия и 0,03 мл этилбромида, перемешивают еще 2 часа, после чего для прекращения реакции к раствору добавляют воду и нейтрализуют уксусной кислотой. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток экстрагируют 10 мл дихлорметилена и затем 20 мл дихлорметилена. Раствор сушат над сульфатом магния, растворитель удаляют и после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (400 меш, 13 г) с элюированием смесью метанол - дихлорметан (1:99) получают 41 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl_3): 7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, д, J = 18 Гц, N- CH_2 (C-2)), 4,5 (1H, J = 18 Гц, N- CH_2 (C-2)), 4,1 (2H, т, J = 8 Гц, O- CH_2), 2,7 (3H, с, CH_3), 2,0 - 2,7 (10H, м), 1,3 (6H, т, J = 7 Гц, CH_2CH_3).

ПРИМЕР 14

3-(3-Бутилоксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-8,8-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

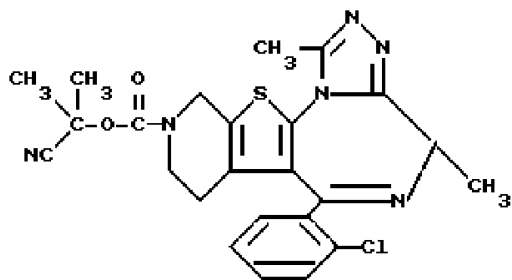


Воспроизведена общая методика примера 12 использованием 65 г 3-(3-бутилоксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3']-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дизаепина. Получено 23 мг целевого продукта.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃): 7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, д, J = 18 Гц, N-CH₂(C-2)), 4,5 (1H, J = 18 Гц, N-CH₂(C-2)), 4,1 (2H, т, J = 8 Гц, O-CH₂), 2,7 (3H, с, CH₃), 2,0 - 2,7 (8H, м, CH₂CH₃ и CH₂CH₃), 1,3 (6H, т, J = 7 Гц, CH₂CH₃).

ПРИМЕР 15

6-(2-Хлорфенил)-3-(1-циано-1-метилэтокси карбонил)-7,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дизаепин



К раствору 1,12 г соединения примера 1 в N,N-диметилформамиде (3 мл) при охлаждении льдом добавляют 0,24 г гидрида натрия (60%) и перемешивают 30 минут. Затем к раствору добавляют 0,37 мг метилбромида, перемешивают 30 минут при охлаждении льдом и 1 час при комнатной температуре. После завершения реакции добавляют воду, экстрагируют хлороформом и сушат сульфатом магния. Полученный после фильтрования и концентрирования остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью хлороформ - метанол (99:1) и получают 0,19 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,76 (с, 6H), 1,8 - 2,2 (м, 2H), 2,1 (д, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,0 - 3,9 (м, 2H), 4,24 (к, 1H), 4,3 - 4,9 (м, 2H), 7,35 (м, 4H).

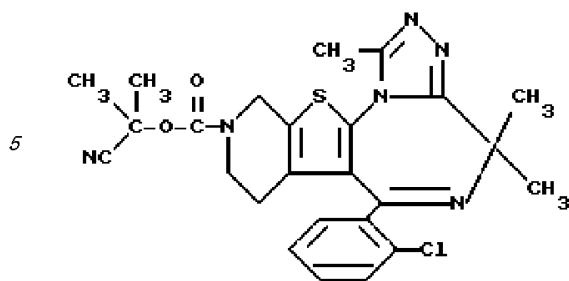
FABMS (M + H⁺) m/z: 495.

ПРИМЕРЫ 16 - 71

По методике вышеприведенного примера получены следующие соединения.

ПРИМЕР 16

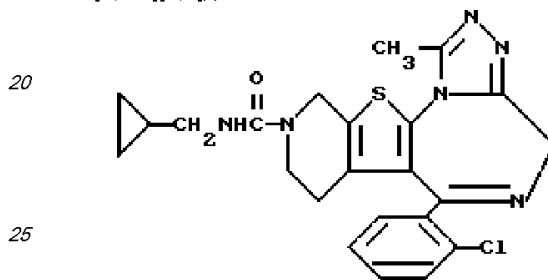
6-(2-Хлорфенил)-3-(1-циано-1-метилэтокси карбонил)-8,8,11-триметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дизаепин



¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,8 (с, 6H), 2,8 (с, 3H), 3,1 (с, 3H), 3,0 - 3,9 (м, 4H), 3,8 (с, 3H), 4,4 - 4,9 (м, 2H), 7,4 (м, 4H).

ПРИМЕР 17

6-(2-Хлорфенил)-3-циклопропилметиламинокарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дизаепин

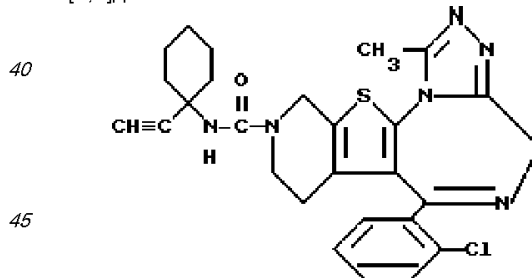


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,04 - 0,32 (м, 2H), 0,36 - 0,60 (м, 2H), 0,70 - 1,16 (м, 1H), 1,52 - 2,17 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,84 - 5,85 (м, 7H), 3,04 (дв. д, J = 6 Гц, 7 Гц, 2H), 7,32 (м, 4H).

FABMS (M + N⁺) m/z: 467.

ПРИМЕР 18

6-(2-Хлорфенил)-3-(1-этинилциклогексиламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дизаепин

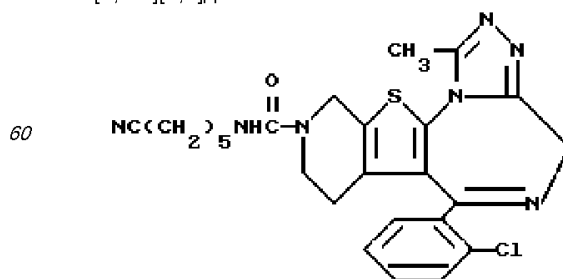


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,12 - 2,24 (м, 12H), 2,37 (с, 1H), 2,80 - 5,76 (м, 7H), 7,29 (м, 4H).

FABMS (M + N⁺) m/z: 519.

ПРИМЕР 19

6-(2-Хлорфенил)-3-(5-цианопентиламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дизаепин

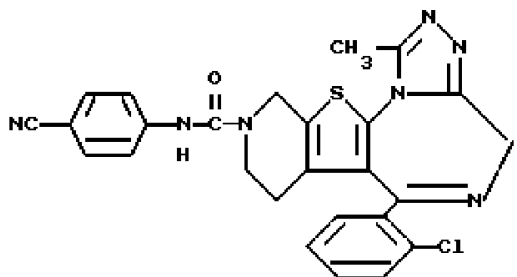


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,28 - 2,16 (м, 8H), 2,32 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 2,81 - 5,68 (м, 9H), 7,29 (м, 4H).

FABMS ($M + H^+$) m/z : 508.

ПРИМЕР 20

6-(2-Хлорфенил)-3-(4-цианофениламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

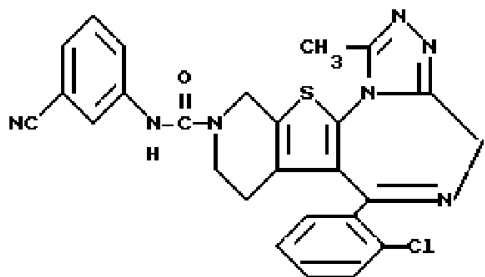


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,55 - 2,18 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,8 - 5,7 (м, 6H), 7,32 (м, 4H), 7,47 (м, 4H), 8,4 (уш., с, 1H).

FABMS ($M + H^+$) m/z : 514.

ПРИМЕР 21

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-цианофениламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

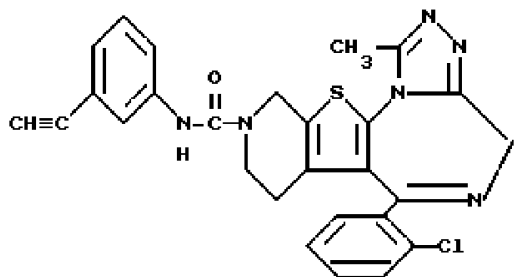


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,43 - 2,17 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 3,04 - 5,68 (м, 6H), 7,05 - 7,72 (м, 8H).

FABMS ($M + H^+$) m/z : 514.

ПРИМЕР 22

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-этинилфениламинокарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

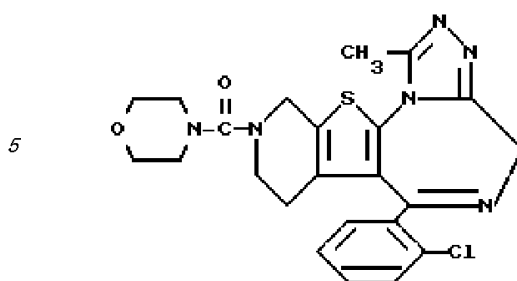


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 2,4 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 3,01 (с, 1H), 3,05 - 5,08 (м, 6H), 6,64 (уш. с, 1H), 6,88 - 7,48 (м, 8H).

FABMS ($M + H^+$) m/z : 513.

ПРИМЕР 23

6-(2-Хлорфенил)-3-(1,1-диметил-2-пропилоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



5

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,32 - 2,44 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,92 - 5,8 (м, 6H), 3,21 (т, $J = 6$ Гц, 4H), 3,63 (т, $J = 6$ Гц, 4H), 7,29 (м, 4H).

FABMS ($M + H^+$) m/z : 483.

ПРИМЕР 24

6-(2-Хлорфенил)-3-(1-этинилциклопентилкарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

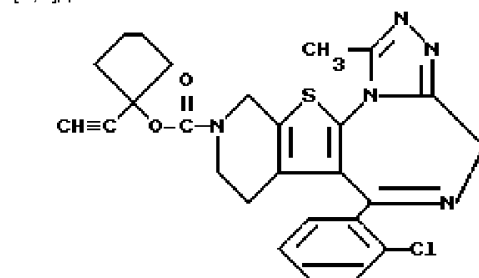
310

315

320

325

330



$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,40 - 2,44 (м, 10H), 2,56 (с, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,9 - 5,8 (м, 6H), 7,29 (м, 4H).

FABMS ($M + H^+$) m/z : 506.

ПРИМЕР 25

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(фенилэтинилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

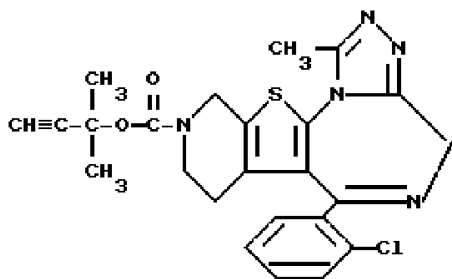
225

230

235

RU 2117670 C1

RU 2117670 C1

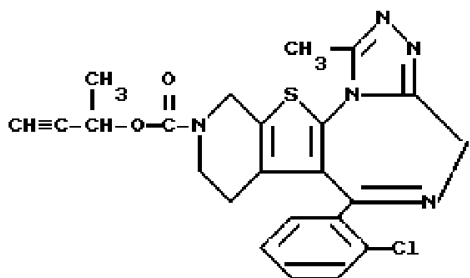


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,40 - 2,18 (м, 2H), 1,68 (с, 6H), 2,53 (с, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,90 - 5,76 (м, 6H), 7,3 (м, 4H).

FABMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : 480.

ПРИМЕР 27

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(1-метил-2-пропилоксикарбонил)- 2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3- a][1,4]дiazепин

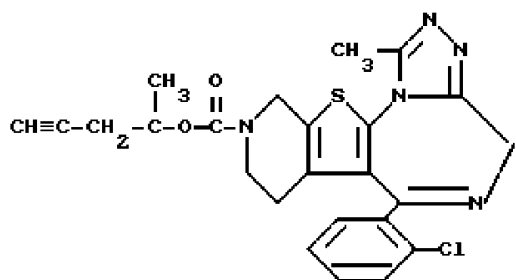


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,38 - 2,32 (м, 2H), 1,5 (д, $J = 7$ Гц, 3H), 2,45 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,88 - 5,70 (м, 6H), 5,34 (дв. к, $J = 2$ Гц, 7 Гц, 1H), 7,29 (м, 4H).

FABMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : 466.

ПРИМЕР 28

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(1-метил-3-бутилоксикарбонил)- 2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3- a][1,4]дiazепин

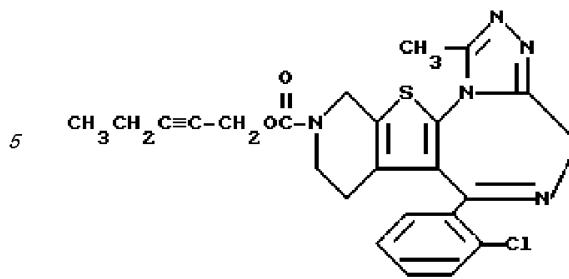


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,3 (д, $J = 7$ Гц, 3H), 1,5 - 2,6 (м, 5H), 2,66 (с, 3H), 2,88 - 5,72 (м, 7H), 7,29 (м, 4H).

FABMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : 480.

ПРИМЕР 29

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2-пентинилоксикарбонил)- 2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3- a][1,4]дiazепин

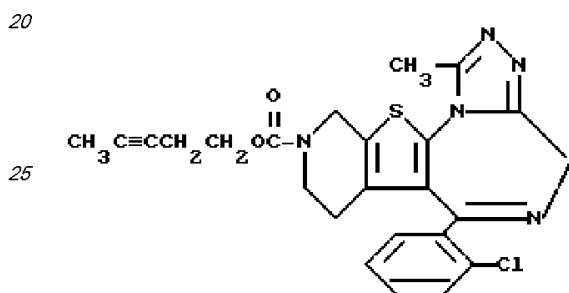


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,13 (д, $J = 7$ Гц, 3H), 1,54 - 2,36 (м, 2H), 2,25 (тр. к, $J = 2$ Гц, 7 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,84 - 5,76 (м, 6H), 4,66 (т, $J = 2$ Гц, 2H), 7,3 (м, 4H).

FABMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : 480.

ПРИМЕР 30

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(3-пентинилоксикарбонил)- 2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3- a][1,4]дiazепин

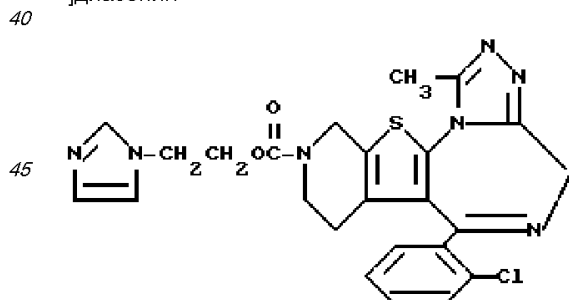


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,5 - 2,2 (м, 2H), 1,74 (т, $J = 2$ Гц, 3H), 2,42 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,9 - 5,7 (м, 6H), 4,11 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 7,3 (м, 4H).

FABMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : 480.

ПРИМЕР 31

6-(2-Хлорфенил)-3-[2-(имидазол-1-ил)этоксикарбонил]-11-метил- 2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3- a][1,4]дiazепин

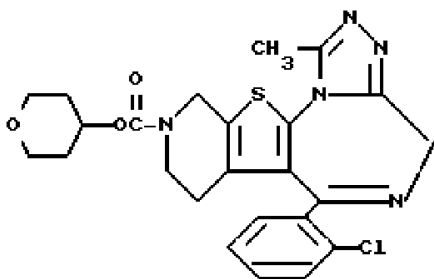


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,50 - 2,19 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,8 - 5,8 (м, 10H), 6,70 - 6,92 (м, 1H), 6,92 - 7,06 (м, 1H), 7,12 - 7,54 (м, 1H), 7,30 (м, 4H).

FABMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : 508.

ПРИМЕР 32

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2,3,5,6-тетрагидропиран-4-ил)оксикарбонил)- 2,3,4,5-тетрагидро- 8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3- a][1,4]дiazепин

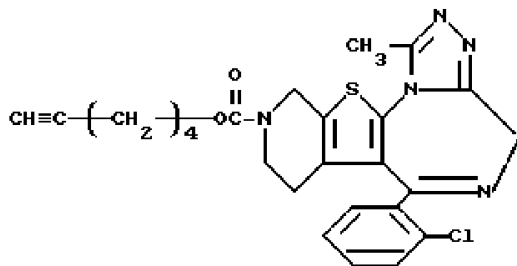


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,40 - 2,12 (м, 6H), 2,67 (с, 3H), 2,84 - 5,68 (м, 11H), 7,29 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 498.

ПРИМЕР 33

6-(2-Хлорфенил)-3-[5-гексинилоксикарбонил]-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

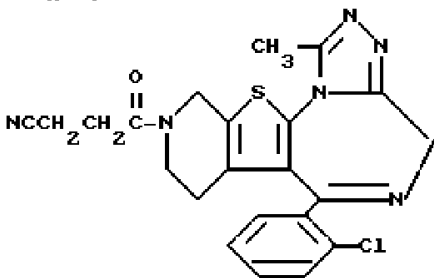


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,20 - 2,32 (м, 6H), 1,94 (т, J = 2 Гц, 1H), 2,21 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,84 - 5,76 (м, 6H), 7,28 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 494.

ПРИМЕР 34

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-циано-1-оксопропил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

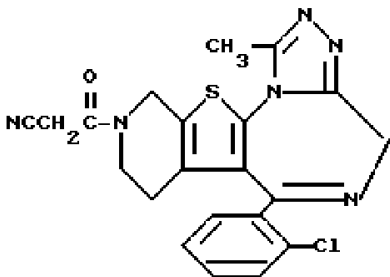


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,16 - 2,38 (м, 2H), 2,42 - 2,79 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 3,20 - 5,72 (м, 6H), 7,31 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 451.

ПРИМЕР 35

6-(2-Хлорфенил)-3-(2-циано-1-оксоэтил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

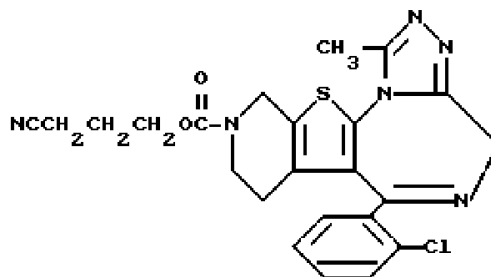


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,60 - 2,35 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 3,20 - 5,76 (м, 8H), 7,3 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 437.

ПРИМЕР 36

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-цианопропоксикарбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

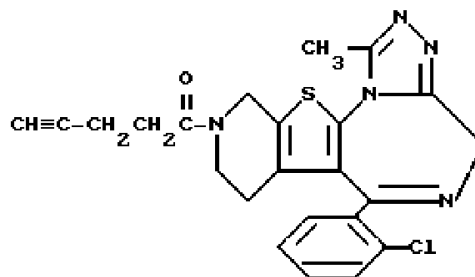


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,41 - 1,80 (м, 2H), 1,80 - 2,17 (м, 2H), 2,22 - 2,52 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,86 - 5,76 (м, 6H), 4,2 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,3 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 481.

ПРИМЕР 37

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(1-оксо-4-пентинил)-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

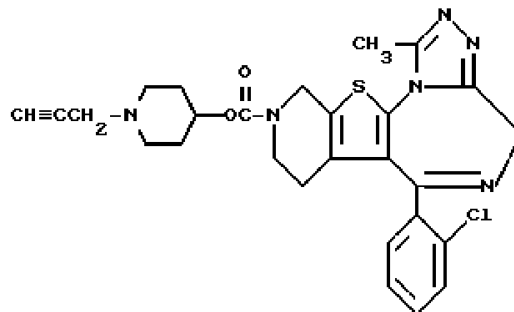


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,54 - 2,18 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 2,44 - 2,65 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,88 - 5,76 (м, 6H), 7,42 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 450.

ПРИМЕР 38

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(1-пропаргилпиперидин-4-ил)оксикарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

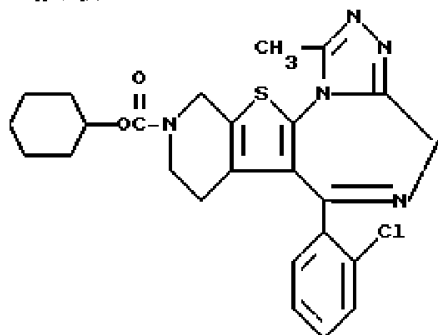


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,4 - 2,9 (м, 11H), 2,25 (т, 1H), 2,7 (с, 3H), 3,3 (д, 2H), 3,0 - 3,9 (м, 2H), 4,0 - 4,9 (м, 1 + 2H), 5,4 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FD): 535.

ПРИМЕР 39

6-(2-Хлорфенил)-3-циклогексилоксикарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

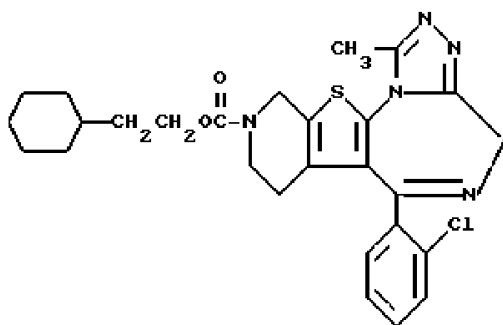


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,2 - 2,3 (м, 12H), 2,7 (с, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 4,0 - 4,8 (м, 1 + 1 + 2H), 5,4 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 496.

ПРИМЕР 40

6-(2-Хлорфенил)-3-циклогексилэтоксикарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

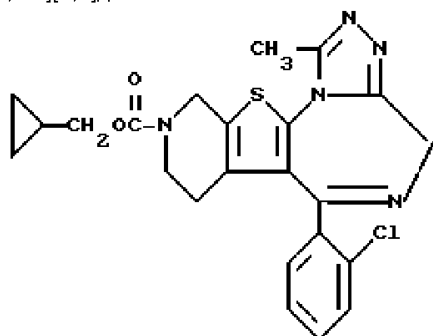


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,6 - 2,7 (м, 17H), 2,7 (с, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 4,0 - 4,4 (м, 1 + 2H), 4,4 - 4,8 (м, 2H), 5,4 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 538.

ПРИМЕР 41

6-(2-Хлорфенил)-3-циклопропилметоксикарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

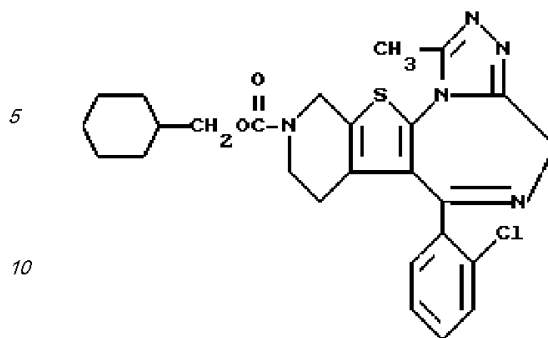


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,2 - 2,0 (м, 2H), 2,7 (с, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 3,8 - 4,0 (д, 2H), 4,4 - 4,8 (м, 1 + 2H), 5,4 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 468.

ПРИМЕР 42

6-(2-Хлорфенил)-3-циклогексилметоксикарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

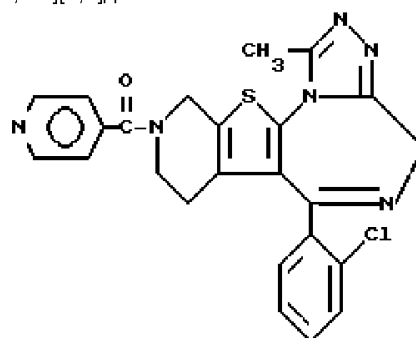


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,8 - 2,2 (м, 13H), 2,7 (с, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 3,7 - 4,0 (д, 2H), 4,1 - 4,8 (м, 1 + 2H), 5,4 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 510.

ПРИМЕР 43

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(4-пиридилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

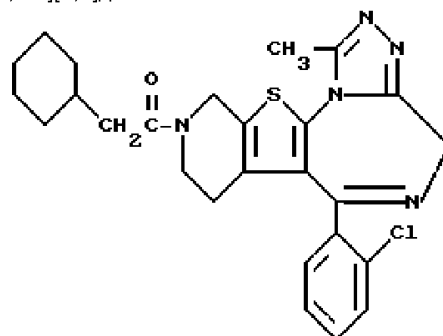


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,4 - 2,5 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,10 - 3,75 (м, 2H), 3,9 - 5,8 (м, 4H), 7,0 - 7,7 (м, 6H), 8,4 - 8,8 (м, 2H).

MS m/z (Pos. FAB): 475.

ПРИМЕР 44

6-(2-Хлорфенил)-3-циклогексилметилкарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,6 - 2,4 (м, 13H), 2,16 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

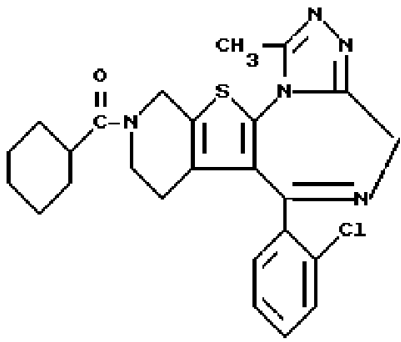
MS m/z (Pos. FAB): 494 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 45

6-(2-Хлорфенил)-3-циклогексанкарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

RU 2117670 C1

RU 2117670 C1

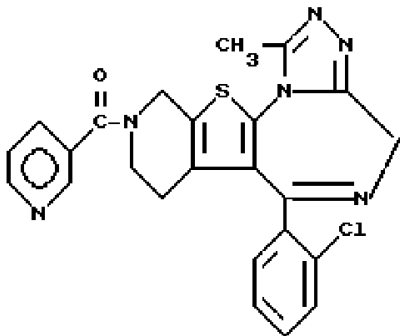


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,7 - 2,7 (м, 13H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,8 (м, 6H), 7,1 - 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 480 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 46

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(3-пиридилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

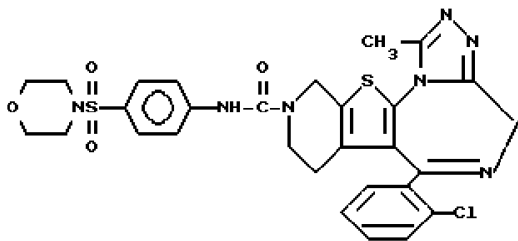


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 2,6 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,8 - 6,0 (м, 6H), 7,1 - 8,0 (м, 6H), 8,4 - 8,8 (м, 2H).

MS m/z (Pos. FAB): 475 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 47

3-[4'-(Морфолин-4-илсульфонил)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

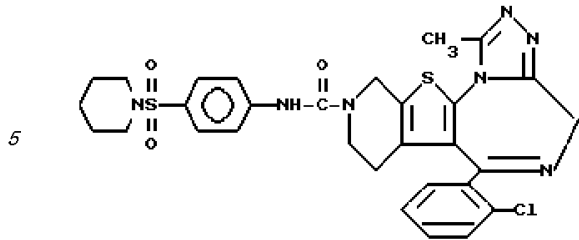


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,8 - 2,2 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,80 - 3,08 (м, 4H), 3,24 - 3,90 (м, 9H), 4,6 - 4,9 (м, 2H), 7,20 - 7,42 (м, 4H), 7,45 - 7,68 (м, 4H), 7,75 (уш. полоса, 1H).

MS: m/z 638.

ПРИМЕР 48

6-[4'-(N-Пиперидиносульфонил)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин



$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,1 - 2,3 (м, 10H), 2,64 (с, 3H), 2,75 - 3,10 (м, 4H), 3,3 - 4,3 (м, 2H), 4,60 - 4,92 (м, 2H), 7,15 - 7,40 (м, 4H), 7,42 - 7,60 (м, 4H), 7,72 (уш. полоса, 1H).

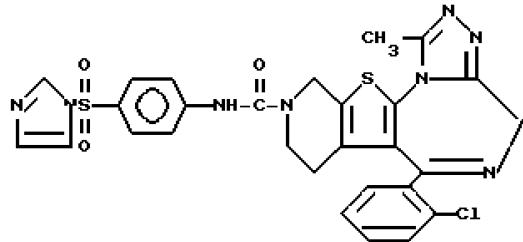
MS: m/z 636.

15

ПРИМЕР 49

3-[4'-(N-Имидазоилсульфонил)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

20



$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,6 - 2,4 (м, 4H), 2,7 (с, 3H), 3,75 - 4,30 (м, 2H), 4,4 - 5,0 (м, 2H), 7,0 - 7,5 (м, 12H).

MS: m/z 619.

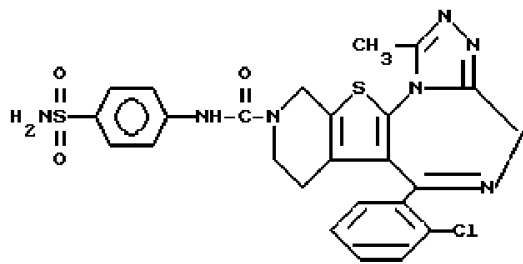
30

ПРИМЕР 50

3-[4'-(Сульфамойл)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

35

40



$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 2,2 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 3,6 - 4,4 (м, 2H), 5,1 - 5,5 (м, 2H), 7,1 (с, 2H), 7,3 - 7,6 (м, 4H), 7,62 (AB к, 4H, J = 9 Гц), 8,95 (с, 1H).

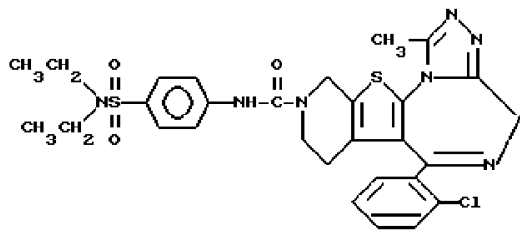
MS: m/z 568.

55

ПРИМЕР 51

3-[4'-(N,N-Диэтиламиносульфонил)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

60

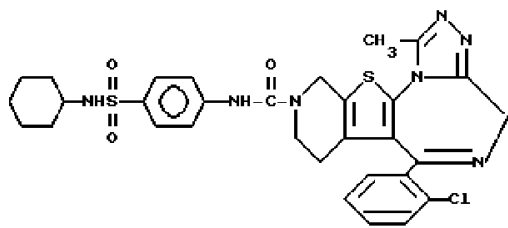


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,1 (т, 6H, J = 7,2 Гц), 1,7 - 2,3 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 3,16 (к, 4H, J = 7,2 Гц), 3,4 - 4,2 (м, 2H), 3,55 - 3,60 (м, 2H), 7,18 - 7,40 (м, 4H), 7,54 (АВ к, 4H, J = 9 Гц), 7,7 (с, 1H).

MS: m/z 624.

ПРИМЕР 52

3-[4'-(N'-Циклогексиламиносульфонил)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

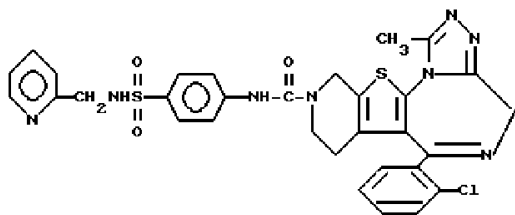


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,8 - 2,2 (м, 14H), 2,64 (с, 3H), 2,8 - 4,3 (м, 3H), 4,6 - 4,3 (м, 3H), 4,6 - 4,9 (м, 2H), 5,05 (д, 1H, J = 7,2 Гц), 7,2 - 7,4 (м, 4H), 7,56 (АВ к, 4H, J = 9 Гц), 7,76 (с, 1H).

MS: m/z 650.

ПРИМЕР 53

3-[4'-(2"-Пиридилметиламиносульфонил)фениламинокарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

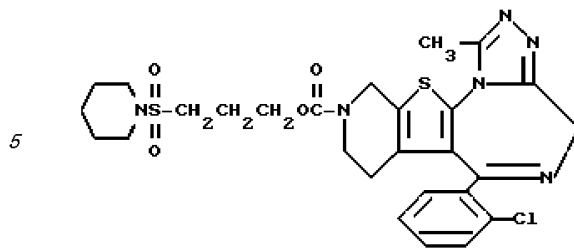


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,6 - 2,2 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 3,6 - 4,5 (м, 6H), 6,50 - 6,72 (м, 2H), 7,0 - 7,7 (м, 11H), 8,11 - 8,28 (м, 1H).

MS: m/z 659.

ПРИМЕР 54

3-[3-(N-Пиперидиносульфонил)пропилокси карбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

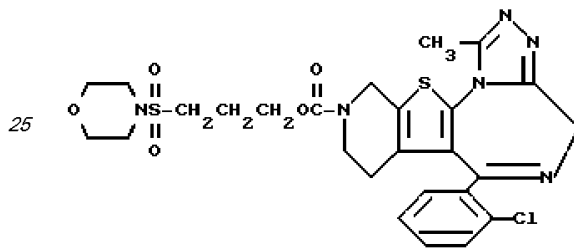


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,4 - 2,3 (м, 12H), 2,7 (с, 3H), 2,95 (т, 2H, J = 7,2 Гц), 3,1 - 3,4 (м, 4H), 3,5 - 4,2 (м, 2H), 4,22 (т, 2H, J = 7,2 Гц), 4,42 - 4,82 (м, 2H), 7,2 - 7,5 (м, 4H).

MS: m/z 603.

ПРИМЕР 55

3-[3-(N-Морфолиносульфонил)пропилокси карбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

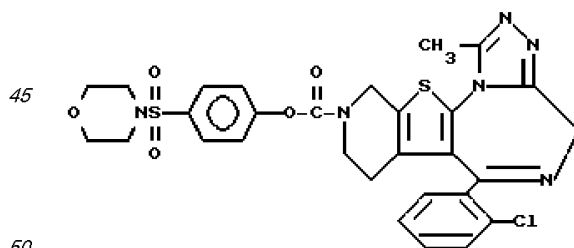


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,6 - 2,4 (м, 6H), 2,7 (с, 3H), 2,98 (т, 2H, J = 7,2 Гц), 3,6 - 3,9 (м, 4H), 2,8 - 4,4 (м, 2H), 4,22 (т, 2H, J = 7,2 Гц), 4,40 - 4,84 (м, 2H), 7,2 - 7,5 (м, 4H).

MS: m/z 605.

ПРИМЕР 56

3-[4'-(N-Морфолиносульфонил)фенилоксикарбонил]-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,6 - 2,4 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,8 - 3,1 (м, 4H), 3,6 - 3,8 (м, 4H), 3,1 - 5,1 (м, 4H), 4,9 - 7,6 (м, 8H).

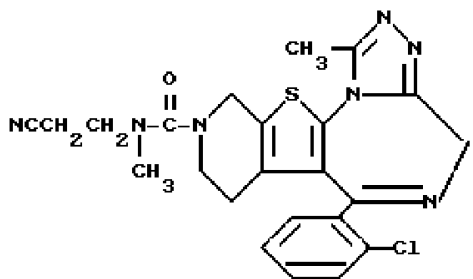
MS: m/z 639.

ПРИМЕР 57

6-(2-Хлорфенил)-3-(2-цианоэтилметиламино)карбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

RU 2117670 C1

RU 2117670 C1

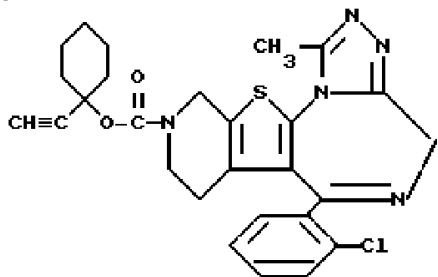


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,57 - 2,22 (м, 2H), 2,61 (т, J = 7 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,0 - 5,8 (м, 6H), 3,43 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,31 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 480.

ПРИМЕР 58

6-(2-Хлорфенил)-3-(1-этинил-1-циклогексил-окси-1-карбонил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

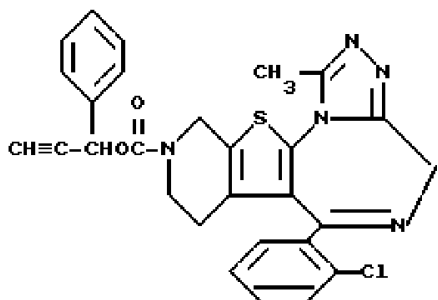


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,04 - 2,35 (м, 12H), 2,59 (с, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,78 - 5,78 (м, 6H), 7,3 (м, 4H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 520.

ПРИМЕР 59

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(1-фенил-2-пропиноилоксикарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин



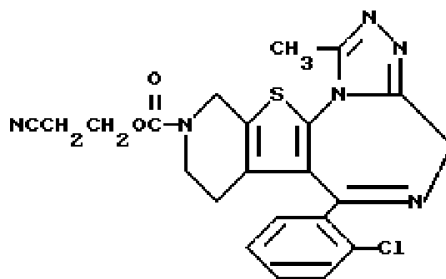
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,63 - 2,30 (м, 2H), 2,57 (д, J = 2 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,97 - 5,71 (м, 6H), 6,35 (д, J = 2 Гц, 1H), 7,11 - 7,64 (м, 9H).

FABMS (M + H⁺) m/z: 528.

ПРИМЕР 60

6-(2-Хлорфенил)-3-(2-цианоэтокси)карбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

5



¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,40 - 2,34

(м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,7 (т, J = 7 Гц, 2H), 2,79 - 5,76 (м, 6H), 4,28 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,3 (м, 4H).

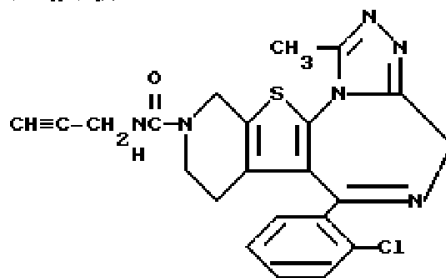
15

FABMS (M + H⁺) m/z: 467.

ПРИМЕР 61

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2-пропинил)аминокарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

20



30

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,56 - 2,08 (м, 2H), 2,19 (д, J = 2 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,96 - 5,70 (дв. д, J = 2 Гц, 7 Гц, 6H), 3,98 (дв. д, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 4,83 (т, J = 7 Гц, 1H), 7,28 (м, 4H).

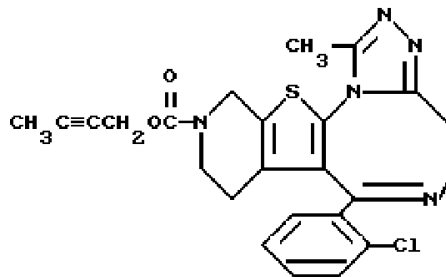
35

FABMS (M + H⁺) m/z: 451.

ПРИМЕР 62

3-(2-Бутилоксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

40



45

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 - 2,15 (м, 2H), 1,84 (т, J = 2 Гц, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,80 - 5,74 (м, 6H), 4,64 (к, J = 2 Гц, 2H), 7,3 (м, 4H).

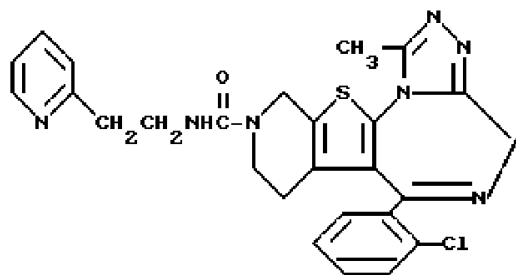
50

FABMS (M + H⁺) m/z: 466.

ПРИМЕР 63

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-[2-(2-пиридил)этиламинокарбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

60

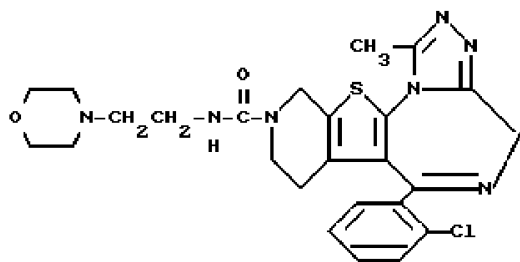


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,46 - 2,25 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,76 - 5,76 (м, 6H), 2,92 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 3,42 - 3,68 (м, 2H), 5,95 - 6,24 (м, 1H), 6,93 - 7,39 (м, 6H), 7,4 - 7,66 (м, 1H), 8,25 - 8,40 (м, 1H).

MS m/z: 517.

ПРИМЕР 64

6-(2-Хлорфенил)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]аминокарбонил]-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

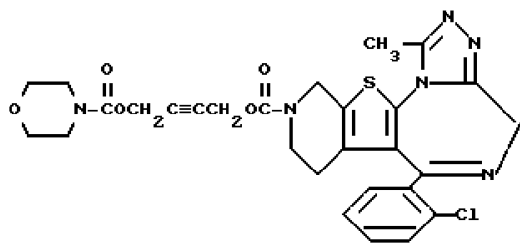


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,54 - 2,20 (м, 2H), 2,30 - 2,58 (м, 6H), 2,67 (с, 3H), 2,88 - 5,80 (м, 6H), 3,17 - 3,42 (м, 2H), 3,55 - 3,74 (м, 4H), 5,03 - 5,19 (м, 1H), 7,3 (м, 4H).

MS m/z: 525.

ПРИМЕР 65

6-(2-Хлорфенил)-3-[4-(морфолин-4-илкарбонилокси)-2-бутилоксикарбонил]-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

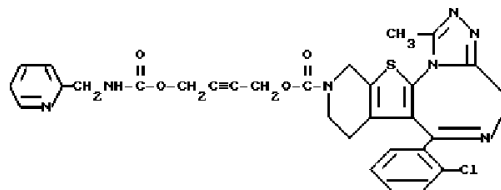


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,55 - 2,28 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,87 - 5,75 (м, 6H), 3,34 - 3,54 (м, 4H), 3,54 - 3,72 (м, 4H), 4,75 (с, 4H), 7,3 (м, 4H).

MS m/z: 594.

ПРИМЕР 66

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-[4-(пиридин-2-ил)метиламинокарбонилокси]-2-бутилоксикарбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

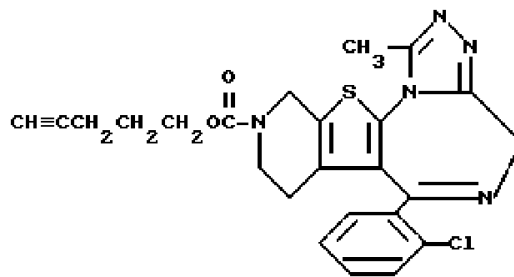


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,6 - 2,2 (м, 2H), 2,7 (с, 3H), 3,00 - 5,75 (м, 6H), 4,46 (д, $J = 5$ Гц, 2H), 4,72 (с, 4H), 5,90 - 6,20 (м, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 6H), 7,5 - 7,9 (м, 1H), 8,40 - 8,70 (м, 1H).

MS m/z: 615.

ПРИМЕР 67

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(4-пентинилокси)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

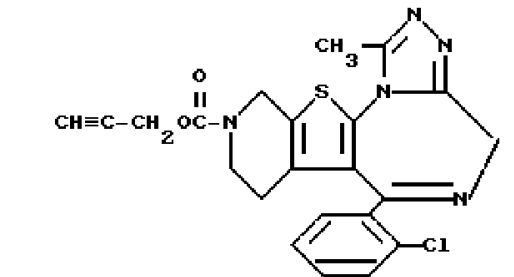


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,52 - 2,08 (м, 4H), 1,92 (т, $J = 2$ Гц, 1H), 2,08 - 2,40 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,84 - 5,72 (м, 6H), 4,17 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 7,29 (м, 4H).

MS m/z: 479.

ПРИМЕР 68

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2-пропинолокси)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

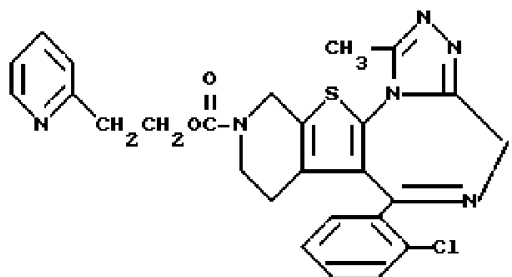


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,68 - 2,15 (м, 2H), 2,5 (т, $J = 3$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,85 - 5,79 (м, 6H), 4,65 (д, $J = 3$ Гц, 2H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z: 451.

ПРИМЕР 69

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-[2-(пиридин-2-ил)этоксикарбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

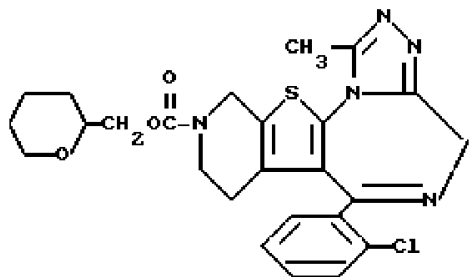


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,64 - 2,25 (м, 2H), 2,50 - 5,74 (м, 6H), 2,71 (с, 3H), 2,9 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 3,91 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 6,86 - 7,80 (м, 7H), 8,36 - 8,76 (м, 1H).

MS m/z: 518.

ПРИМЕР 70

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-[(тетрагидропиран-2-ил)метоксикарбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



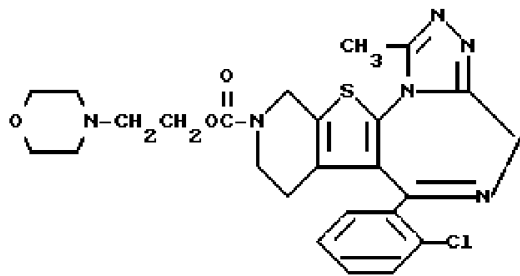
$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,12 - 2,32

(м, 8H), 2,66 (с, 3H), 2,92 - 5,72 (м, 11H), 7,3 (м, 4H).

MS m/z: 499.

ПРИМЕР 71

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-[2-(морфолин-2-ил)этоксикарбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]diazепин

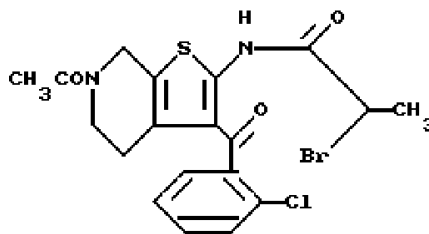


$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,54 - 2,24 (м, 2H), 2,36 - 2,64 (м, 6H), 2,68 (с, 3H), 3,04 - 5,84 (м, 6H), 3,52 - 3,80 (м, 4H), 4,24 (т, $J = 7$ Гц, 2H), 7,39 (м, 4H).

MS m/z: 526.

Препаративный пример 1

6-Ацетил-2-(2-бромпропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин



К 600 Г

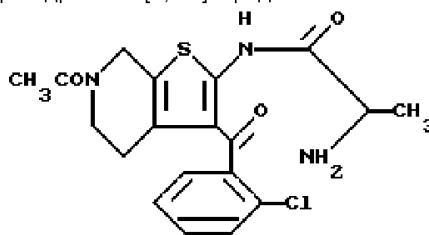
2-амино-3-(2-хлорбензоил)-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина добавляют 13,3 г толуола и 3,66 литра воды, затем добавляют 301 г гидрокарбоната натрия и к полученному раствору при 60°C по каплям прибавляют 301 мл

2-бромпропионилбромид. Добавляют еще 170 г гидрокарбоната натрия и 170 мл 2-бромпропионилбромид для завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 500 г гидрокарбоната натрия и органическую фазу отделяют. Водную фазу дважды экстрагируют этилацетатом, соединяют с органической фазой, промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и после промывания полученного твердого остатка эфиром получают 800 г целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,7 - 2,4 (м, 2H), 1,99 (д, $J = 2$ Гц, 2H), 2,06 и 2,12 (оба с, всего 3H), 3,25 - 3,7 (м, 2H), 4,41 (к, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,4 - 4,8 (м, 2H), 7 - 7,5 (м, 4H).

Препаративный пример 1

6-Ацетил-2-(2-аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин



(Способ А)

В 0,72 литра дихлорэтана и 1,08 литра этилацетата растворяют 841 г 6-ацетил-2-(2-бромпропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина и при -10°C пропускают газообразный аммиак. Полученную смесь нагревают в автоклаве 1 час при 100°C. После завершения реакции избыток аммиака удаляют и реакционную смесь переносят при охлаждении льдом в 3 н. соляную кислоту. После экстрагирования этилацетатом водную фазу нейтрализуют насыщенным водным раствором карбоната натрия и затем неоднократно экстрагируют хлороформом. Полученную органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и после отгонки растворителя при пониженном давлении получают 636,8 г целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,48 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,6 - 2,3 (м, 4H), 2,07 и 2,12 (два с, всего 3H), 3,25 - 4,00 (м, 3H), 4,35 - 4,75 (м, 2H), 7,0 - 7,6 (м, 4H).

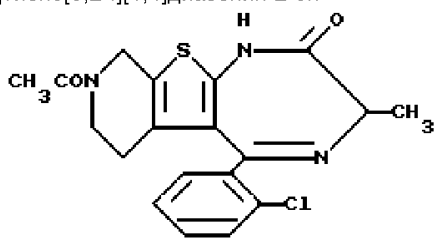
(Способ В)

В 150 мл хлороформа при комнатной

температуре растворяют 10 г 2-амино-3-(2-хлорбензоил)-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-2,3-пиридина и к полученному раствору понемногу в течение часа прибавляют при комнатной температуре и перемешивании 17 г хлоргидрата аланилхлорида. После завершения реакции к смеси добавляют 150 мл воды и перемешивают 30 минут. Водную фазу отделяют. Раствор в хлороформе с целью экстрагирования обрабатывают 150 мл воды. Обе водные фазы объединяют, промывают хлороформом, нейтрализуют бикарбонатом натрия и экстрагируют хлороформом. Растворитель удаляют при пониженном давлении и получают 10,1 г соединения в виде желтого порошка.

Препаративный пример 3

8-Ацетил-5-(2-хлорфенил)-3-метил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н, 3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,4]дiazепин-2-он

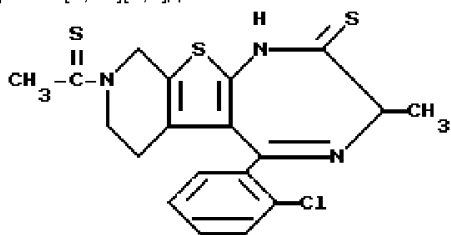


В 2,3 литра толуола, 637 мл пиридина и 94,3 мл уксусной кислоты растворяют 636,8 г 6-ацетил-2-(2-аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидро-2,3-пиридина и кипятят с обратным холодильником в течение дня и ночи с удалением воды из реакционной системы. После удаления растворителя добавляют бензол, охлаждают и после фильтрования получают 300 г целевого продукта в виде кристаллов.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,3 - 2,6 (м, 2H), 1,76 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 и 2,12 (два с, всего 3H), 2,8 - 4,1 (м, 2H), 3,87 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,1 - 5,1 (м, 2H), 7,1 - 7,5 (м, 4H), 9,0 - 9,5 (уш. с, 1H).

Препаративный пример 4

3-Метил-5-(2-хлорфенил)-8-тиоацетил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н, 3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,4]дiazепин-2-тион

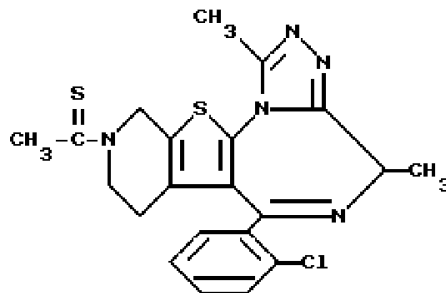


В 3 литрах диметоксиэтана растворяют 288 г 3-метил-5-(2-хлорфенил)-8-ацетил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н, 3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,4]дiazепин-2-она, добавляют 186 г гидрокарбоната натрия и 364 г пентасульфида фосфора и кипятят с обратным холодильником 3 часа. Реакционную смесь фильтруют через целит и растворитель отгоняют при пониженном давлении. К полученному остатку в небольших количествах добавляют метанол и дихлорметан с целью последующей адсорбции на силикагеле и после

высушивания и очистки колоночной хроматографией с элюированием смесью дихлорметан - метанол (98:2) получают 300 г целевого соединения.

Препаративный пример 5

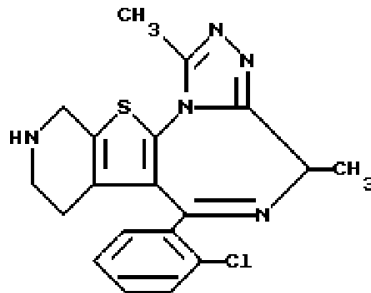
6-(2-Хлорфенил)-3-тиоацетил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н, -пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В 70 мл диоксана растворяют 4,81 г 3-метил-5-(2-хлорфенил)-8-тиоацетил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н, 3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,4]дiazепин-2-тиона, к полученному раствору добавляют 660 мг ацетогидразида и смесь нагревают при 100 °С. После охлаждения смесь концентрируют при пониженном давлении и очисткой полученного остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью дихлорметан - этанол (98:2) получают 750 г целевого соединения.

Препаративный пример 6

6-(2-Хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



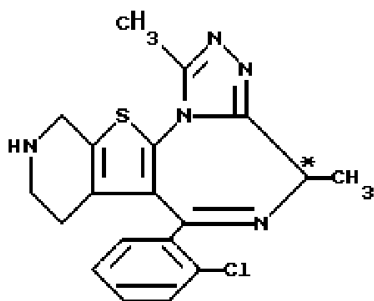
В 1 литре метанола растворяют 281 г 6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-3-тиоацетил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, к полученному раствору добавляют 0,81 литра 4н. гидроксида натрия и нагревают до кипения с обратным холодильником. После охлаждения реакцию смесь подсаживают и экстрагируют хлороформом, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (95:5) получают 142 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,1 - 2,3 (м, 3H), 2,1 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,45 - 3,3 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 3,85 - 4,10 (м, 2H), 4,26 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 384 (M + H)⁺.

Препаративный пример 7

(-)-6-(2-Хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

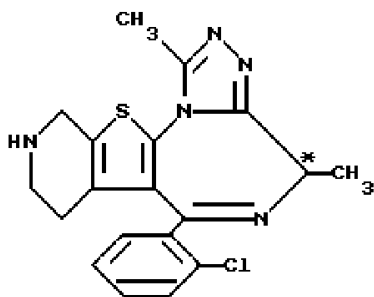


В 980 мл этанола при нагревании растворяют 86 г (\pm)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина и 45,86 г дибензоил-D-тартрата и оставляют при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, после действием разбавленного водного раствора бикарбоната натрия и двукратной экстракцией дихлорметаном переводят в свободное состояние. Полученную органическую фазу промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и после отгонки растворителя при пониженном давлении получают 11 г целевого соединения.

Кроме того, фильтрат, от которого фильтрованием был отделен тарترات, подвергают вышеописанной обработке с получением в результате 11,3 г целевого соединения.

$[\alpha]_D^{26} - 23,5^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

Препаративный пример 8
(+)-6-(2-Хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин

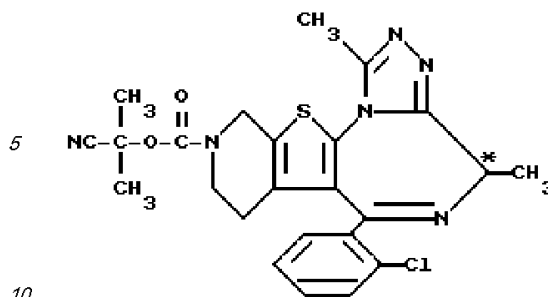


По методике препаративного примера 7, но использованием дибензоил-1-винной кислоты получают целевое соединение.

$[\alpha]_D^{26} + 17,56^\circ$ ($c = 0,02$, EtOH).

ПРИМЕР 72

(+)-6-(2-Хлорфенил)-3-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В дихлорметане растворяют 5 г (-)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, к раствору добавляют 5 г 1-циано-1-метилэтилфенилкарбоната и смесь нагревают 4 часа при 100°C с отгонкой растворителя. После завершения реакции полученный остаток очищают колоночной хроматографией с элюированием смесью хлороформ - метанол (99:1) и получают 2,7 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,76 (с, 6H),

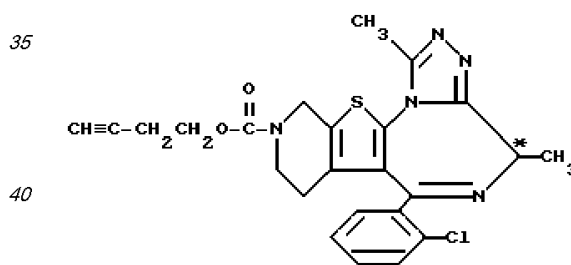
1,8 - 2,2 (м, 2H), 2,1 (д, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,0 - 3,9 (м, 2H), 4,24 (к, 1H), 4,3 - 4,9 (м, 2H), 7,35 (м, 4H).

FABMS (M + N)⁺ 481.

$[\alpha]_D^{26} + 17,56^\circ$ ($c = 0,02$, EtOH).

ПРИМЕР 73

(+)-3-(3-Бутинил-оксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В дихлорметане растворяют 5 г (-)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепина, к раствору добавляют 5 г 3-бутинилфенилкарбоната и смесь нагревают 4 часа при 110°C с отгонкой растворителя.

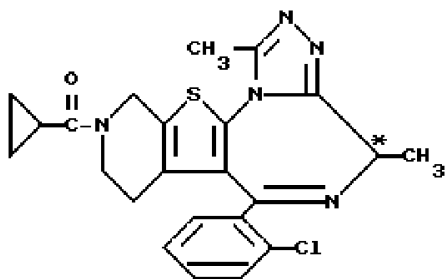
После завершения реакции полученный остаток очищают колоночной хроматографией с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) и получают 1,6 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 7,4 (5H, Ar), 4,9 (д, 1H, $J = 18$ Гц, N-CH₂(C-2)), 4,5 (1H, д, $J = 18$ Гц, N-CH₂(C-2)), 4,2 (1H, м, C₈-H), 4,1 (2H, т, $J = 8$ Гц, O-CH₂), 2,7 (3H, с), 2,5 (2H, дв. т, $J = 1$ Гц, 7 Гц, = -CH₂), 2,1 (3H, д, $J = 7$ Гц, CHCH₃), 3,0 - 2,0 (5H, м).

$[\alpha]_D^{24} + 17^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

ПРИМЕР 74

(+)-6-(2-Хлорфенил)-3-циклопропанкарбонил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В 70 мл дихлорметана растворяют 5 г (-)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':

4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а] [1,4] диазепина, к раствору добавляют 1,42 г триэтиламина и при охлаждении льдом по каплям прибавляют 1,44 г циклопропанкарбонилхлорида. После завершения реакции реакцию смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. Очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (98:2) и получают 4,2 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,55 - 1,15 (м, 4Н), 1,45 - 2,50 (м, 3Н), 2,1 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 2,66 (с, 3Н), 2,8 - 4,8 (м, 3Н), 4,26 (к, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,8 - 5,2 (м, 1Н), 7,05 - 7,65 (м, 4Н).

MS m/z (Pos. Fab): 452 (M + H)⁺.

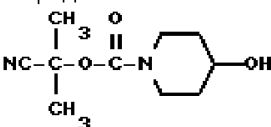
$[\alpha]_D^{26} +4,97^\circ$ (c = 1, EtOH).

$[\alpha]_D^{26} +14,91^\circ$ (c = 1, CHCl_3).

Другие способы получения соединений в вышеприведенных примерах показаны ниже.

Препаративный пример 9

1-(Циано-1-метилэтоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин

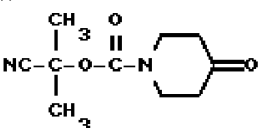


Смесь 50 г 1-циано-1-метилэтилфенилкарбоната и 25 г 4-гидроксипиперидина нагревают при 130°. После завершения реакции полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - этилацетат (1:1 - 1:2 - 0:1) и получают 50,5 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,26 - 2,10 (м, 5Н), 1,8 (с, 6Н), 2,96 - 3,35 (м, 2Н), 3,60 - 4,15 (м, 3Н).

Препаративный пример 10

1-(циано-1-метилэтоксикарбонил)-4-пиперидон



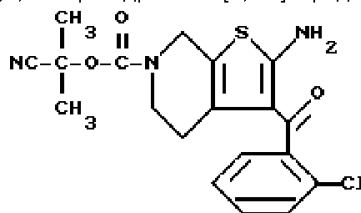
К раствору 4,15 мл оксалилхлорида в дихлорметане (50 мл) при -78°C по каплям прибавляют 5,06 мл диметилсульфоксида и затем 5,05 г

1-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)-4-гидроксипиперидина. После перемешивания при той же температуре 1 час добавляют 16,57 мл триэтиламина и перемешивание продолжают 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют, промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - н-гексан (1:9) получают 3,9 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,8 (с, 6Н), 2,48 (т, J = 7 Гц, 4Н), 3,74 (т, J = 7 Гц, 4Н).

Препаративный пример 11

2-Амино-3-(2-хлорбензоил)-6-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин



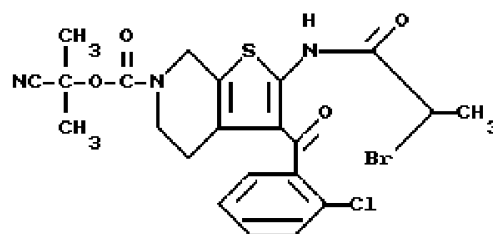
К смеси 3,9 г соединения препаративного примера 10, 0,6 г серы, 3,3 г 2-хлорцианоацетофенона и 20 мл N,N-диметилформамида прибавляют при 40 °С 1,6 мл триэтиламина и все перемешивают 3 часа при 60°C. По окончании реакции растворитель испаряют досуха и промыванием остатка этилацетатом получают 5 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,60 - 1,95

(м, 2Н), 1,75 (с, 6Н), 3,4 (м, 2Н), 4,32 (м, 2Н), 7,1 - 7,5 (м, 6Н).

Препаративный пример 12

2-(2-Бромпропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

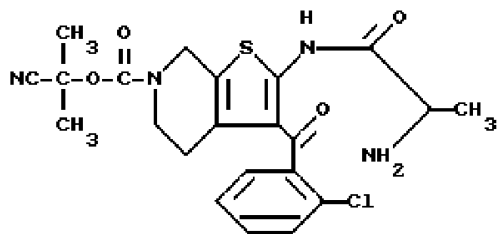


К смеси 5 г соединения препаративного примера 11, 2,1 г гидроксикарбоната натрия, 50 мл воды и 200 мл толуола прибавляют при 60°C по каплям 4,6 г 2-бромпропионилбромид. После завершения реакции добавляют этилацетат, водную фазу отделяют, органическую фазу промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и после отгонки растворителя получают 6 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,76 (с, 6Н), 1,88 (м, 2Н), 2,0 (д, J = 7 Гц, 3Н), 3,24 - 3,60 (м, 2Н), 4,20 - 4,68 (м, 2Н), 4,62 (к, J = 7 Гц, 1Н), 7,0 - 7,5 (м, 4Н).

Препаративный пример 13

2-(2-Аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин



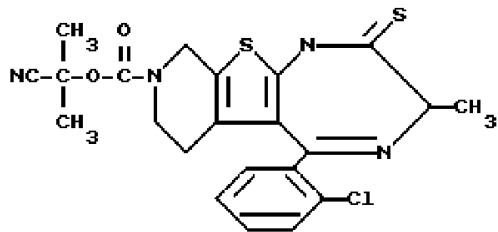
В 50 мл этилацетата растворяют 6 г соединения препаративного примера 12 и раствор насыщают 2 часа при -20°C аммиаком, после чего нагревают 5 часов при 100°C в запаянной пробирке. После завершения реакции продукт реакции экстрагируют 2н. соляной кислотой, полученную водную фазу нейтрализуют гидрокарбонатом натрия, насыщают затем хлористым натрием и экстрагируют хлороформом. После высушивания над безводным сульфатом магния и отгонки растворителя получают 0,7 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,51 (д, J = 7 Гц, 3H), 1,50 - 2,04 (м, 2H), 1,78 (с, 6H), 3,28 - 3,60 (м, 2H), 3,62 - 3,96 (м, 1H), 4,5 (м, 2H), 7,20 - 7,54 (м, 4H).

Препаративный пример 14

3-Метил-5-(2-хлорфенил)-8-(1-циано-1-метилэтоксикарбонил)

-6,7,8,9-тетрагидро-1H,3H-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-e][1,4]дiazепин-2-он



Смесь 0,4 г соединения препаративного примера 13, 0,7 г пентасульфида фосфора, 0,4 г гидрокарбоната натрия и 40 мл 1,2-диметоксиэтана кипятят с обратным холодильником 2 часа. После завершения реакции растворитель отгоняют, к остатку добавляют метанол, нерастворимое вещество отфильтровывают, фильтрат концентрируют. Очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью хлороформ - метанол (99:1) получают 0,3 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,5 - 2,0 (м, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,92 (д, J = 7 Гц, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 4,0 - 4,3 (м, 1H), 4,3 - 5,0 (м, 2H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

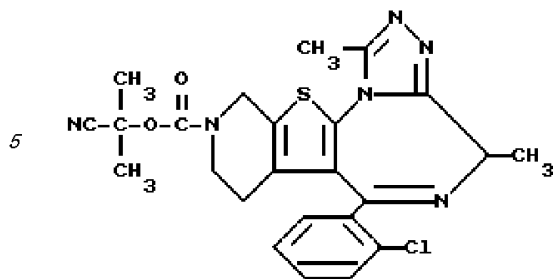
ПРИМЕР 75

3-(1-Циано-1-метилэтоксикарбонил)-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-

2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4', 3':

4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло

[4,3-a][1,4]diazепин



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

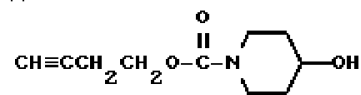
60

В 20 мл 1,4-диоксана растворяют 0,3 г соединения препаративного примера 14 и 0,3 г ацетогидразида и кипятят с обратным холодильником 3 часа. По окончании реакции растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью хлороформ - метанол (99:1) получают 0,2 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,76 (с, 6H), 1,8 - 2,2 (м, 2H), 2,10 (д, 3H), 2,66 (с, 3H), 3,0 - 3,9 (м, 2H), 4,24 (к, 1H), 4,3 - 4,9 (м, 2H), 7,35 (м, 4H).

Препаративный пример 15

N-(3-Бутилиноксикарбонил)-4-гидроксипиридин

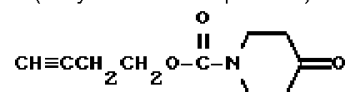


3-Бутинилфенилкарбонат (10 г) и 5,8 г 4-гидроксипиридина нагревают без растворителя 30 минут при 100 °C. После завершения реакции очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - этилацетат (1:1 - 1:2) получают 10,6 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,16 - 2,10 (м, 5H) 1,98 (т, J = 2 Гц, 1H), 1,42 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 2,9 - 3,5 (м, 2H), 3,6 - 4,1 (м, 3H), 4,15 (т, J = 7 Гц, 2H).

Препаративный пример 16

N-(3-Бутилиноксикарбонил)-4-пиперидон



Смешивают 25 мл оксалилхлорида и 500 мл дихлорметана и к смеси постепенно по каплям в токе азота при температуре от -50 °C до -70°C прибавляют 41 мл диметилсульфоксида, после чего к реакционной смеси по каплям прибавляют раствор

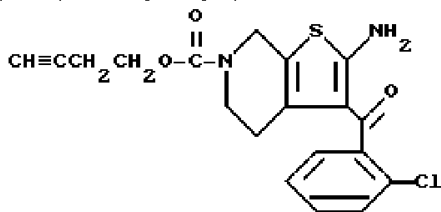
N-(3-бутилиноксикарбонил)-5-гидроксипиридина (10,3 г) в 50 мл дихлорметана. Наконец, по каплям прибавляют 120 мл триэтиламина и температуру медленно повышают до комнатной. Реакционную смесь переносят в насыщенный солевой раствор, трижды экстрагируют дихлорметаном и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - этилацетат (3:1) получают 8,9 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 2,0 (т, J = 2 Гц, 1H), 2,3 - 2,8 (м, 6H), 3,76 (т, J = 7 Гц, 4H), 4,21 (т, J = 7 Гц, 2H).

Препаративный пример 17

2-Амино-3-(2-хлорбензоил)-6-(3-бутинил

сикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин



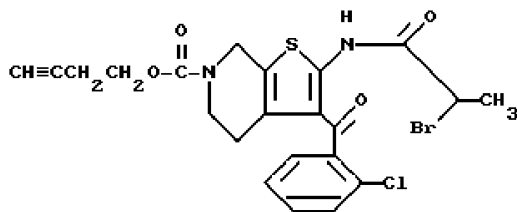
В 25 мл диметилформаида растворяют 7,4 г

N-(3-бутилоксикарбонил)-4-пиперидона, 1,21 г серы и 61,5 г 2-хлорцианоацетофенона, затем добавляют 3,5 мл триэтиламина и перемешивают 1 час при 60°C. По окончании реакции очисткой продукта колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 11,2 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,64 - 1,90 (м, 2H), 1,96 (т, J = 2 Гц, 1H), 2,3 - 2,7 (т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 3,4 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,14 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,3 - 4,5 (м, 2H), 7,0 - 7,5 (м, 6H).

Препаративный пример 18

2-(2-Бромпропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-(3-бутилоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

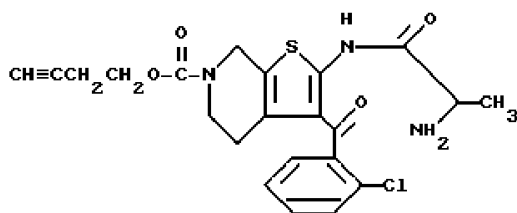


В 20 мл диоксана растворяют 1,35 г 2-амино-(2-хлорфенил)-6-(3-бутилоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина, к раствору добавляют 0,33 г пиридина, после чего при 0 °С по каплям прибавляют 0,9 г 2-бромпропионилбромида. По окончании реакции реакцию смесь переносят в воду, экстрагируют дихлорметаном, сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и после очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - гексан (1:1 - 1:0) получают 1,19 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 2,02 (т, J = 7 Гц, 3H), 1,7 - 2,2 (м, 3H), 3,5 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 3,44 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,4 - 4,8 (м, 3H), 7,0 - 7,5 (м, 5H).

Препаративный пример 19

2-(2-Аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-(3-бутилоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

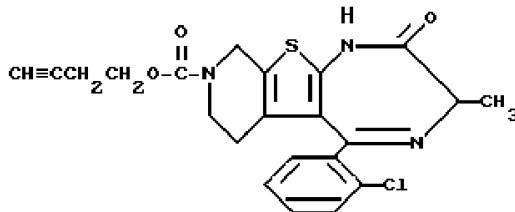


В 36 мл этилацетата растворяют 1,16 г 2-(2-бромпропионил)-3-(2-хлорбензоил)-6-(3-бутилоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина, раствор при охлаждении насыщают газообразным аммиаком, после чего нагревают при 100°C в запаянной пробирке. По окончании реакции продукт охлаждают, добавляют 50 мл этилацетата, промывают 1н. соляной кислотой, водную фазу нейтрализуют водным раствором карбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Полученную органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и после очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 0,36 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,5 (т, J = 7 Гц, 3H), 1,6 - 1,8 (уш. с, 2H), 1,8 - 2,1 (м, 3H), 2,52 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 3,44 (т, J = 7 Гц, 2H), 3,76 (к, J = 7 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,50 - 4,64 (м, 2H), 7,1 - 7,7 (м, 5H).

Препаративный пример 20

3-Метил-5-(2-хлорфенил)-8-(3-бутилоксикарбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-1Н,3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]дизаепин-2-он

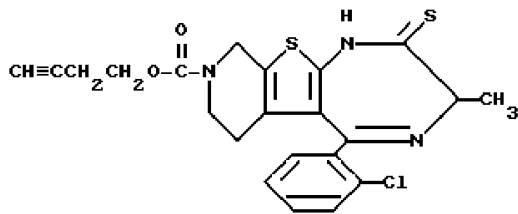


В 10 мл толуола и 0,8 мл пиридина растворяют 0,36 г 2-(2-аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-(3-бутилоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина, к раствору добавляют 0,18 мл уксусной кислоты и кипятят с обратным холодильником с удалением воды. После завершения реакции толуол отгоняют при пониженном давлении, к отгоняемой реакционной смеси добавляют дихлорметан, затем промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Отгонкой при пониженном давлении растворителя и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (100:0 - 97:3) получают 0,22 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,76 (д, J = 7 Гц, 3H), 1,6 - 2,2 (м, 3H), 2,5 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 2,9 - 4,0 (м, 2H), 3,86 (к, J = 7 Гц, 1H), 4,17 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,3 - 4,9 (м, 2H), 7,0 - 7,6 (м, 5H).

Препаративный пример 21

3-Метил-5-(2-хлорфенил)-8-(3-бутилоксикарбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-1Н,3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]дизаепин-2-тион



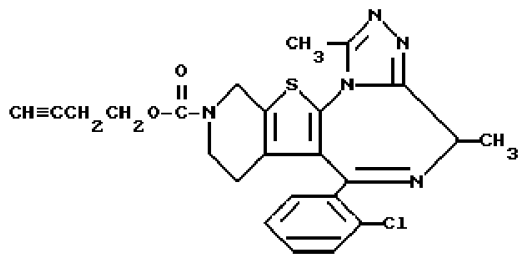
В 10 мл диметоксиэтана растворяют 0,21 г 3-метил-5-(2-хлорфенил)-8-(3-бутилиноксикарбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-1Н,3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]дiazепин-2-она, к раствору добавляют 0,11 г гидрокарбоната натрия и 0,22 г пентасульфида фосфора и все нагревают 3 часа при 80°C. После окончания реакции добавляют дихлорметан и метанол, смесь отфильтровывают, к фильтрату добавляют силикагель и растворитель испаряют досуха. Колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 0,15 г очищенного целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,12 - 2,00

(м, 2H), 1,73 (д, J = 7 Гц, 3H), 2,12 (т, J = 2 Гц, 1H), 2,4 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2H), 2,64 - 3,80 (м, 2H), 4,01 (к, J = 7 Гц, 1H), 4,02 (т, J = 7 Гц, 2H), 4,10 - 4,76 (м, 2H), 7,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 76

3-(3-Бутилиноксикарбонил)-6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

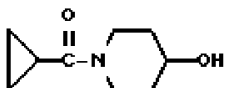


К 150 мг
3-метил-5-(2-хлорфенил)-8-(3-бутилиноксикарбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-1Н, 3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]дiazепин-2-тиона добавляют 100 мг ацетогидразида, затем добавляют 2 мл диоксана и все нагревают 3 часа при 130°C с отгонкой растворителя. После завершения реакции очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (98:2) получают 80 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 7,5 (4H, Ar), 4,9 (1H, д, J = 18 Гц, N-CH₂(C-2)), 4,5 (1H, д, J = 18 Гц, N-CH₂(C-2)), 4,2 (1H, м, C₈-H), 4,1 (2H, т, J = 8 Гц, O-CH₂), 2,7 (3H, с), 2,5 (2H, дв. т, J = 1 Гц, 7 Гц, ≡ -CH₂), 2,1 (3H, д, J = 7 Гц, CH₃), 3 - 2 (5H, м).

Препаративный пример 22

1-Циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин



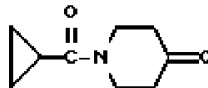
В 400 мл дихлорметана растворяют 20 г

4-гидроксипиперидина, к раствору добавляют 24 г триэтиламина, после чего при -60°C добавляют раствор 20,7 г циклопропанкарбонилхлорида в 100 мл дихлорметана. По окончании реакции реакционную смесь экстрагируют хлороформом в отсутствие соли, сушат над сульфатом магния и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 32 г (96%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,55 - 1,55 (м, 4H), 1,15 - 2,15 (м, 5H), 2,4 (уш. с, 1H), 2,80 - 3,55 (м, 2H), 3,65 - 4,30 (м, 3H).

Препаративный пример 23

1-Циклопропанкарбонил-4-пиперидон

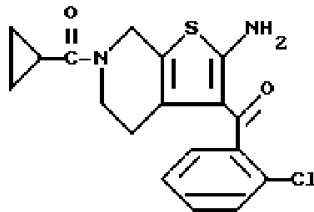


В 500 мл дихлорэтана растворяют 66 г оксалилхлорида, к раствору при -67°C по каплям прибавляют 61 г диметилсульфоксида, затем при той же температуре прибавляют раствор 44 г 1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидина по каплям и, наконец, при -67°C добавляют 131 г триэтиламина, после чего температуру повышают до комнатной. Образовавшуюся соль отфильтровывают, фильтрат концентрируют, к концентрату добавляют воду, экстрагируют этилацетатом и сушат над безводным сульфатом магния. Кроме того, водную фазу экстрагируют хлороформом и экстракт высушивают. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (3:7) получают 33 г (76%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,65 - 1,20 (м, 4H), 1,6 - 2,0 (м, 1H), 2,49 (т, J = 6,1 Гц, 4H), 3,91 (т, J = 6,1 Гц, 4H).

Препаративный пример 24

2-Амино-3-(2-хлорбензоил)-6-циклопропанкарбонил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

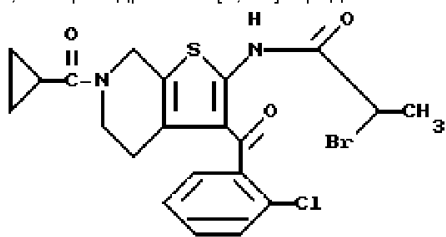


В 330 мл N,N-диметилформамида растворяют 33 г 1-циклопропанкарбонил-4-пиперидона, 6,3 г серы и 25,5 г 2-хлорцианоацетофенона и затем при 60°C добавляют 20 г триэтиламина. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении, к полученному остатку для его кристаллизации добавляют метанол, кристаллы отфильтровывают и после промывания метанолом получают 49,4 г (69%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,55 - 1,15 (м, 4H), 1,4 - 2,0 (м, 3H), 3,35 - 3,75 (м, 2H), 4,3 - 4,7 (м, 2H), 7,0 - 7,7 (м, 4H).

Препаративный пример 25

2-(2-Бромпропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-циклопропанкарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[2,3-с]пиридин



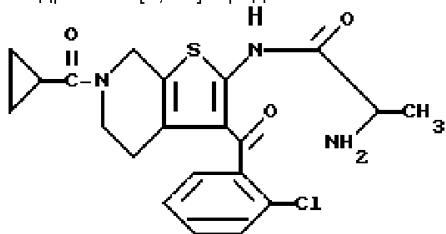
К 21,83 г

2-амино-3-(2-хлорбензоил)-6-циклопропанкарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[2,3-с]пиридина добавляют 450 мл толуола и 150 мл воды, затем добавляют 10,16 г гидрокарбоната натрия и при нагревании до 50 - 60°C добавляют 9,5 г 2-бромпропионилбромида. Для завершения реакции дополнительно добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия (10,6 г гидрокарбоната натрия в 150 мл воды) и 5 мл 2-бромпропионилбромида. После окончания реакции добавляют этилацетат, реакционную смесь промывают один раз насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и после отгонки растворителя при пониженном давлении получают 29,9 г (количественный выход) целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,55 - 1,20 (м, 4H), 1,6 - 2,2 (м, 3H), 1,99 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 3,35 - 3,80 (м, 2H), 4,45 - 4,85 (м, 2H), 4,61 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 7,0 - 7,6 (м, 4H).

Препаративный пример 26

2-(2-Аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-циклопропанкарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[2,3-с]пиридин



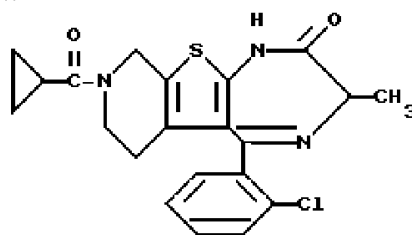
В 65 мл 1,2-дихлорэтана и 65 мл этилацетата растворяют 23,04 г 2-(2-бромпропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-циклопропанкарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[2,3-с]пиридина и в полученный раствор пропускают газообразный аммиак 1 час при -15°C, после чего раствор помещают в запаянную ампулу и нагревают 2 часа при 100°C. Для завершения реакции через раствор вновь пропускают 30 минут при -15°C аммиак, после чего в запаянной ампуле нагревают еще 1,5 часа при 110°C. После охлаждения льдом реакционную смесь переносят в охлаждаемую льдом 2 н. соляную кислоту, добавляют этилацетат и водную фазу отделяют. К водной фазе добавляют при охлаждении льдом карбонат натрия с установлением pH 8, после чего экстрагируют хлороформом в обессоленных условиях. Экстракт промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и после концентрирования получают 12,97 г (выход 64%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,45 - 1,20

(м, 4H), 1,48 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,4 - 2,4 (м, 3H), 3,35 - 3,85 (м, 2H), 3,74 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,85 (м, 2H), 7,0 - 7,7 (м, 4H).

Препаративный пример 27

5-(2-Хлорфенил)-8-циклопропанкарбонил-3-метил-6,7,8,9-тетрагидро-1H, 3H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]дiazепин-2-он

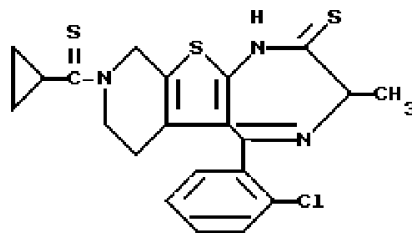


В 260 мл толуола и 90 мл пиридина растворяют 12,95 г 2-(2-аминопропиониламино)-3-(2-хлорбензоил)-6-циклопропанкарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[2,3-с]пиридина, к раствору добавляют 5,4 г уксусной кислоты и кипятят с обратным холодильником 5 часов. После отгонки растворителя добавляют кристалл и фильтрованием образовавшихся кристаллов получают 2,96 г целевого соединения. Колоночной хроматографией маточного раствора на силикагеле с элюированием смесью этилацетат-гексан (4:6) получают 3,84 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,50 - 1,25 (м, 4H), 1,3 - 2,3 (м, 3H), 1,75 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 2,80 - 5,25 (м, 5H), 7,00 - 7,65 (м, 4H).

Препаративный пример 28

5-(2-Хлорфенил)-8-циклопропанкарбонил-3-метил-6,7,8,9-тетрагидро-1H, 3H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]diazепин-2-тион



В 60 мл 1,2-диметоксиэтана суспендируют 2,92 г 5-(2-хлорфенил)-8-циклопропанкарбонил-3-метил-6,7,8,9-тетрагидро-1H, 3H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]diazепин-2-она, к суспензии добавляют 1,78 г гидрокарбоната натрия и 3,92 г пентасульфида фосфора и кипятят с обратным холодильником 4 часа. Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтровальный пирог тщательно промывают 30% смесью метанол - дихлорметан и промывной раствор объединяют с фильтратом. Объединенный фильтрат концентрируют и очисткой центрата колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 1,03 г целевого соединения (выход 33%).

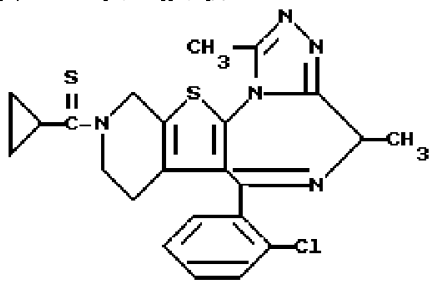
¹H-ЯМР (90 МГц, 10% CD₃OD- CDCl₃) δ: 0,80 - 1,55 (м, 4H), 1,60 - 2,75 (м, 3H), 2,0 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 3,2 - 5,2 и 5,6 - 6,2 (оба м, всего 5H), 7,2 - 7,8 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 446 (M+H)⁺.

Препаративный пример 29

6-(2-Хлорфенил)-3-циклопропанкарбонил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1

[2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

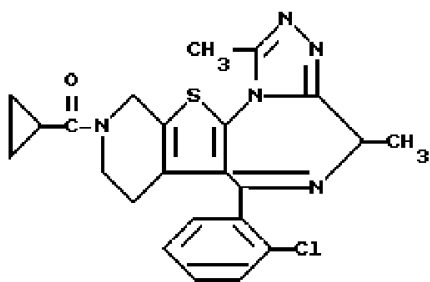


В 40 мл диоксана растворяют 1 г 5-(2-хлорфенил)-8-циклопропантиокарбонил-3-метил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н, 3Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,4]дiazепин-2-тиона, к раствору добавляют 0,17 г ацетогидразида и все перемешивают 10 часов при 90°С и 1 час при 120°С. Дополнительно добавляют 0,17 г ацетогидразида и для завершения реакции перемешивают еще 1 час при 120°С. После отгонки растворителя и очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 280 мг (выход 27%) целевого соединения.

¹Н-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,75 - 1,75 (м, 4Н), 1,75 - 2,60 (м, 3Н), 2,1 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 2,67 (с, 3Н), 3,2 - 4,6 (м, 2Н), 4,26 (к, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,65 - 5,40 и 5,55 - 6,0 (два м, всего 2Н), 7,00 - 7,65 (м, 4Н).

ПРИМЕР 77

6-(2-Хлорфенил)-3-циклопропанкарбонил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин



В 10 мл дихлорметана растворяют 100 мг 6-(2-хлорфенил)-3-циклопропантиокарбонил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепина, к раствору добавляют 10 мл 4Н. соляной кислоты, после чего прибавляют при перемешивании 1 мл водного раствора, содержащего 30 мг нитрита натрия. К охлажденному льдом раствору добавляют карбонат натрия с установлением рН 8, затем экстрагируют дихлорметаном, промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют, концентрируют и очисткой концентрата колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 69,9 мг (72%) целевого соединения.

¹Н-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,55 - 1,15 (м, 4Н), 1,45 - 2,5 (м, 3Н), 2,1 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 2,66 (с, 3Н), 2,8 - 4,8 (м, 3Н), 4,26 (к, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,8 - 5,2 (м, 1Н), 7,05 - 7,65 (м, 4Н).

MS m/z (Pos. FAB: 452 (M + H)⁺).

ПРИМЕР 78

3-[2-(Тетрагидропиран-4-ил)оксиэтил]оксикарбонил-6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин

5

10

15

20

25

30

35

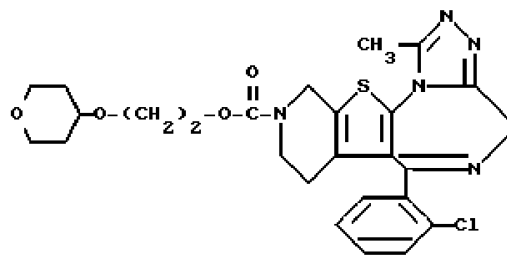
40

45

50

55

60



¹Н-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,3 - 2,4 (м, 6Н), 2,68 (с, 3Н), 2,8 - 5,7 (м, 15Н), 7,20 - 7,54 (м, 4Н).

ПРИМЕР 79

6-(2-Хлорфенил)-3-циклогексилэтоксикарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]дiazепин

25

30

35

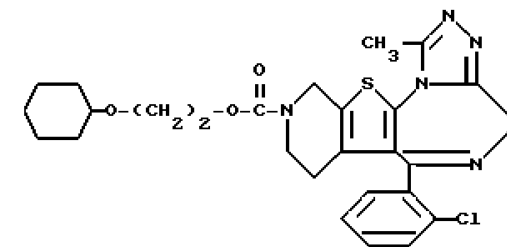
40

45

50

55

60



¹Н-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,6 - 2,3 (м, 15Н), 2,7 (с, 3Н), 3,0 - 4,0 (м, 2Н), 4,0 - 4,4 (м, 1 + 2Н), 4,4 - 4,8 (м, 2Н), 5,4 - 5,8 (м, 1Н), 7,4 (м, 4Н).

MS m/z (Pos. FAB: 524).

ПРИМЕР 80

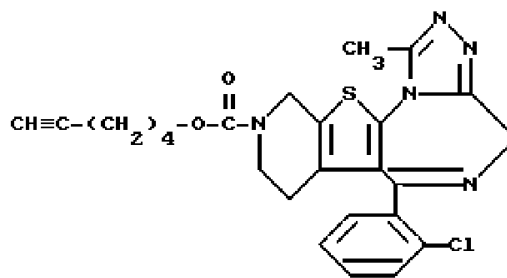
40

45

50

55

60



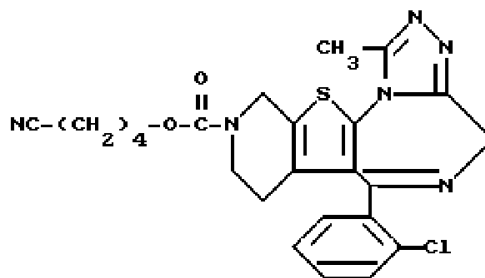
¹Н-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,20 - 2,32 (м, 6Н), 1,94 (т, J = 2 Гц, 1Н), 2,21 (дв. т, J = 2 Гц, 7 Гц, 2Н), 2,66 (с, 3Н), 2,84 - 5,76 (м, 6Н), 4,08 (т, J = 7 Гц, 2Н), 7,28 (м, 4Н).

MS m/z (Pos. FAB: 495 (M+H)⁺).

ПРИМЕР 81

55

60



¹Н-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,40 - 2,21 (м, 6Н), 2,37 (т, J = 7 Гц, 2Н), 2,67 (с,

RU 2117670 C1

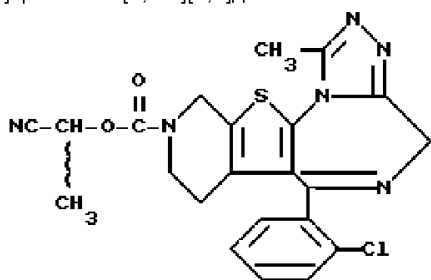
RU 2117670 C1

3H), 2,92 - 5,80 (м, 6H), 4,11 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,31 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 494 (M + H⁺).

Пример 82

6-(2-Хлорфенил)-3-(1-цианоэтокси)карбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]дiazепин



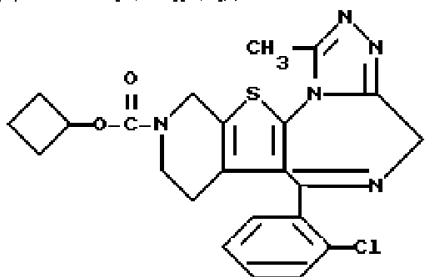
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,7 (т, J = 7

Гц, 3H), 1,75 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 7,23 - 7,65 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 467 (M⁺).

ПРИМЕР 83

6-(2-Хлорфенил)-3-циклобутилоксикарбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепин

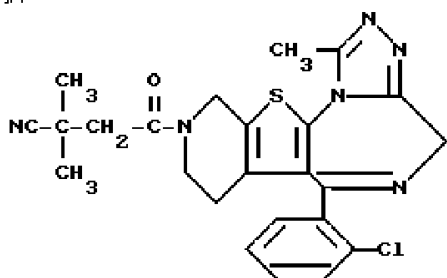


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,5 - 2,5 (м, 8H), 2,7 (с, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 4,0 - 4,9 (м, 1 + 1 + 2H), 5,4 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 468

ПРИМЕР 84

6-(2-Хлорфенил)-3-(2-метил-3-цианопропилокси)карбонил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепин



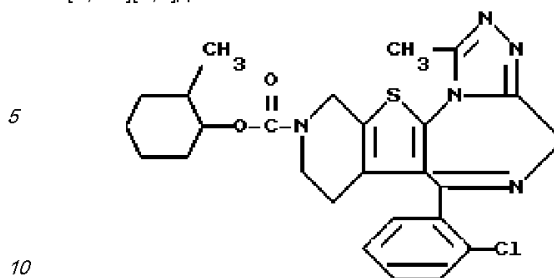
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,35 (с, 3H), 1,45 (м, 3H), 1,75 (м, 1H), 2,12 (с, 1H), 2,7 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 4,22 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 7,30 - 7,45 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 495 (M⁺).

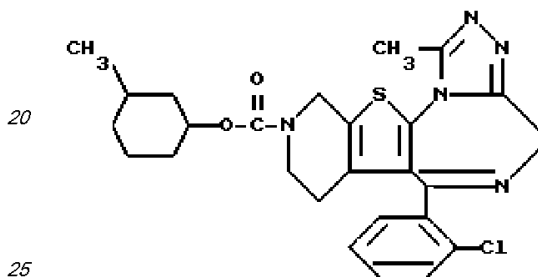
ПРИМЕР 85

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2-метилциклопропилокси)карбонил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло

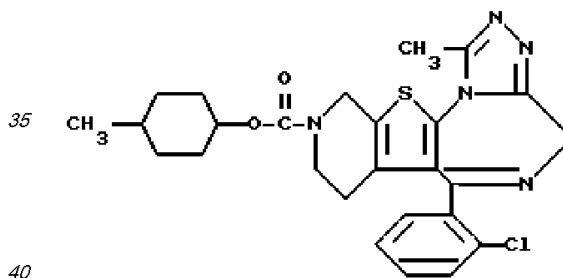
[4,3-а][1,4]diazепин



6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(3-метилциклопропилокси)карбонил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепин



6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(4-метилциклопропилокси)карбонил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепин



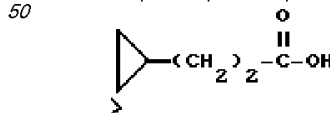
Вышеприведенные соединения имеют одинаковые значения в ЯМР-спектрах, приведенные ниже.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,7 - 1,0 (д, 3H), 1,0 - 2,2 (м, 11H), 2,7 (с, 3H), 3,0 - 4,0 (м, 2H), 4,0 - 4,9 (м, 1 + 1 + 2H), 5,3 - 5,8 (м, 1H), 7,4 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 510.

Препаративный пример 30

3-Циклопропилпропионовая кислота



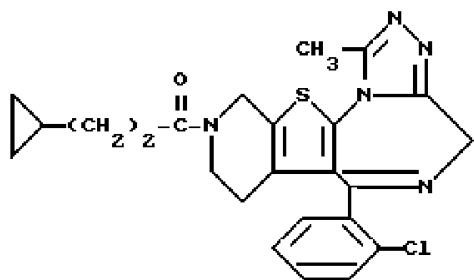
К 5,06 г этилового эфира 3-циклопропилакриловой кислоты добавляю 100 мл метанола, 100 мл тетрагидрофурана и 2 г 10% палладия на угле (содержит 50% воды), после чего в течение суток гидрируют при нормальной температуре и нормальном давлении. Катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют, к остатку добавляют 20 мл метанола, 20 мл тетрагидрофурана, 10 мл воды и 7 г гидроксида натрия и смесь перемешивают 3,5 часа при 80°C. После отгонки растворителя добавляют воду и промывают этилацетатом. К полученной водной фазе добавляют при охлаждении

льдом водный раствор хлористоводородной кислоты до pH 3, затем экстрагируют хлороформом без добавления соли и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 1,8 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,65 - 1,10 (м, 2H), 1,10 - 1,85 (м, 5H), 2,33 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 8,9 (уш. с, 1H).

ПРИМЕР 86

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-циклопропил)пропионил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин



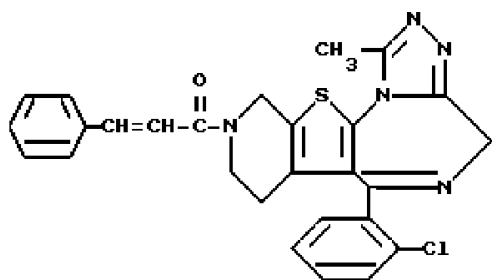
В 8 мл N,N-диметилформаида растворяют 50 мг 3-циклопропилпропионовой кислоты, 120 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепина и 60 г моногидрата 1-гидроксibenзотриазола и к полученной смеси при охлаждении льдом добавляют 80 мг N,N'-дициклогексилкарбодииида. После перемешивания в течение 10 минут смесь продолжают перемешивать сутки при 4°C. Затем перемешивают 1 час при комнатной температуре, растворитель отгоняют, к остатку от перегонки добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагель с элюированием смесью дихлорметан - метанол (1:99) получают 110 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,70 - 1,05 (м, 3H), 1,05 - 2,40 (м, 6H), 2,27 (т, J = 7 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 7,10 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 500 (M + H)⁺

ПРИМЕР 87

6-(2-Хлорфенил)-3-циннамоил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин



В 8 мл N,N-диметилформаида

растворяют 80 мг циннамоилхлорида, к раствору добавляют 4 мл раствора 120 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло

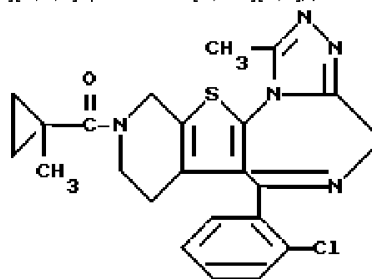
[4,3-a][1,4]дiazепина и 160 мг триэтиламина в N,N-диметилформаида (-60°C, по каплям) и все перемешивают в тех же условиях 30 минут. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор отфильтровывают, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью метанол - дихлорметан (1:99) получают 110 мг (68%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,2 - 2,6 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 6,74 (т, J = 15,1 Гц, 1H), 7,1 - 7,7 (м, 9H), 7,64 (т, J = 15,1 Гц, 1H).

MS m/z (Pos. FAB): 500 (M + H)⁺

ПРИМЕР 88

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(2-метилциклопропанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин



В 8 мл N,N-диметилформаида растворяют 50 мг 2-метилциклопропанкарбонической кислоты, 130 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло

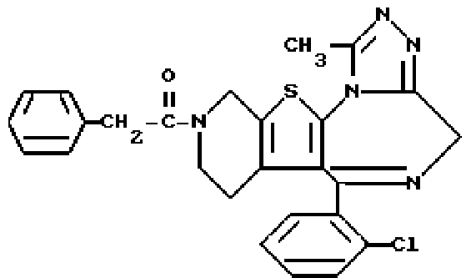
[4,3-a][1,4]дiazепина и 70 мг моногидрата 1-гидроксibenзотриазола, к раствору при охлаждении льдом добавляют 90 мг N,N'-дициклогексилкарбодииида и все перемешивают 10 минут. Перемешивание продолжают сутки при 4°C и еще 1 час при комнатной температуре. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и после очистки полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 120 мг (76%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,40 - 0,72 (м, 1H), 0,72 - 1,00 (м, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,4 - 2,4 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,9 - 5,9 (м, 6H), 7,1 - 7,7 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 452 (M + H)⁺

ПРИМЕР 89

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-фенилацетил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин



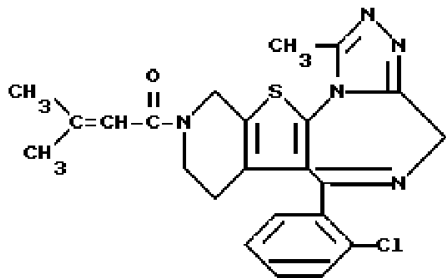
В 4 мл N,N-диметилформамида растворяют 120 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло [4,3-*a*] [1,4] диазепина и 160 мг триэтиламина и полученный раствор по каплям при -60 °С прибавляют к раствору 60 мг хлорангидрида фенилуксусной кислоты в 5 мл N, N-диметилформамида. После окончания реакции растворитель отгоняют, к остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 110 мг (69%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,0 - 2,6 (м, 2H), 2,61 и 2,66 (оба с, всего 3H), 2,8 - 6,0 (м, 6H), 3,69 и 3,77 (оба уш. с, всего 2H), 6,8 - 7,7 (м, 9H).

MS m/z (Pos. FAB): 488 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 90

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(3-метилкритоноил)-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло [4,3-*a*][1,4]диазепин



В 4 мл N,N-диметилформамида растворяют 120 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло [4,3-*a*] [1,4] диазепина и 160 мг триэтиламина и полученный раствор прибавляют при -60 °С к раствору хлорангидрида 3-метилкритононовой кислоты (50 мг) в 5 мл N, N-диметилформамида. После завершения реакции растворитель отгоняют, к остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 130 мг целевого соединения.

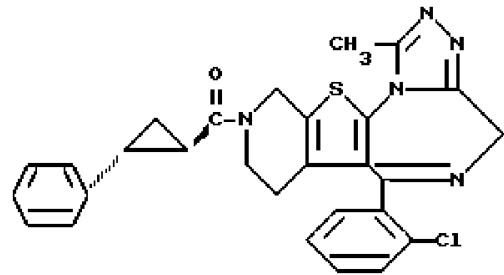
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,0 - 2,5 (м, 8H), 2,7 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 6,73 (уш. с,

1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 452 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 91

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-((транс)-2-фенилциклопропанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло [4,3-*a*] [1,4]диазепин



В 12 мл N,N-диметилформамида растворяют 70 мг транс-2-фенил-1-циклопропанкарбонной кислоты, 120 мг 6-(2-хлорфенил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло

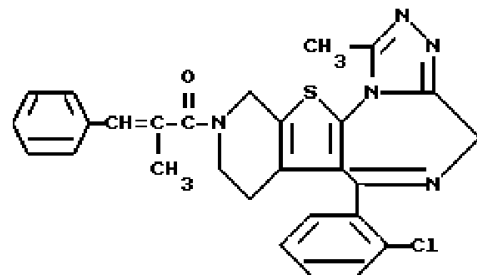
[4,3-*a*][1,4]диазепина и 60 мг моногидрата 1-гидроксibenзотриазола и к полученному раствору при охлаждении льдом прибавляют 80 мг N,N'-дихлоргексилкарбодиимида. После перемешивания в течение 10 минут смесь перемешивают сутки при 4 °С и еще 1 час при комнатной температуре. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Сульфат отфильтровывают, растворитель отгоняют и очисткой полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 160 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,4 - 2,8 (м, 6H), 2,66 (с, 3H), 2,8 - 5,8 (м, 6H), 6,5 - 7,7 (м, 6H).

MS m/z (Pos. FAB): 514 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 92

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(α-метилциннамоил)-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло [4,3-*a*][1,4]диазепин

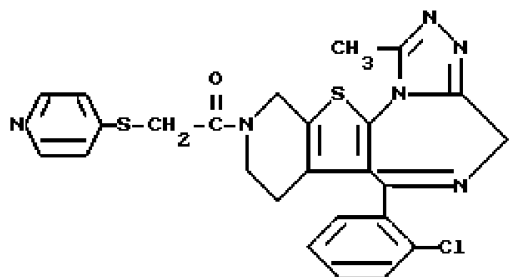


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,7 - 2,5 (м, 2H), 2,14 (д, J = 4 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 6,87 (к, J = 4 Гц, 1H), 7,0 - 7,7 (м, 9H).

MS m/z (Pos. FAB)

ПРИМЕР 93

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(4-пиридилтио)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло [4,3-*a*][1,4]диазепин



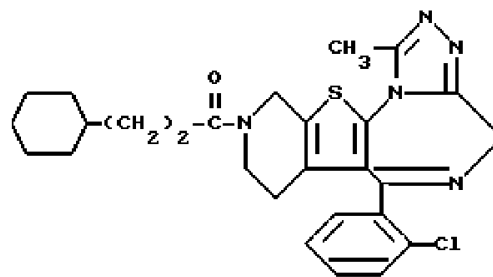
¹H-ЯМР (CD₃OD-CDCl₃) δ: 1,4 - 2,6 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 3,82 (уш. с, 2H), 7,05 - 7,6 (м, 6H), 8,1 - 8,6 (м, 2H).

MS m/z (Pos. FAB): 521 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 94

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(3-фенилпропионил)-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин

5



¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,6 - 2,5 (м, 15H), 2,28 (уш. т, J = 8 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

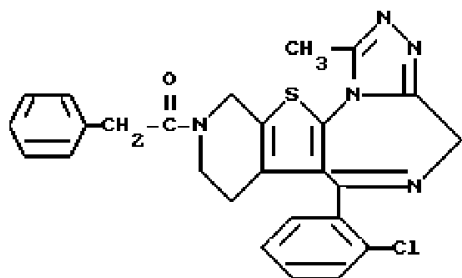
MS m/z (Pos. FAB): 508 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 97

6-(2-Хлорфенил)-3-(4-фторфенил)ацетил-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин

10

15



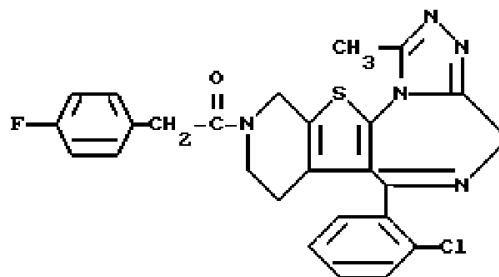
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,0 - 2,3 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,65 - 3,15 (м, 2H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 6,65 - 7,65 (м, 9H).

MS m/z (Pos. FAB): 502 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 95

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-[3-(3-пиридил)акрилоил]-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин

20



¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,0 - 2,4 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 3,65 (уш. с, 2H), 6,65 - 7,60 (м, 8H).

MS m/z (Pos. FAB): 506 (M + H)⁺.

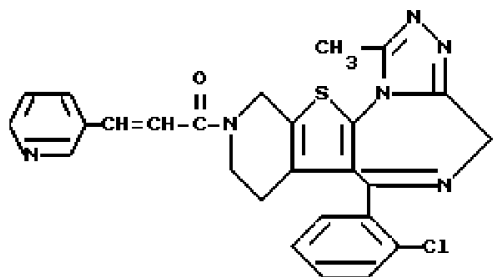
ПРИМЕР 98

6-(2-Хлорфенил)-3-(4-цианобутаноил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин

25

30

35



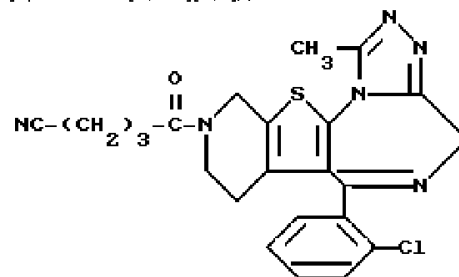
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,5 - 2,5 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,0 - 5,8 (м, 6H), 6,83 (уш. д, J = 15,5 Гц, 1H), 7,15 - 7,90 (м, 6H), 7,6 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 8,3 - 8,5 (м, 1H), 8,64 (уш. с, 1H).

MS m/z (Pos. FAB): 501 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 96

6-(2-Хлорфенил)-3-(3-циклогексилпропионил)-11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8H-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-a][1,4]дiazепин

40



¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,4 - 2,3 (м, 4H), 2,30 - 2,65 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,8 (м, 6H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 465 (M + H)⁺.

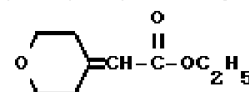
Препаративный пример 31

Этиловый эфир тетрагидропиран-Δ^{4,а}-уксусной кислоты

45

50

55



При охлаждении льдом к раствору 6,72 г (30 ммоль) диэтилфосфоэтилацетата в 100 мл диметилформамида добавляют 1,2 г (30 ммоль) гидрида натрия и перемешивают 10 минут. Затем к смеси при охлаждении льдом добавляют 2,5 г (25 ммоль) тетрагидро-4H-пиран-4-она, температуру повышают до комнатной и перемешивание продолжают 2 часа при 80°C. После окончания реакции добавляют этилацетат,

60

-38-

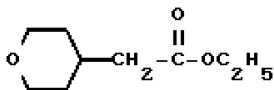
промывают насыщенным соевым раствором и сушат над сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - этилацетат (9:1) получают 4,2 г целевого продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,3 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,0 - 2,3 (м, 2H), 3,0 (уш. с, 2H), 3,8 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,0 - 4,3 (м, 2H), 4,1 (к, J = 7,2 Гц, 2H).

Препаративный пример 32

Этиловый эфир

4-тетрагидропиранилуксусной кислоты

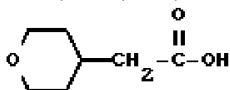


В 50 мл метанола растворяют 2 г этилового эфира тетрагидропиран- $\Delta^{4,a}$ -уксусной кислоты, к раствору добавляют 10% палладий на угле и смесь гидрируют 3 часа. После фильтрования катализатора и концентрирования при пониженном давлении реакционной смеси получают 1,6 г целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1 - 2,3 (м, 7H), 1,3 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 3,2 - 3,6 (тр. д, J = 12,6 Гц, 2,9 Гц, 2H), 3,8 - 4,3 (м, 2H), 4,1 (к, J = 7,2 Гц, 2H).

Препаративный пример 33

4-Тетрагидропиранилуксусная кислота

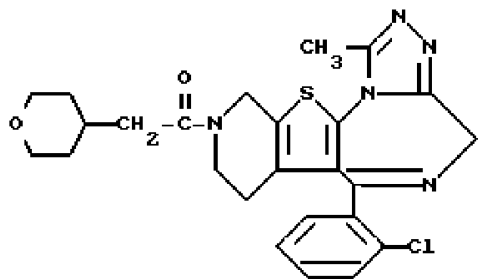


К 0,9 г этилового эфира 4-тетрагидропиранилуксусной кислоты добавляют 20 мл метанола, 10 мл воды и 1 г гидроксида натрия и перемешивают 1 час при 80°C. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют воду, после промывания этилацетатом подкисляют водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 3, экстрагируют хлороформом без добавления соли и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и после отгонки растворителя получают 0,87 г сырого целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,0 - 2,4 (м, 5H), 2,28 (уш. д, J = 6,5 Гц, 2H), 3,37 (тр. д, J = 11,5 Гц, 2,9 Гц, 2H), 3,7 - 4,1 (м, 2H), 7,85 (уш. с, 1H).

ПРИМЕР 99

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(тетрагидропиран-4-ил)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]дизазепин



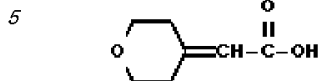
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-CDCl}_3$) δ : 0,9 - 2,4 (м, 9H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 10H), 7,1 -

7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 496 (M+H)⁺.

Препаративный пример 34

Тетрагидропиран- $\Delta^{4,a}$ -уксусная кислота



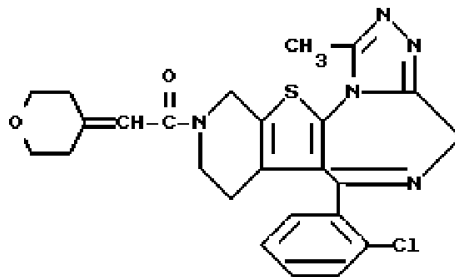
К 0,8 г этилового эфира

тетрагидропиран- $\Delta^{4,a}$ -уксусной кислоты добавляют 20 мл метанола, 10 мл воды и 1 г гидроксида натрия и смесь перемешивают 2 часа при 80°C. После отгонки растворителя к смеси добавляют воду и промывают этилацетатом. Водную фазу подкисляют соляной кислотой до кислой реакции, после чего экстрагируют этилацетатом в условиях, исключая образование соли, и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и после очистки полученного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 0,17 г (25%) целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-CDCl}_3$) δ : 2,34 (уш. т, J = 5,4 Гц, 2H), 2,98 (уш. т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,50 - 3,95 (м, 4H), 5,66 (уш. с, 1H), 8,45 (уш. с, 1H).

ПРИМЕР 100

6-(2-Хлорфенил)-11-метил-3-(тетрагидропиран- $\Delta^{4,a}$ -ацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]дизазепин

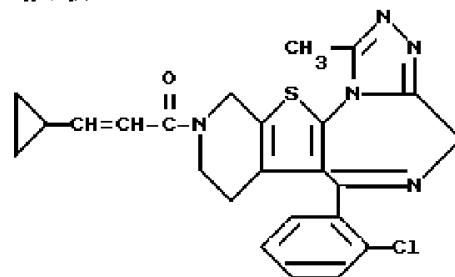


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,4 - 2,5 (м, 2H), 2,10 - 2,41 (м, 2H), 2,41 - 2,80 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,8 - 5,9 (м, 6H), 3,45 - 3,90 (м, 4H), 5,72 (уш. с, 1H), 7,15 - 7,50 (м, 6H).

MS m/z (Pos. FAB): 494 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 101

6-(2-Хлорфенил)-3-[(транс)-3-циклопропил акрилоил] -11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]дизазепин

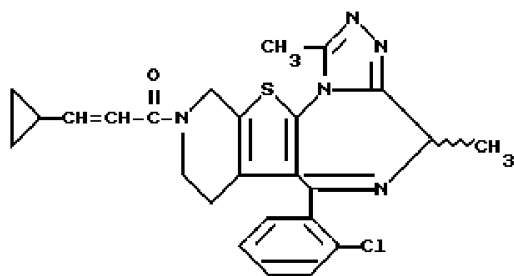


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,40 - 1,15 (м, 4H), 1,2 - 2,6 (м, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,8 - 6,0 (м, 6H), 6,13 (д, J = 21,6 Гц, 1H), 6,25 (дв. д, J = 21,6 Гц, 14,4 Гц, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

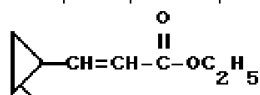
MS m/z (Pos. FAB): 464 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 102

6-(2-Хлорфенил)-3-[(транс)-3-циклопропил акрилоил] -8,11-метил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,4]дiazепин



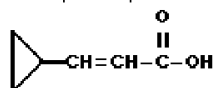
(1) Получение этилового эфира транс-3-циклопропилакриловой кислоты



В 300 мл N,N-диметилформаида растворяют 38,38 г этилового эфира диэтилфосфонокусной кислоты, к раствору добавляют при 0 °С 6,85 г гидрида натрия (60%), перемешивают 30 минут при комнатной температуре и при 0°С по каплям прибавляют 10 г циклопропанальдегида. После перемешивания 2 часа при комнатной температуре добавляют ледяную воду, затем экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и очисткой концентрированного остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (2:98) получают 11,18 г (60%) заглавного соединения в виде транс-изомера.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,4 - 1,1 (м, 4H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,3 - 1,8 (м, 1H), 4,13 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 5,82 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 6,37 (дв. д, J = 15,5 Гц, 10,1 Гц, 1H).

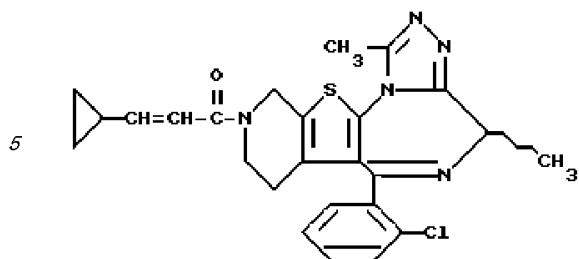
(2) Получение транс-3-циклопропилакриловой кислоты



К полученному вышеприведенном способом этиловому эфиру транс-3-циклопропилакриловой кислоты (11,18 г) добавляют 100 мл метанола, 50 мл воды и 1 г гидроксида натрия и нагревают 1,5 часа при 80°С. После концентрирования для создания кислой среды добавляют концентрированную соляную кислоту, затем экстрагируют хлороформом, промывают насыщенным соевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Сульфат отфильтровывают и после концентрирования получают 8,82 г (99%) целевого продукта.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,3 - 1,2 (м, 4H), 1,2 - 1,9 (м, 1H), 5,83 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 6,47 (дв. д, J = 15,1 Гц, 6,5 Гц, 1H), 9,06 (уш. с, 1H).

(3) 6-(2-Хлорфенил)-3-[(транс)-3-циклопропилакрилоил] -8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3': 4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепин



В 12 мл N,N-диметилформаида растворяют 90 мг транс-3-циклопропилакриловой кислоты, 120 мг моногидрата 1-гидроксибензотриазола и 240 мг 6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3':

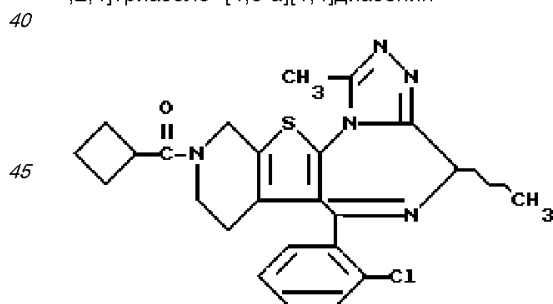
4,5]тиено[3,2-f] [1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепина, к полученному раствору при охлаждении льдом добавляют 160 мг 1,3-дициклогексилкарбодиимида, после чего перемешивают 9 часов при 4°С и 1 час при комнатной температуре. После концентрирования добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, фильтрат концентрируют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью метанол - дихлорметан (1:99) получают 240 мг (выход 80%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,4 - 1,1 (м, 4H), 1,35 - 2,00 (м, 2H), 2,0 - 2,6 (м, 1H), 2,09 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,8 - 4,1 (м, 2H), 4,1 - 5,3 (м, 2H), 4,26 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 6,15 (дв. д, J = 19,8 Гц, 1H), 6,31 (дв. д, J = 19,8 Гц, 15,1 Гц, 1H), 7,10 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 478 (M + N) ⁺.

ПРИМЕР 103

6-(2-Хлорфенил)-3-циклобутанкарбонил-8, 11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло [4,3-а][1,4]diazепин



В 8 мл N,N-диметилформаида растворяют 40 мг циклобутанкарбонической кислоты и 120 мг 6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4', 3':

4,5]тиено[3,2-f] [1,2,4] триазоло [4,3-а][1,4]diazепина и к полученному раствору при охлаждении льдом добавляют 80 мг 1,3-дициклогексилкарбодиимида, после чего перемешивают 9 часов при 4°С и 1 час при комнатной температуре. После концентрирования добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, концентрируют и очисткой концентрата колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью метанол -

40-

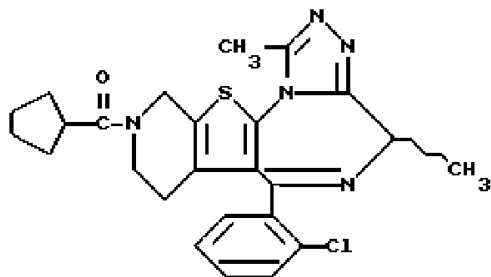
дихлорметан (1: 99) получают 120 мг (выход 82%) целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,2 - 2,8 (м, 8H), 2,09 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,85 - 3,80 (м, 3H), 3,8 - 4,6 (м, 2H), 4,25 (к, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,8 - 5,3 (м, 1H), 7,0 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 466 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 104

6-(2-Хлорфенил)-3-циклопентанкарбонил-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло [4,3- a][1,4]дiazепин



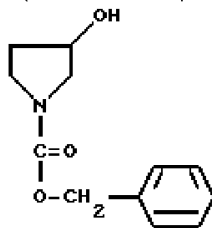
В 8 мл N, N-диметилформаида растворяют 50 мг циклопентанкарбонной кислоты и 120 мг 6-(2-хлорфенил)-8,11-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-8Н-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2- f][1,2,4]триазоло [4,3- a][1,4]дiazепина и к полученному раствору при охлаждении льдом добавляют 80 мг 1,3-дициклогексилкарбодимида, после чего перемешивают 9 часов при 4°C и затем 1 час при комнатной температуре. После концентрирования добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, концентрируют и очисткой концентрата колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью метанол - дихлорметан (1:99) получают 110 мг (73%) целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1 - 2,1 (м, 8H), 2,1 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,1 - 3,1 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 3,1 - 4,0 (м, 2H), 4,0 - 5,3 (м, 2H), 4,26 (к, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 480 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 35

N-(Бензилоксикарбонил)-3-пирролидинол

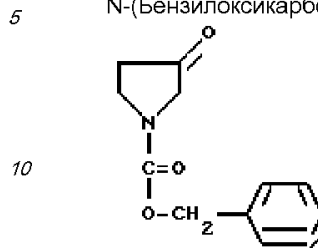


В 500 мл хлороформа растворяют 30 г 3-пирролидинола, к раствору добавляют 53 мл триэтиламина и затем при комнатной температуре по каплям постепенно прибавляют 52 мл бензилоксикарбонилхлорида. По окончании реакции реакционную смесь переносят в воду и экстрагируют хлороформом. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексанэтилацетат получают 70,67 г целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,7 - 2,1 (м, 2H), 2,8 - 3,2 (м, 3H), 3,2 - 3,7 (м, 4H), 4,2 - 4,5 (м, 1H), 5,1 (с, 2H), 7,3 (с, 5H).

Препаративный пример 36

N-(Бензилоксикарбонил)-3-пирролидон

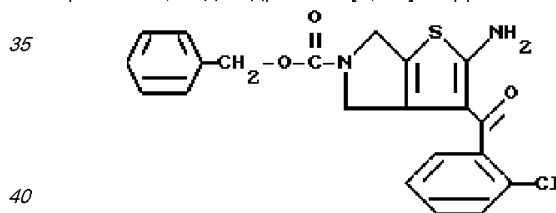


К раствору 150 мл хлорангидрида щавелевой кислоты в 2 литрах дихлорметилена постепенно в токе аргона при температуре от -70°C до -50°C прибавляют 245 мл диметилсульфоксида, затем по каплям прибавляют раствор 70,67 г N-(бензилоксикарбонил)-3-пирролидинола и после прибавления по каплям 720 мл триэтиламина температуру смеси повышают до комнатной. После окончания реакции реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют дихлорметаном, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Очисткой остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью гексан - этилацетат получают 65,55 г целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 2,6 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,7 - 4,0 (м, 4H), 5,12 (с, 2H), 7,3 (с, 5H).

Препаративный пример 37

2-Амино-3-(2-хлорбензоил)-5-бензилоксикарбонил-4,6-дигидротиено[2,3- c]пиррол

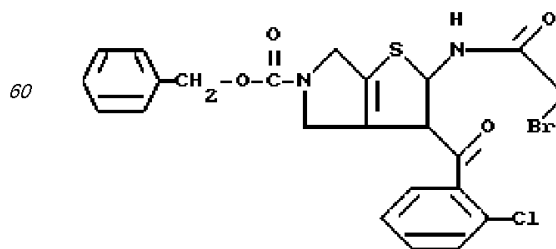


В 300 мл диметилформаида растворяют соединение препаративного примера 36 (66,55 г), 54,3 г 2-хлорцианоацетофенона и 9,9 г серы, к раствору добавляют 45 мл триэтиламина и смесь нагревают 2 часа при 60°C. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении и очисткой остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью гексан - этилацетат получают 68,4 г целевого продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 3,4 - 3,9 (м, 2H), 4,3 - 4,6 (м, 2H), 4,98 и 5,02 (оба с, всего 2H), 7,0 - 7,6 (м, 11H).

Препаративный пример 38

2-Бромацетиламино-3-(2-хлорбензоил)-5-бензилоксикарбонил-4,6-дигидротиено[2,3- c]пиррол

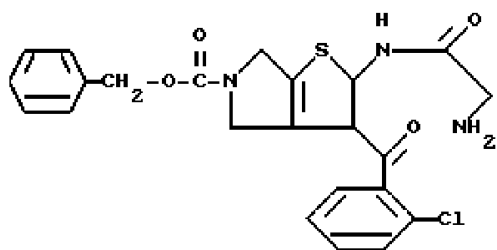


К смеси 600 мл толуола и 150 мл воды добавляют 68,4 г соединения препаративного примера 37, затем добавляют 33,5 г гидрокарбоната натрия, после чего при 60 °С по каплям прибавляют 25 мл бромацетилбромида. По окончании реакции реакционную смесь выливают в дихлорметилен, промывают водой, растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток применяют без дополнительной очистки в последующей реакции.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 3,50 - 3,95 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,3 - 4,7 (м, 2H), 5,03 и 5,07 (оба с, всего 2H), 7,0 - 7,6 (м, 10H).

Препаративный пример 39

2-Аминоацетиламино-3-(2-хлорбензоил)-5-бензилоксикарбонил-4,6-дигидротиаено[2,3-с]пиррол

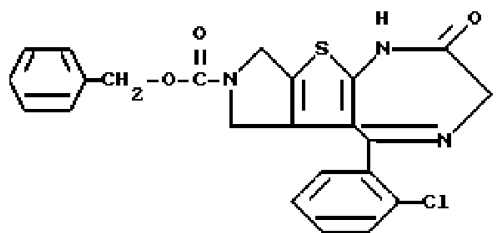


Соединение препаративного примера 38 растворяют в 3,5 литра этилацетата и раствор насыщают 8 часов газообразным аммиаком. Нерастворимые неорганические вещества отфильтровывают, полученный фильтрат разгоняют при пониженном давлении с удалением растворителя и фильтрованием образовавшихся кристаллов получают 41,9 г целевого продукта.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 3,3 - 3,9 (м, 4H), 4,4 - 4,7 (м, 2H), 5,02 и 5,06 (оба с, всего 2H), 7,0 - 7,5 (м, 11H).

Препаративный пример 40

5-(2-Хлорфенил)-7-бензилоксикарбонил-6,8-дигидро-1Н, 3Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,4]дiazепин-2-он

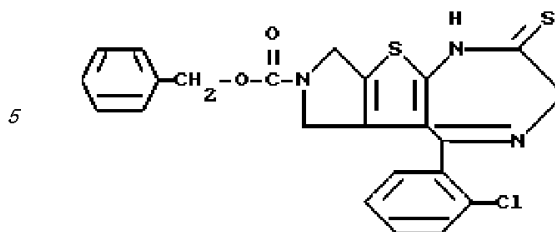


В смеси 250 мл бензола и 500 мл пиридина растворяют 38,5 г соединения препаративного примера 39, к раствору добавляют 5,2 мл уксусной кислоты и смесь нагревают при 120 °С с удалением из системы образующейся воды. По окончании реакции реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очисткой остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью гексан - этилацетат получают 21 г целевого продукта.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 3,6 - 3,9 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,3 - 4,7 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 7,0 - 7,5 (м, 10H).

Препаративный пример 41

5-(2-Хлорфенил)-7-бензилоксикарбонил-6,8-дигидро-1Н, 3Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,4]diazепин-2-тион

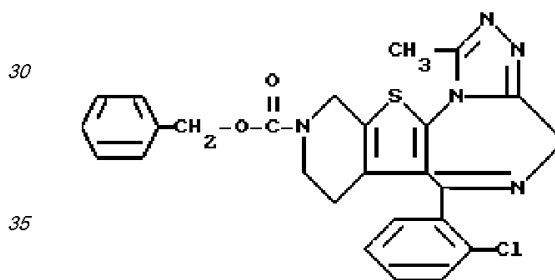


В 300 мл толуола растворяют 13,7 г соединения препаративного примера 40, к раствору добавляют реактив Ронсона [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид] и все нагревают 15 минут при 80 °С. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении и очисткой остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью гексан - этилацетат получают 9,3 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 3,5 - 3,9 (м, 2H), 4,3 - 4,7 (м, 4H), 5,00 и 5,06 (оба с, всего 2H), 6,9 - 7,5 (м, 10H).

Препаративный пример 42

3-Бензилоксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2Н, 7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]diazепин



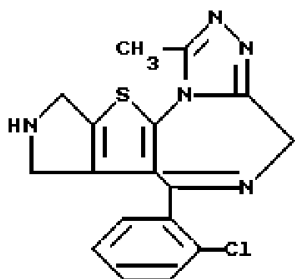
К 10,2 г соединения препаративного примера 41 добавляют 250 мл метанола, затем добавляют 4,8 мг моногидрата гидразина и все перемешивают 1 час при комнатной температуре. По окончании реакции осадок гидразида отфильтровывают, добавляют к нему 200 мл триэтил орто-ацетата и нагревают 40 минут при 80 °С. По окончании реакции реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очисткой концентрата колоночной хроматографией с элюированием смесью бензол - ацетат получают 7,39 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 2,7 (с, 3H), 3,6 - 3,9 (м, 2H), 4,6 - 4,8 (м, 2H), 4,8 - 5,0 (м, 2H), 5,05 и 5,09 (оба с, всего 2H), 7,0 - 7,5 (м, 9H).

Препаративный пример 43

3Н-5-(2-Хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2Н, 7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-ф][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]diazепин

60

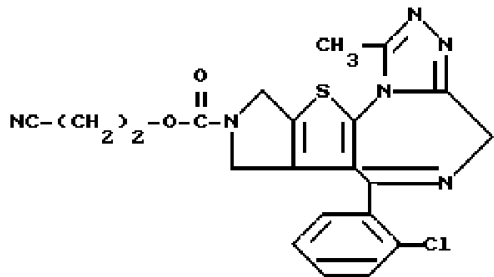


К 3 мл дихлорметилена добавляют 0,23 г соединения препаративного примера 42, затем добавляют 0,7 мл иодтриметилсилана и перемешивают при комнатной температуре. По окончании реакции добавляют метанол, растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток колоночной хроматографией с элюированием смесью дихлорметилена - метанол - аммиак получают 0,1 г целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,7 (с, 3H), 3,6 - 3,9 (м, 2H), 4,5 - 4,7 (м, 2H), 4,8 - 5,1 (м, 2H), 7,0 - 7,6 (м, 4H).

ПРИМЕР 105

3-(2'-Цианоэтил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

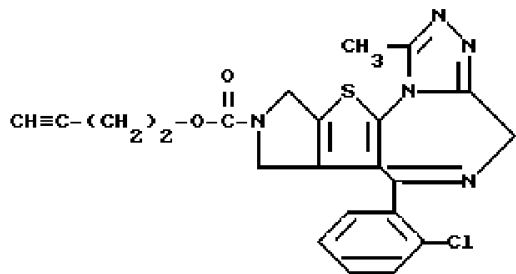


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,67 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 2,75 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 3,64 - 3,90 (м, 2H), 4,25 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 4,64 - 4,82 (м, 2H), 4,80 - 5,12 (м, 2H), 7,26 - 7,46 (м, 4H).

MS m/z : 453.

ПРИМЕР 106

3-(3'-Бутинил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



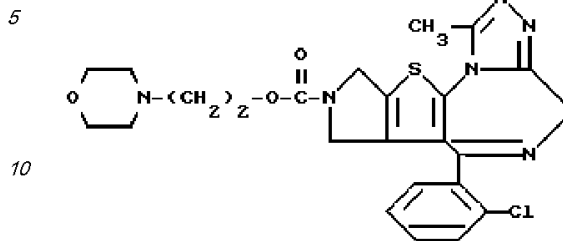
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,0 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 2,46 (дв. т, $J = 7$ Гц, 2 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 3,60 - 3,75 (м, 2H), 4,14 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 4,2 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 4,60 - 4,85 (м, 2H), 4,75 - 5,10 (м, 2H), 7,10 - 7,54 (м, 4H).

MS m/z : 452.

ПРИМЕР 107

3-[2-(Морфолин-4-ил)этил]оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-

2,4-дигидро-2H, 7H-пирроло[4', 3': 4,5]тиено[3,2-*f*] [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



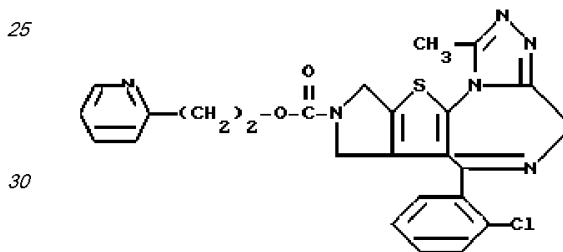
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,20 - 2,85 (м, 6H),

2,76 (с, 3H), 3,5 - 3,9 (м, 6H), 4,2 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 4,55 - 4,80 (м, 2H), 4,80 - 5,15 (м, 2H), 7,20 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z : 513.

ПРИМЕР 108

3-(3-Пиридилэтил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



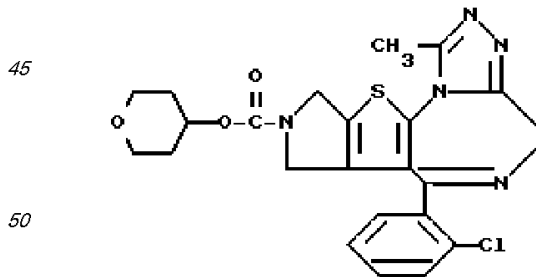
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,72 (с, 3H), 3,04

(т, $J = 7$ Гц, 1H), 3,12 (т, $J = 7$ Гц, 1H), 3,48 - 3,85 (м, 2H), 4,30 - 4,80 (м, 4H), 4,70 - 5,18 (м, 2H), 4,70 - 5,18 (м, 2H), 6,95 - 7,70 (м, 7H), 8,40 - 8,56 (м, 1H).

MS m/z : 505.

ПРИМЕР 109

3-(Тетрагидропиран-4-ил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4', 3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,4 - 2,3 (м, 4H),

2,74 (с, 3H), 3,32 - 4,05 (м, 7H), 4,60 - 5,08 (м, 4H), 7,20 - 7,56 (м, 4H).

MS m/z : 484.

ПРИМЕР 110

3-(3'-Бутин-2-ил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

MS m/z : 484.

ПРИМЕР 110

3-(3'-Бутин-2-ил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

MS m/z : 484.

ПРИМЕР 110

3-(3'-Бутин-2-ил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

MS m/z : 484.

ПРИМЕР 110

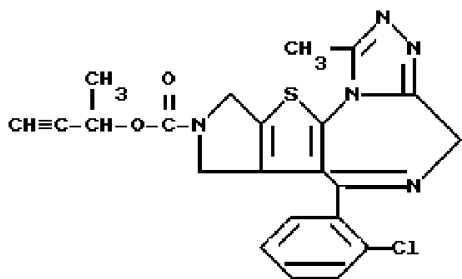
3-(3'-Бутин-2-ил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

MS m/z : 484.

ПРИМЕР 110

3-(3'-Бутин-2-ил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H-7Н-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

MS m/z : 484.

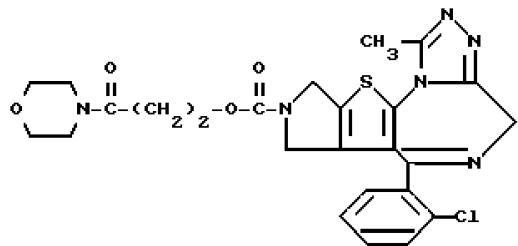


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,54 (д, J = 7 Гц, 3H), 2,48 (д, J = 2 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 3,60 - 3,86 (м, 2H), 4,60 - 4,82 (м, 2H), 4,78 - 5,10 (м, 2H), 5,18 - 5,46 (м, 1H), 7,12 - 7,54 (м, 4H).

MS m/z: 452.

ПРИМЕР 111

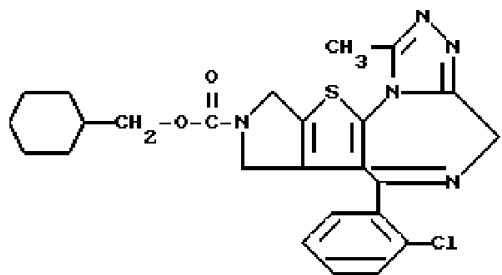
3-(3'-Морфолино-3'-оксопропил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4] диазепин



¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,50 - 2,83 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 3,32 - 3,85 (м, 10H), 4,34 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,4 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,52 - 4,80 (м, 2H), 4,72 - 5,10 (м, 2H), 7,20 - 7,52 (м, 4H).

ПРИМЕР 112

3-Циклогексилметилоксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]диазепин

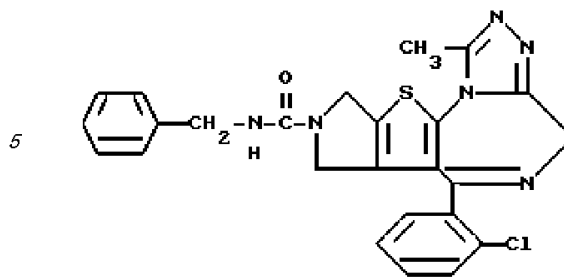


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,68 - 1,96 (м, 11H), 2,75 (с, 3H), 3,56 - 4,00 (м, 4H), 4,65 - 4,80 (м, 2H), 4,82 - 5,18 (м, 2H), 7,20 - 7,58 (м, 4H).

MS m/z: 496.

ПРИМЕР 113

3-Бензиламинокарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]диазепин

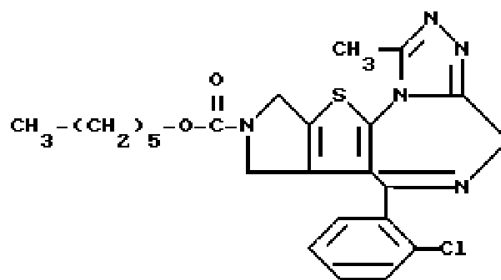


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,68 (с, 3H), 3,60 - 3,94 (м, 2H), 4,36 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,50 - 5,08 (м, 4H), 7,04 - 7,50 (м, 10H).

MS m/z: 489.

ПРИМЕР 114

3-(n-Гексил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]диазепин

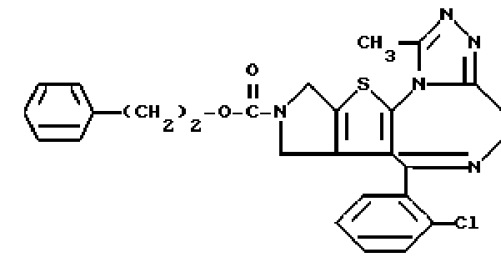


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,75 - 1,04 (м, 3H), 1,1 - 1,8 (м, 8H), 2,72 (с, 3H), 3,54 - 3,84 (м, 2H), 4,02 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,08 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,58 - 4,80 (м, 2H), 4,78 - 5,10 (м, 2H), 7,20 - 7,48 (м, 4H).

MS m/z: 484.

ПРИМЕР 115

3-Фенэтилоксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]диазепин

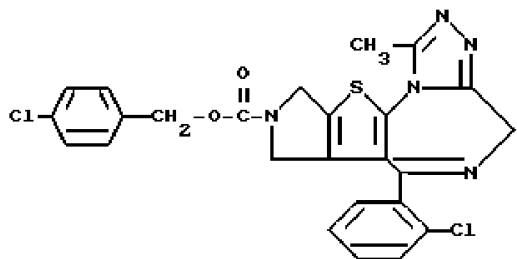


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,72 (с, 3H), 2,86 (т, J = 7 Гц, 1H), 2,94 (т, J = 7 Гц, 1H), 3,55 - 3,84 (м, 2H), 4,24 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,3 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,50 - 4,75 (м, 2H), 4,78 - 5,10 (м, 2H), 6,98 - 7,50 (м, 9H).

MS m/z: 504.

ПРИМЕР 116

3-(4'-Хлорбензил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]диазепин

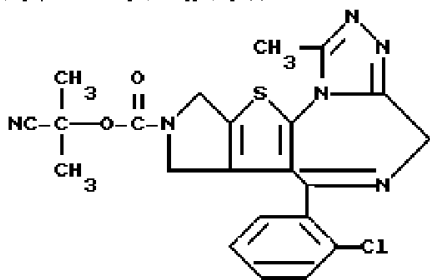


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,72 (с, 3H), 3,60 - 3,92 (м, 2H), 4,6 - 4,8 (м, 2H), 4,80 - 5,04 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 7,26 (ABк, J = 6 Гц, 4H), 7,10 - 7,46 (м, 4H).

MS m/z: 524.

ПРИМЕР 117

3-(1'-Циано-1'-метилэтил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4] диазепин

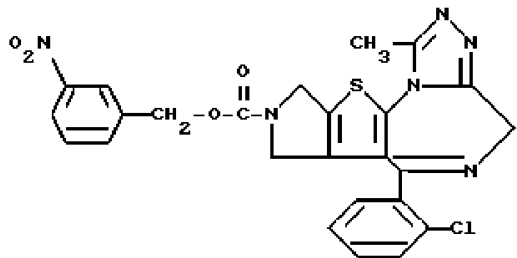


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (с, 3H), 1,8 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,50 - 3,86 (м, 2H), 4,56 - 4,76 (м, 2H), 4,78 - 5,10 (м, 2H), 7,20 - 7,45 (м, 4H).

MS m/z: 467.

ПРИМЕР 118

3-(3'-Нитробензил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

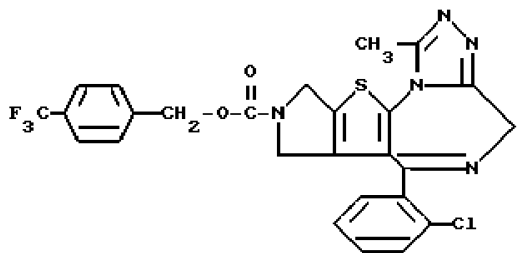


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,72 (с, 3H), 3,66 - 3,88 (м, 2H), 4,67 - 4,82 (м, 2H), 4,82 - 5,08 (м, 2H), 5,18 (д, J = 2,8 Гц), 7,20 - 7,72 (м, 6H), 7,96 - 8,24 (м, 2H).

MS m/z: 535.

ПРИМЕР 119

3-(4'-Трифторметилбензил)оксикарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4] диазепин

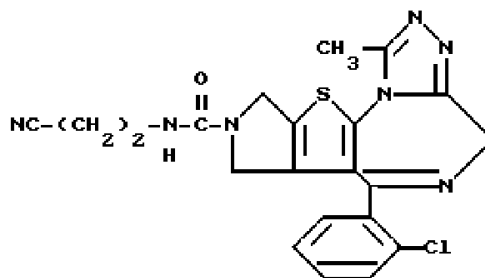


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,76 (с, 3H), 3,70 - 3,92 (м, 2H), 4,70 - 4,86 (м, 2H), 4,88 - 5,10 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 7,25 - 7,60 (м, 4H), 7,56 (AB к, J = 7 Гц, 4H).

MS m/z: 558.

ПРИМЕР 120

3-(2'-Цианоэтил)аминокарбонил-5-(2-хлорфенил)-10-метил-2,4-дигидро-2H,7H-пирроло[4',3':4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

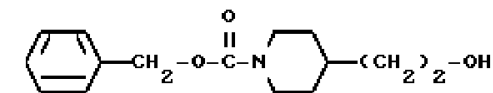


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,6 (т, J = 7 Гц, 2H), 2,7 (с, 3H), 3,4 (т, J = 7 Гц, 1H), 3,46 (т, J = 7 Гц, 1H), 4,58 - 4,80 (м, 2H), 4,8 - 5,1 (м, 2H), 5,30 - 5,58 (м, 1H), 7,2 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z: 452.

Препаративный пример 44

1-Бензилоксикарбонил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин

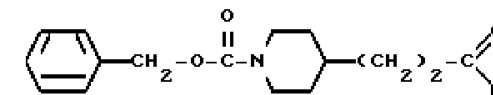


В 480 мл воды растворяют 50 г 4-пиперидинэтанола и 49,2 г гидрокарбоната натрия, к раствору при охлаждении льдом по каплям прибавляют 55,2 мл бензилоксикарбонилхлорида, после чего перемешивают в тех же условиях 1 час. Затем реакцию экстрагируют хлороформом, сушат над безводным сульфатом магния, сульфат отфильтровывают, растворитель отгоняют и после очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (30:70) получают 66 г (65%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,75 - 1,85 (м, 7H), 2,5 - 3,0 (м, 2H), 3,4 - 3,8 (м, 2H), 3,9 - 4,3 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 7,1 - 7,4 (м, 5H).

Препаративный пример 45

1-Бензилоксикарбонил-4-(формилметил)пиперидин



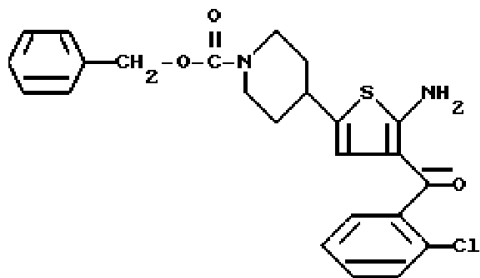
В одном литре дихлорметана растворяют 159 г хлорангидрида щавелевой кислоты, к раствору при -67°C по каплям прибавляют 195,8 г диметилсульфоксида и перемешивают 30 минут. Затем при -67°C по каплям прибавляют 66 г 1-бензилоксикарбонил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидина в 200 мл дихлорметана и, наконец, при той же температуре по каплям прибавляют 380 г триэтиламина, после чего перемешивают 1 час. После отгонки

растворителя добавляют этилацетат, нерастворимые вещества отфильтровывают, фильтрат промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и растворитель отгоняют. Очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (20:80) получают 55 г (84%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,80 - 1,85 (м, 4H), 1,85 - 2,45 (м, 1H), 2,36 (дв. д., J = 6,1 Гц, 1,8 Гц, 2H), 2,5 - 3,0 (м, 2H), 3,90 - 4,35 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 7,1 - 7,5 (м, 5H), 9,67 (т, J = 1,8 Гц, 1H).

Препаративный пример 46

2-Амино-5-[4-(1-бензилоксикарбонил)пиперидил]-3-(2-хлорбензоил)тиофен

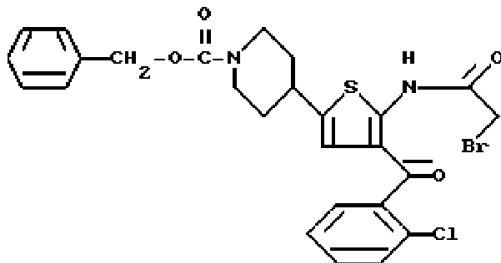


В 250 мл N,N-диметилформамида суспендируют 55 г 1-бензилоксикарбонил-4-(формилметил)пиперидина, 6,75 г серы и 38,87 г 2-хлорцианоацетона, к суспензии при 40 °С прибавляют 7,75 г триэтиламина и перемешивают 1,5 часа. После отгонки растворителя добавляют этилацетат, промывают водой и затем насыщенным соевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель отгоняют. Очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (30:70) получают 67,9 г (выход 76%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,15 - 2,10 (м, 4H), 3,40 - 4,05 (м, 3H), 3,95 - 4,35 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 6,04 (уш. с, 1H), 6,94 (уш. с, 2H), 7,10 - 7,55 (м, 9H).

Препаративный пример 47

2-[4-(1-Бензилоксикарбонил)пиперидил]-5-(бромацетиламино)-4-(2-хлорбензоил)тиофен



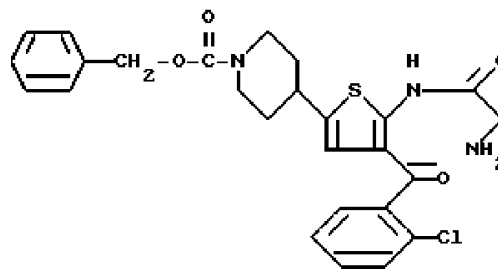
К соединению препаративного примера 46 (67,9 г) добавляют 1,5 литра толуола, 350 мл воды и 27 г гидрокарбоната натрия, затем при 60°C добавляют 48,61 г бромангидрида бромуксусной кислоты. По окончании реакции добавляют этилацетат, органическую фазу отделяют, промывают насыщенным соевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и после отгонки

растворителя получают заглавное соединение.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,1 - 2,2 (м, 4H), 2,55 - 3,05 (м, 3H), 4,07 (с, 2H), 4,00 - 4,45 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 9H), 12,47 (уш. с, 1H).

Препаративный пример 48

2-(Аминоацетиламино)-5-[4-(1-бензилоксикарбонил)пиперидил]-3-(2-хлорбензоил)тиофен

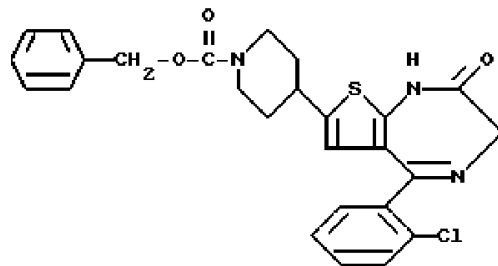


Ко всему количеству соединения препаративного примера 47 добавляют 2 литра этилацетата, в раствор при перемешивании и комнатной температуре 3 часа пропускают газообразный аммиак, после чего перемешивание продолжают еще 12 часов. После пропускания в течение 30 минут газообразного азота органическую фазу отделяют с исключением образования соли, образовавшуюся водную фазу экстрагируют с исключением образования соли. Обе органические фазы сушат над безводным сульфатом магния, раствор фильтруют и после отгонки растворителя получают заглавное соединение.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,10 - 2,15 (м, 4H), 2,50 - 3,05 (м, 3H), 4,61 (уш. с, 2H), 3,9 - 4,4 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 6,32 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 9H).

Препаративный пример 49

2-[4-(1-Бензилоксикарбонил)пиперидил]-4-(2-хлорфенил)тиено [3,2-f][1,4]диазепин-7-он



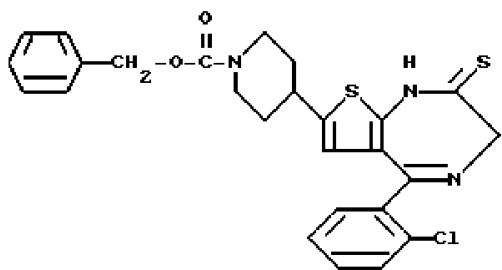
Ко всему количеству соединения препаративного примера 48 добавляют 600 мл бензола, 1,5 литра пиридина и 9,6 г уксусной кислоты, после чего смесь кипятят с удалением из системы воды. После отгонки растворителя очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (60:40) получают 61,21 г заглавного соединения (полный выход на всех трех стадиях 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,00 - 2,15 (м, 4H), 2,35 - 3,00 (м, 3H), 3,9 - 4,4 (м, 2H), 4,43 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 6,16 (уш. с, 1H), 7,05 - 7,55 (м, 9H), 8,93 (уш. с, 1H).

Препаративный пример 50

2-[4-(1-Бензилоксикарбонил)пиперидил]

-4-(2-хлорфенил)тиено [3,2-*f*][1,4]
диазепин-7-тион

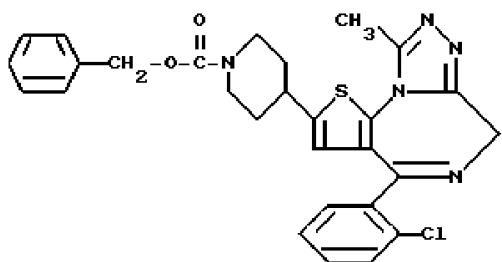


Смесь 61,21 г соединения препаративного примера 49, 13,53 г гидрокарбоната натрия и 27,54 г пентасульфида фосфора суспендируют в 1 литре 1,2-диметоксиэтана и перемешивают 1,5 часа при 80°C. Реакционную смесь фильтруют через целитовую мембрану, образовавшийся фильтровальный пирог промывают смесью хлороформа с метанолом (≈7:3), промывной раствор объединяют с фильтратом, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией с элюированием смесью дихлорметан - метанол - триэтиламин (94,5: 5:0,5) получают 62,6 г (99%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,15 - 2,10 (м, 4H), 2,5 - 3,1 (м, 3H), 3,95 - 4,45 (м, 2H), 4,83 (уш. с, 2H), 5,07 (уш. с, 2H), 6,18 (уш. с, 1H), 7,0 - 7,6 (м, 9H).

Препаративный пример 51

2-[4-(1-Бензилоксикарбонил)пиперидил]
-4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено
[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин

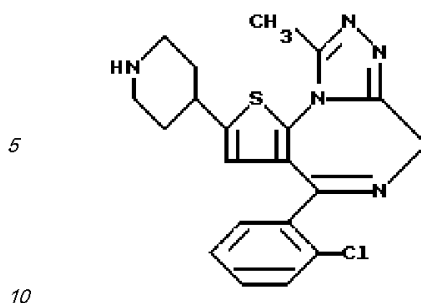


В 3,5 литра метанола суспендируют 62,6 г соединения препаративного примера 50, к суспензии добавляют 33,5 г моногидрата гидразина, после чего перемешивают 1 час при комнатной температуре и 1 час при 80°C. После удаления растворителя отгонкой и очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (98:2) получают 21,5 г (33%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,2 - 2,2 (м, 4H), 2,60 - 3,05 (м, 3H), 2,67 (с, 2H), 4,0 - 4,4 (м, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 5,07 (уш. с, 2H), 6,34 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 9H).

Препаративный пример 52

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-(4-пиперидил)-
6H-тиено [3,2-*f*]
[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



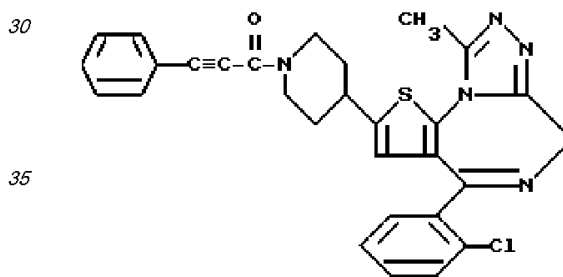
В 140 мл дихлорметана растворяют 6,65 г соединения препаративного примера 51, к раствору в токе азота добавляют 17 мл триметилсилилиодида и перемешивают 25 минут в токе азота. После охлаждения добавляют 40 мл метанола, затем растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол - триэтиламин (94,5: 5:0,5) получают 4,45 г (90%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,10 - 2,05 (м, 4H), 2,35 - 3,20 (м, 5H), 2,6 (с, 3H), 4,77 (уш. с, 2H), 6,37 (уш. с, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 398 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 121

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-(1-фенилпропиолилпиперидил)]-6H
-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



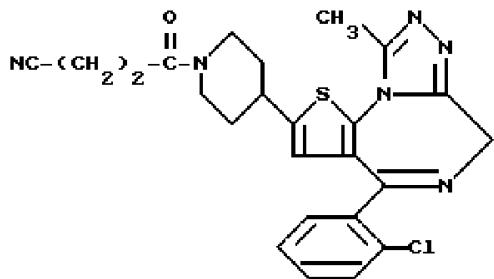
Смесь 50 мг фенолпропиоловой кислоты, 110 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 50 мг 1-гидроксibenзотриазола растворяют в 8 мл N, N-диметилформамида, к раствору при охлаждении льдом прибавляют 70 мг N, N'-дихлоргексилкарбодимида, после чего перемешивают сутки при 4°C и затем 1 час при комнатной температуре. После отгонки растворителя к остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 130 мг (89%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,4 - 2,4 (м, 4H), 2,55 - 3,50 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 4,35 - 4,90 (м, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,37 (уш. с, 1H), 7,05 - 7,65 (м, 8H).

MS m/z (Pos. FAB): 526 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 122

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-{
1-(3-цианопропионил)пиперидил}] -9-метил-6H
-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]диазепин



К 1 г метилового эфира 3-цианопропионовой кислоты добавляют 10 мл метанола, 1 мл воды и 1,34 г карбоната калия и перемешивают 2 часа при 60 °С. После отгонки растворителя добавляют хлороформ, нерастворимые вещества отфильтровывают и промывают хлороформом. К кристаллам добавляют метанол, нерастворимые вещества отфильтровывают и после отгонки растворителя получают 1,31 г калиевой соли 3-цианопропионовой кислоты в смеси с неорганической солью.

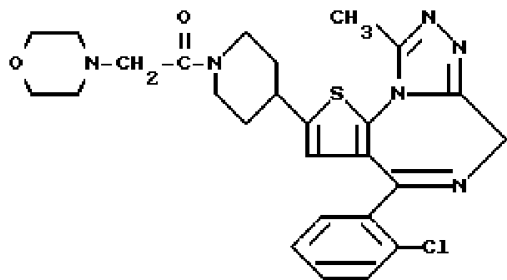
В 10 мл N,N-диметилформамида растворяют 100 мг вышеполученной смеси, 150 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и моногидрат 1-гидроксibenзотриазола (80 мг), после чего при охлаждении льдом прибавляют 80 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и перемешивают сутки при 4°С и 4 часа при комнатной температуре. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка на колонке с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 140 мг (выход 78%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,1 - 2,3 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,4 - 3,4 (м, 3H), 3,5 - 4,2 (м, 2H), 4,4 - 5,9 (м, 1H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 479 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 123

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-(1-морфолиноацетилпиперидил)] -6H-тиено [3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В 4 мл N,N-диметилформамида растворяют 150 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 150 мг триэтиламина и полученный раствор при -60 °С прибавляют по каплям к раствору 60 мг

хлорацетилхлорида в 4 мл N,N-диметилформамида. По окончании реакции добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, из фильтрата отгоняют только хлороформ, к остатку добавляют 40 мг морфолина и 100 мг карбоната калия и перемешивают 1,5 часа при 60°С. После отгонки растворителя добавляют воду, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Экстракт фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (98:2) получают 130 мг заглавного соединения.

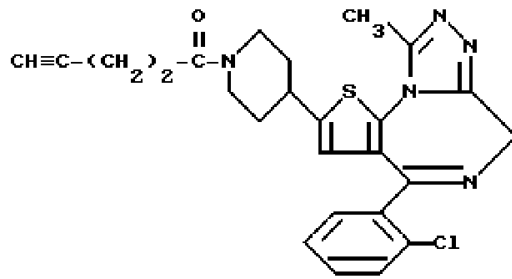
¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,20 - 2,25

(м, 4H), 2,30 - 2,65 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,65 - 3,40 (м, 5H), 3,5 - 3,8 (м, 4H), 3,95 - 4,36 (м, 1H), 4,36 - 4,90 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 525 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 124

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-{1-(4-пентиноил)пиперидил}] -6H-тиено [3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



В 10 мл N,N-диметилформамида растворяют 40 мг 4-пентиновой кислоты, 150 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 60 мг моногидрата 1-гидроксibenзотриазола, после чего при охлаждении льдом добавляют 80 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и

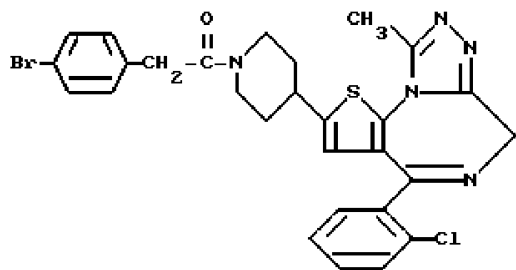
перемешивают сутки при 4°С и 6 часов при комнатной температуре. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 140 мг (78%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,3 - 2,3 (м, 5H), 2,3 - 2,7 (м, 4H), 2,5 - 3,4 (м, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,65 - 4,15 (м, 1H), 4,4 - 5,0 (м, 1H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,05 - 7,60 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 478 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 125

2-[4-{1-(4-Бромфенилацетил)пиперидил}] -4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено [3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин



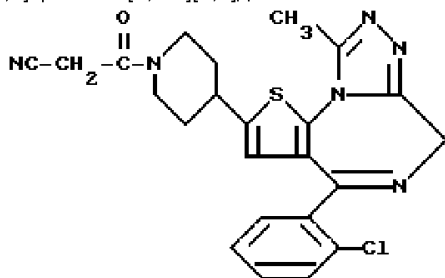
Воспроизведена методика примера 121, но с использованием 4-бромфенилуксусной кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,15 - 2,20 (м, 4H), 2,49 - 3,30 (м, 5H), 2,87 (с, 3H), 3,55 - 4,10 (м, 1H), 4,45 - 5,00 (м, 1H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,34 (уш. с, 1H), 6,60 - 7,11 (м, 4H), 7,11 - 7,60 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 596 [(M + H)⁺, Cl = 35, Br = 81].

ПРИМЕР 126

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-(1-цианоацетилпиперидил)]-9-метил-6H-тиено [3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин



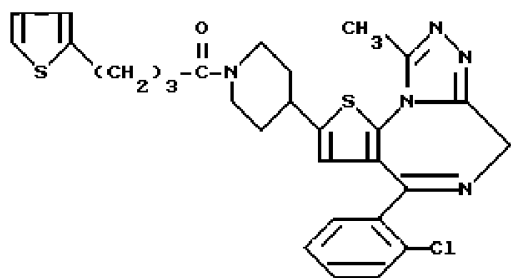
Воспроизведена методика примера 121, но с использованием цианоуксусной кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 2,4 (м, 4H), 2,45 - 3,55 (м, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 3,55 - 4,00 (м, 1H), 4,4 - 4,9 (м, 1H), 4,87 (уш. с, 2H), 6,37 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 465 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 127

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-{{4-(2-тиенил)пропионил} пиперидил}] -6H-тиено [3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин



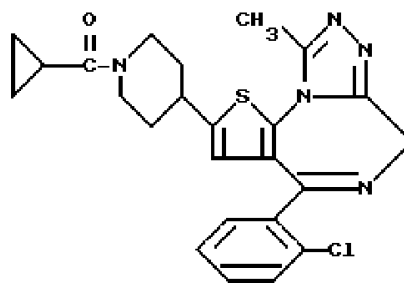
Воспроизведена методика примера 121, но с использованием 4-(2-тиенил)бутановой кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,1 - 2,2 (м, 6H), 2,40 - 3,32 (м, 3H), 2,67 (с, 3H), 3,32 - 4,45 (м, 4H), 4,45 - 5,05 (м, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,32 (уш. с, 1H), 6,95 - 7,60 (м, 7H).

MS m/z (Pos. FAB): 550 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 128

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-(1-циклопропанкарбонилпиперидил)] -9-метил-тиено [3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин

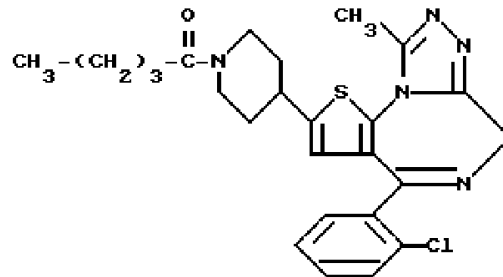


В 5 мл N,N-диметилформамила растворяют 700 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 900 мг триэтиламина и к полученному раствору при -60°C по каплям прибавляют раствор 650 мг 3-бромпропионилхлорида в 10 мл N,N-диметилформамида. После отгонки растворителя добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и после очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 400 мг (49%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,60 - 1,15 (м, 4H), 1,20 - 2,25 (м, 5H), 2,4 - 3,5 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,7 - 5,0 (м, 2H), 4,89 (уш. с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

ПРИМЕР 129

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-(1-пентаноил)пиперидил] -6H-тиено [3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин



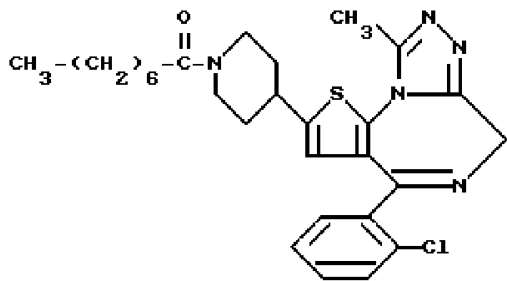
Воспроизведена методика примера 121, но при использовании хлорангидрида валериановой кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,91 (т, J = 6,5 Гц, 3H), 1,1 - 2,3 (м, 3H), 2,31 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,5 - 3,4 (м, 3H), 3,7 - 4,2 (м, 1H), 4,45 - 5,00 (м, 1H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 2H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 482 (M + N)⁺.

ПРИМЕР 130

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-(1-октаноил)пиперидил] -6H-тиено [3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин



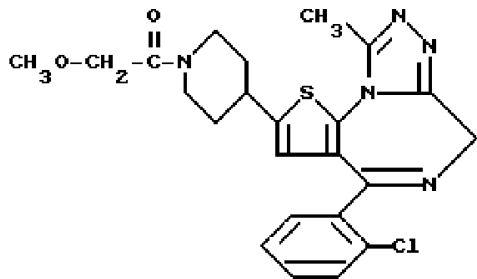
Воспроизведена методика примера 121, но при использовании октаноилхлорида.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 0,7 - 1,1 (м, 3H), 1,1 - 2,5 (м, 14H), 2,31 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,50 - 3,35 (м, 3H), 3,70 - 4,15 (м, 1H), 4,45 - 5,0 (м, 1H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 2H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 524 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 131

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-(1-метоксиацетилпиперидил]-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



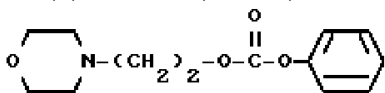
Соединение синтезировано по методике примера 121, но при использовании хлорангидрида метоксиуксусной кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 2,3 (м, 4H), 2,4 - 3,2 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,7 - 4,2 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,4 - 4,9 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,10 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 470 (M + H)⁺.

Препаративный пример 53

2-Морфолиноэтилфенилкарбонат

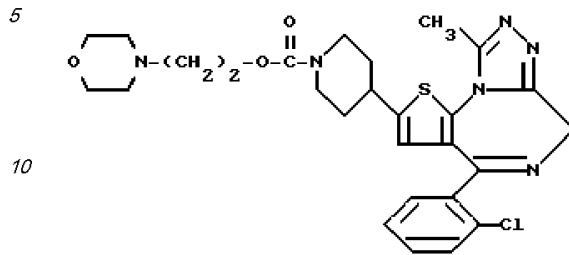


В 40 мл дихлорэтана растворяют 2 г 4-(2-гидроксиэтил)морфолина и 3,6 г пиридина, затем к раствору при охлаждении льдом по каплям прибавляют 5,97 г фенилхлорформата и перемешивают в тех же условиях 30 минут. Добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, органическую фазу отделяют, водную фазу экстрагируют и экстракт объединяют с органической фазой, затем промывают насыщенным соевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (3:70) получают 3,39 г (89%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 2,35 - 2,70 (м, 4H), 2,69 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,55 - 3,85 (м, 4H), 4,34 (м, 4H), 4,34 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 6,95 - 7,50 (м, 4H).

ПРИМЕР 132

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-(2-морфолиноэтил)оксикарбонил]пиперидил]-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



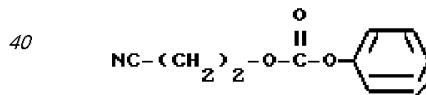
В 6 мл хлороформа растворяют 170 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 290 мг 2-морфолиноэтилфенилкарбоната и полученный раствор упаривают при перемешивании и 80°C досуха. Снова добавляют хлороформ и упаривание досуха повторяют дважды или трижды, добиваясь полноты реакции. Полученный продукт подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (97:3), к полученным фракциям добавляют дихлорметан, из которых декантированием отделяют нерастворимые вещества. После отгонки дихлорметана вновь в небольшом количестве добавляют дихлорметан и снова отделяют нерастворимые вещества, после чего в результате отгонки дихлорметана получают 170 мг заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,2 - 2,2 (м, 4H), 2,25 - 3,15 (м, 7H), 2,54 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,55 (м, 4H), 3,95 - 4,45 (м, 2H), 4,18 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,89 (уш. с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,10 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 555 (M + H)⁺.

Препаративный пример 54

2-Цианоэтилфенилкарбонат

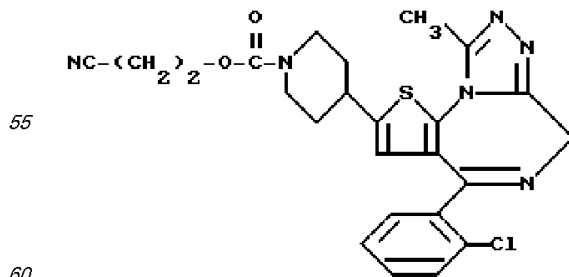


Соединение синтезировано по методике препаративного примера 53.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 4,83 (с, 2H), 6,9 - 7,5 (м, 5H).

ПРИМЕР 133

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-{1-(2-цианоэтилоксикарбонил)пиперидил}]-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



В 5 мл хлороформа растворяют 150 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 180 мг 2-цианоэтилфенилкарбоната и полученный раствор упаривают досуха при перемешивании нагреванием от комнатной

-50-

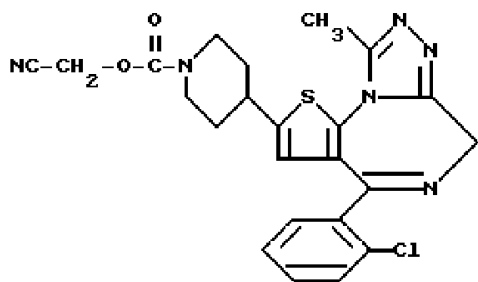
температуры до 110°C. Операцию с добавлением хлороформа и упариванием досуха при перемешивании повторяют до полного завершения реакции. Очисткой полученного продукта колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 90 мг заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,3 - 2,2 (м, 4H), 2,5 - 3,2 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,69 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,90 - 4,45 (м, 2H), 4,25 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 495 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 134

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-(1-цианометилоксикарбонил)пиперидил]-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

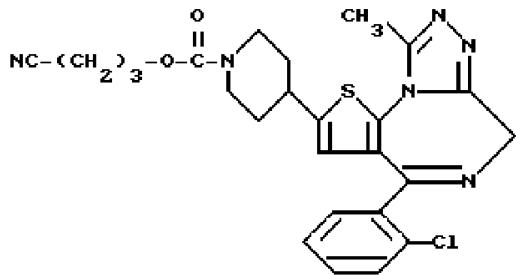


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,1 - 2,4 (м, 4H), 2,6 - 3,3 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,9 - 4,5 (м, 2H), 4,89 (уш. с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 481 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 135

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-{1-(3-цианопропилоксикарбонил)пиперидил}] -9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

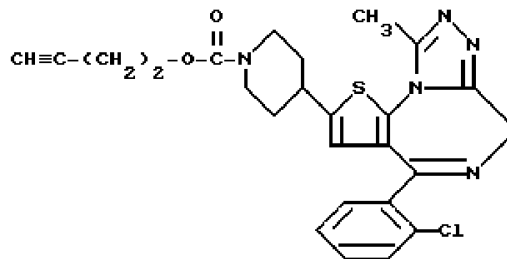


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,1 - 2,3 (м, 6H), 2,42 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,6 - 3,3 (м, 3H), 3,85 - 4,45 (м, 2H), 4,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,48 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,10 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 509 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 136

2-[4-{1-(3-Бутилоксикарбонил)пиперидил}] -4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



5

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,2 - 2,2 (м,

4H), 1,96 (т, J = 2,9 Гц, 1H), 2,30 - 3,15 (м, 3H), 2,51 (тр. д, J = 6,8 Гц, 2,9 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,9 - 4,5 (м, 2H), 4,15 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,89 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 494 (M + H)⁺.

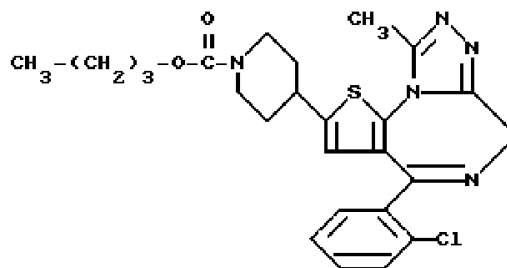
ПРИМЕР 137

2-[4-(1-Бутоксикарбонил)пиперидил]-4-(2-Хлорфенил)-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

10

15

20



25

30

35

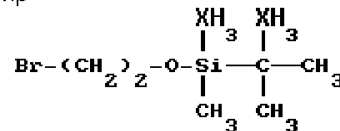
40

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,92 (т, J = 6,1 Гц, 3H), 1,1 - 2,2 (м, 8H), 2,68 (с, 3H), 2,50 - 3,15 (м, 3H), 3,9 - 4,4 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,10 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 498 (M + H)⁺.

Препаративный пример 55

2-Бромэтил трет-бутилдиметилсилиловый эфир



45

В 40 мл N,N-диметилформамида растворяют 2 г этиленбромгидрин и 2,4 г имидазола и к полученному раствору при комнатной температуре прибавляют 2,65 г трет-бутилдиметилсилилхлорида. После окончания реакции добавляют бензол, после чего промывают водой и водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и после отгонки растворителя получают 3,6 г (выход 94%) заглавного соединения.

50

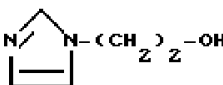
55

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 0,13 (с, 6H), 0,94 (с, 9H), 3,38 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,88 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

Препаративный пример 56

1-(2-Гидроксиэтил)имидазол

60



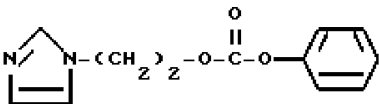
В 70 мл N,N-диметилформамида растворяют 3,56 г 2-бромэтил трет-бутилдиметилсилилового эфира и 1,97 г имидазола, затем к раствору добавляют 4 г

-51-

карбоната калия и перемешивают 2 часа 40 минут при 90°C. После отгонки растворителя добавляют этилацетат, промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и после отгонки растворителя полученный остаток растворяют в тетрагидрофуране и к полученному раствору прибавляют 12,6 мл раствора тетрабутиламмонийфторида (1 М раствор в тетрагидрофуране) и перемешивают при комнатной температуре. По окончании реакции растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном получают 0,59 г (35%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 3,28 (уш. с, 1H), 3,6 - 4,2 (м, 4H), 6,84 (уш. с, 1H), 7,28 (уш. с, 1H).

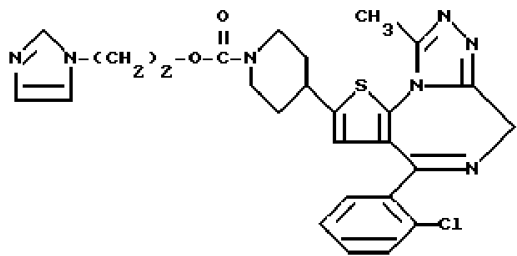
Препаративный пример 57



Соединение синтезировано из соединения препаративного примера 56 по методике препаративного примера 53.

ПРИМЕР 138

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-{1-(2-(1-имидазоил)этилоксикарбонил)пиперидил}-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

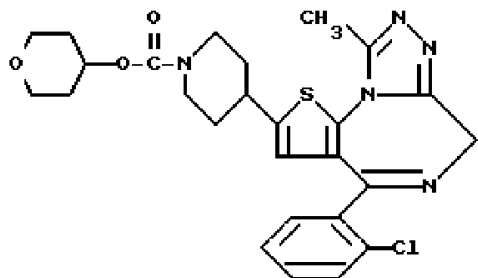


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,2 - 2,2 (м, 4H), 2,4 - 3,1 (м, 3H), 3,9 - 4,5 (м, 6H), 4,87 (уш. с, 2H) 6,36 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H), 7,42 (уш. с, 1H).

MS m/z (Pos. FAB): 536 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 139

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-{1-тетрагидропиран-4-ил-оксикарбонил)пиперидил}-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

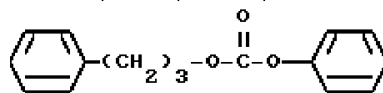


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,0 - 2,2 (м, 8H), 2,5 - 3,2 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,25 - 3,67 (м, 2H), 3,67 - 4,00 (м, 2H), 4,00 - 4,39 (м, 2H), 4,50 - 5,05 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,05 - 7,55 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 526 (M + H)⁺.

Препаративный пример 58

Фенил 3-фенилпропилкарбонат

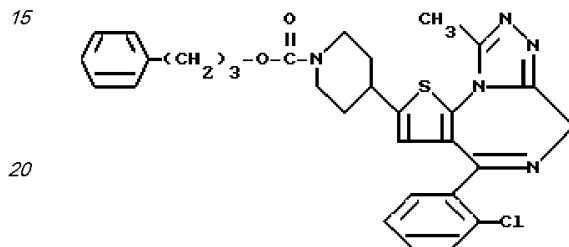


5 Соединение получено с выходом 70% по методике препаративного примера 53.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,80 - 2,25 (м, 2H), 2,74 (дв. д, J = 9 Гц, 6,5 Гц, 2H), 4,23 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 6,95 - 7,55 (м, 10H).

10 ПРИМЕР 140

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[[1-(3-фенилпропилоксикарбонил)пиперидил]-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин

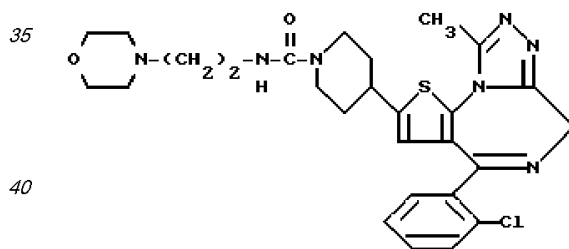


15 ¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,0 - 2,2 (м, 6H), 2,4 - 3,2 (м, 5H), 2,68 (с, 3H), 3,8 - 4,4 (м, 2H), 4,07 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,87 (уш. с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 6,7 - 7,6 (м, 9H).

MS m/z (Pos. FAB): 560 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 141

35 4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-{1-(2-морфолиноэтиламинокарбонил)пиперидил}-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин



40 В 4 мл хлороформа растворяют 170 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 210 мг

45 4-[2-(фенилоксикарбонил)этил]морфолина и полученный раствор упаривают досуха при 80 °C и перемешивании. Добавление хлороформа и упаривание досуха повторяют

50 дважды с завершением в результате реакции. Продукт реакции подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан -

55 метанол (95:5). К полученной фракции в небольшом количестве добавляют дихлорметан и нерастворимые продукты удаляют при декантации. После отгонки

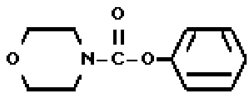
60 дихлорметана снова добавляют небольшое количество дихлорметана и снова удаляют нерастворимые вещества, но фильтрованием. После отгонки дихлорметана получают 160 мг

заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,00 - 2,25 (м, 4H), 2,25 - 3,10 (м, 9H), 2,67 (с, 3H), 3,1 - 3,5 (м, 2H), 3,50 - 3,85 (м, 4H), 3,85 - 4,20 (м, 3H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 554 (M + H)⁺.

Препаративный пример 59
4-(Фенилоксикарбонил)морфолин

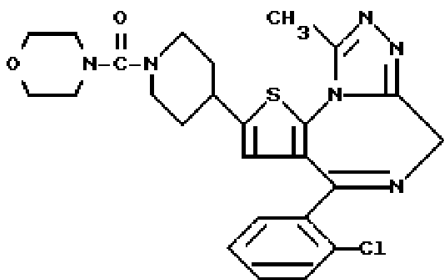


Соединение синтезировано по методике препаративного примера 53 и очищено колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (5:95).

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 3,4 - 3,9 (м, 8H), 6,9 - 7,5 (м, 5H).

ПРИМЕР 142

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-(1-морфолинокарбонил)пиперидил] - 6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин

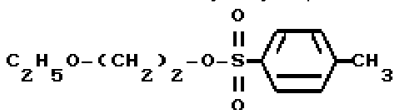


К 180 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 250 мг 4-(фенилоксикарбонил)морфолина добавляют 5 мл хлороформа, после чего температуру повышают от комнатной до 130°C при перемешивании и испаряют в течение 12 часов досуха. Продукт подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и получают 38,8 мг заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,2 - 2,4 (м, 4H), 2,6 - 3,2 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,00 - 3,45 (м, 4H), 3,45 - 3,95 (м, 6H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,36 (уш. с, 1H), 7,05 - 7,50 (м, 4H).

Препаративный пример 60

2-Этоксипиперидил-п-толуолсульфонокислота

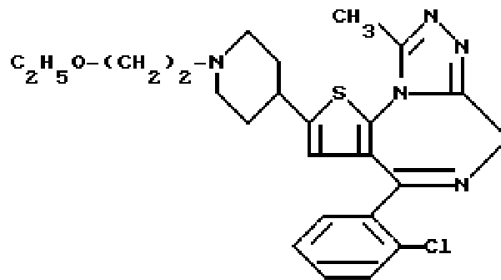


В 40 мл пиридина растворяют 2 г 2-этоксипиперидина, к раствору при охлаждении льдом прибавляют 5,66 г п-толуолсульфонилхлорида, после чего температуру повышают. Добавляют этилацетат, промывают водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и после очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат - гексан (5:95) получают 3,69 г (56%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,12 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,42 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,4 - 3,7 (м, 2H), 4,0 - 4,2 (м, 2H), 7,26 (уш. д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,73 (уш. д, J = 8,3 Гц, 2H).

ПРИМЕР 143

4-(2-Хлорфенил)-2-[4-{1-(2-этоксипиперидил)}-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин

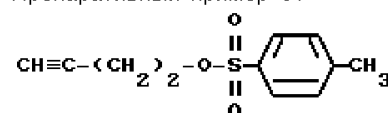


В 5 мл N,N-диметилформамида растворяют 150 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 140 мг 2-этоксипиперидил-п-толуолсульфоната, к раствору прибавляют 100 мг карбоната калия, после чего перемешивают 2 часа при 90°C . После отгонки растворителя добавляют воду, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют и очисткой остатка колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол получают 130 мг (68%) заглавного соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,2 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,5 - 2,4 (м, 6H), 2,4 - 3,0 (м, 1H), 2,64 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,80 - 3,25 (м, 2H), 3,51 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,59 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,95 (уш. с, 2H), 6,44 (уш. с, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 470 (M + H)⁺.

Препаративный пример 61

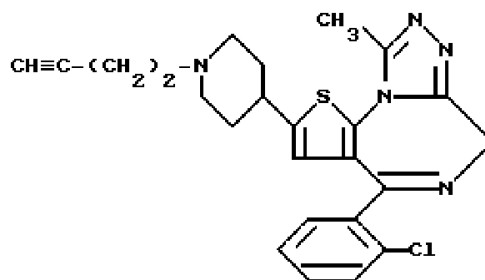


Соединение получено по методике препаративного примера 60 с выходом 70%.

$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,95 (т, J = 2,9 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,53 (тр. д, J = 7,2 Гц, 2,9 Гц, 2H), 4,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,25 (уш. д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,73 (уш. д, J = 8,3 Гц, 2H).

ПРИМЕР 144

2-[4-{1-(3-Бутинил)пиперидил]-4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин



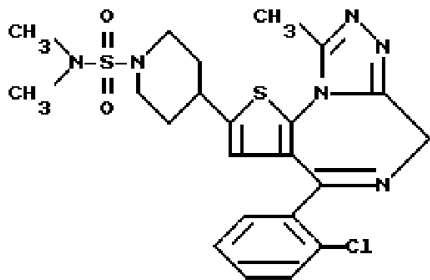
$^1\text{H-NMR}$ (90 МГц, CDCl_3) δ : 1,4 - 3,0 (м, 11H), 1,97 (т, J = 2,5 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,8 - 3,2 (м, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,35 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 450 (M + H)⁺.

ПРИМЕР 145

4-(2-Хлорфенил)-4-[1-(диметиламиносульфонил)пиперидил]-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин

зепин



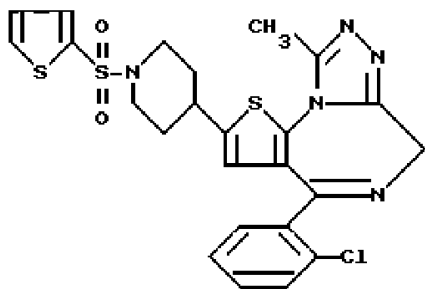
В 3 мл N,N-диметилформаида растворяют 100 мг производного пиперидина препаративного примера 52 и 80 мг триэтиламина и к полученному раствору при -60°C по каплям прибавляют раствор 50 мг диметилсульфамоилхлорида в 5 мл N,N-диметилформаида. Поскольку исходные соединения остаются непрореагировавшими в больших количествах, при комнатной температуре добавляют триэтиламин и диметилсульфамоилхлорид до исчезновения исходных соединений. После отгонки растворителя добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагируют хлороформом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан - метанол (99:1) получают 90 мг (71%) заглавного соединения.

¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ : 1,5 - 2,2 (м, 4H), 2,5 - 3,1 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,8 (с, 6H), 3,55 - 3,90 (м, 2H), 4,89 (уш. с, 2H), 6,32 (уш. с, 1H), 7,1 - 7,5 (м, 4H).

MS m/z (Pos. FAB): 505 (M+N)⁺.

ПРИМЕР 146

4-(2-Хлорфенил)-9-метил-2-[4-{1-(2-тиофенсульфонил)пиперидил}]-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин

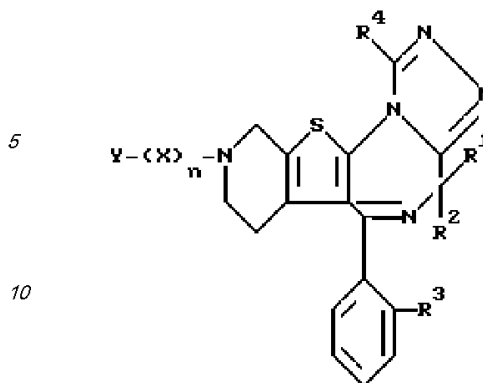


¹H-ЯМР (90 МГц, CDCl₃) δ: 1,5 - 2,3 (м, 4H), 2,30 - 2,95 (м, 1H), 2,44 (тр. д, J = 12,2 Гц, 3,6 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,65 - 4,15 (м, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,33 (уш. с, 1H), 6,8 - 7,7 (м, 7H).

MS m/z (Pos. FAB).

Формула изобретения:

1. Производные триазоло [1,4] диазепина общей формулы I



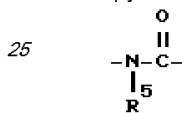
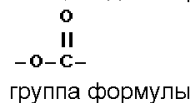
или их фармацевтически приемлемые соли,

где R¹ и R² - одинаковые или различные, атом водорода или низший алкил;

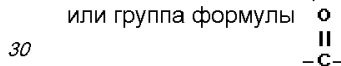
R³ - атом галогена;

R⁴ - низший алкил;

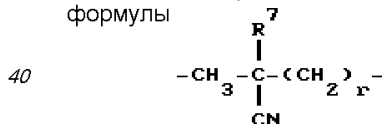
n = 1, когда X - группа формулы



где R⁵ - атом водорода или низший алкил, или группа формулы



Y - C₃ - C₆-циклоалкильная группа, возможно замещенная метильной группой или возможно замещенную в первом положении этинильной группой, или C₃ - C₆-циклоалкил-C₁ - C₂-алкильная группа или C₃ - C₆-алкинильная группа, возможно замещенная фенильной группой, группа формулы

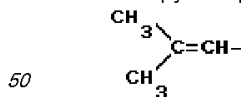


где R⁷ - водород или метил, r = 0 или 1,

группа формулы

NC(CH₂)_p,

где p - целое число от 1 до 5; или группа формулы



или группа формулы

A(CH₂)_q,

где A - группа, выбранная из пиридинной группы, тетрагидропиранильной группы, морфолиногруппы и имидазольной группы;

q - целое число от 0 до 2;

или группа формулы

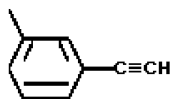


где s - целое число от 1 до 2,

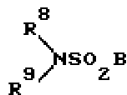
или фенилэтинильная группа, или группа формулы



или группа формулы



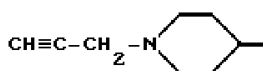
или группа формулы



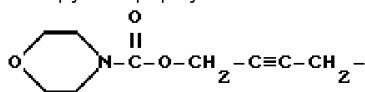
где R⁸ и R⁹ - одинаковые или различные водород или низший алкил, или пиридилметил, или циклогексил, или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота образуют пиперидиновое, имидазолиновое или морфолиновое кольцо;

B - фениленовая или C₁ - C₃-алкиленовая группа,

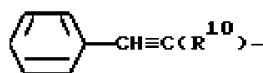
или группа формулы



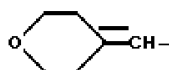
или группа формулы



или группа формулы



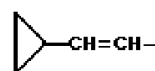
где R¹⁰ - или метил, или группа формулы



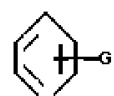
или фенил - C₁ - C₂-алкильная группа, возможно замещенная в фенильном кольце галогеном, или группа формулы



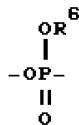
или группа формулы



или группа формулы



где G - CH=CH- или -SCH₂-; или, когда X представляет собой группу формулы

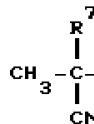


где R⁶ - низший алкил; Y - C₂ - C₇-алкильная группа, или n = 0, когда Y - C₃ - C₆-алкильная группа.

2. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, в которых R¹ - водород, R² - метил и Y - C₃ - C₆-циклоалкил.

3. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, в

которых Y - группа формулы

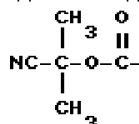


5

где R⁷ - водород или метил, C₃ - C₆-алкильная группа или C₃ - C₆-циклоалкил-C₁ - C₂-алкильная группа.

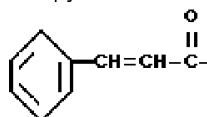
10

4. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, в которых R³ - хлор, R¹ - водород и R⁴ - метил и когда R² - водород, то Y-X - группа



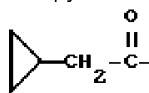
15

или группа



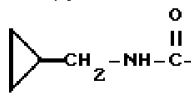
20

или группа



25

или группа



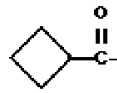
30

или группа



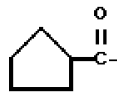
35

или группа



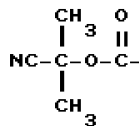
40

или группа



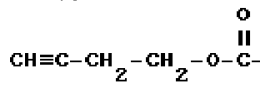
45

или когда R² - метил, то Y - X - группа



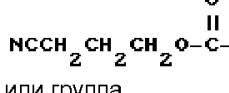
50

или группа



55

или группа

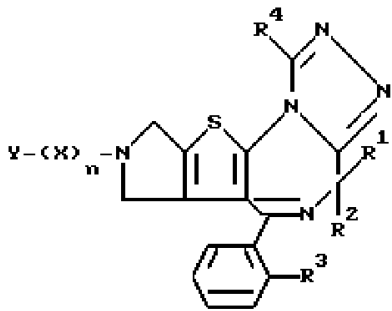


60

или группа



5. Производные триазоло [1,4] diazepина общей формулы II



или их фармацевтически приемлемые соли,

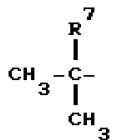
где R^1 и R^2 - атомы водорода;
 R^3 - атом галогена;
 R^4 - низший алкил;
 X - группа формулы



или группа формулы



Y - C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_2 -алкильная группа, или C_3 - C_6 -алкильная группа, или группа формулы



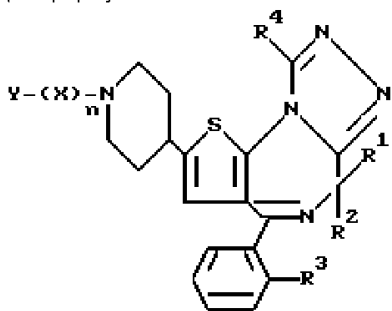
где R^7 - метил,
или группа формулы $\text{NC}(\text{CH}_2)_p$,

где p - целое число от 1 до 3,
или группа формулы $\text{A}(\text{CH}_2)_q$,

A - группа, выбранная из пиридинной, тетрагидропиранальной, морфолильной или морфолинокарбонильной групп;

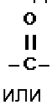
q - целое число от 0 до 2,
или C_2 - C_7 -алкильная группа или фенил- C_1 - C_2 -алкильная группа, возможно замещенная в фенильном кольце на атом галогена, нитро- или трифторметильная группа.

6. Производные триазоло [1,4] диазепина общей формулы III



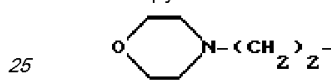
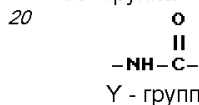
или их фармацевтически приемлемые соли,

где R^1 и R^2 - атомы водорода;
 R^3 - атом галогена;
 R^4 - низший алкил;
когда $n = 1$, X - группа



5 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$
 Y - C_3 - C_6 -циклоалкильная группа или C_3 - C_6 -алкильная группа,
или группа формулы $\text{NC}(\text{CH}_2)_p$,
где p - целое число от 1 до 3,
или группа формулы $\text{A}(\text{CH}_2)_q$,
10 где A - группа, выбранная из пиридинной, имидазолильной, тиенильной, тетрагидропиранильной и морфолильной групп;

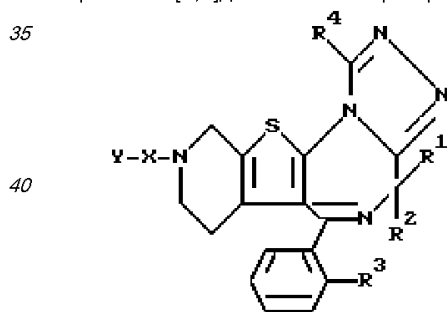
q - целое число от 0 до 3,
или фенилэтильная группа, или C_2 - C_7 -алкильная группа, или фенил- C_1 - C_2 -алкильная группа, возможно замещенная в фенильном кольце на атом галогена, или C_1 - C_2 -алкокси- C_1 - C_2 -алкильная групп, или X - группа



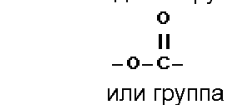
25 или когда $n = 0$, Y - C_3 - C_6 -алкильная группа, C_1 - C_2 -алкокси- C_1 - C_2 -алкильная группа, диметиламиносульфонильная или тиофенсульфонильная группа.

30 7. Соединения общей формулы I по п.1 формулы, проявляющие ФАТ-ингибирующую активность.

8. Способ получения производных триазоло [1,4]дiazепина общей формулы Ia

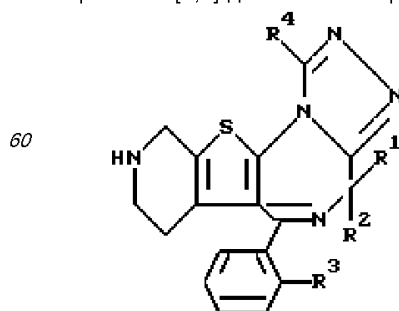


45 где X - группа



50 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, определенные в п.1,

55 отличающийся тем, что производное триазоло [1,4] diaзепина общей формулы IV

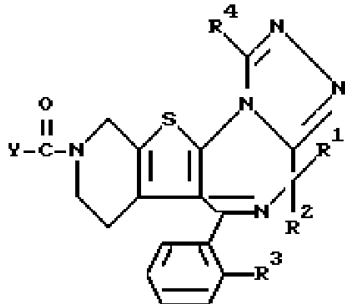


где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, определенные в п.1, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы V



где X и Y имеют указанные значения.

9. Способ получения производных триазоло [1,4] диазепина общей формулы IB

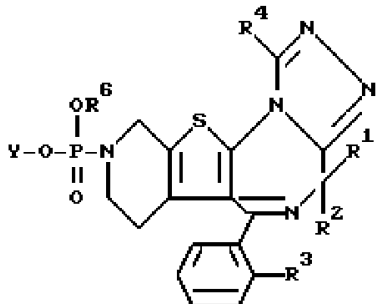


где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Y имеют значения, определенные в п.1, отличающийся тем, что производное триазоло [1,4] диазепина формулы IV подвергают взаимодействию с соединением формулы VIII



где Y имеет указанные значения, или его реакционноспособным производным.

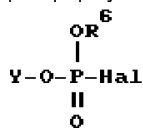
10. Способ получения производных триазоло [1,4] диазепина общей формулы Ic



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^6 имеют значения, определенные в п.1;

Y - $C_2 - C_7$ -алкинильная группа,

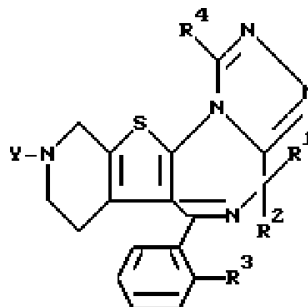
отличающийся тем, что производное триазоло [1,4] диазепина общей формулы IV подвергают взаимодействию с соединением общей формулы IX



где R^5 и Y имеют указанные значения;

Hal - атом галогена.

11. Способ получения производных триазоло [1,4] диазепина общей формулы Id



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, определенные в п.1;

Y - $C_3 - C_6$ -алкинильная группа,

отличающийся тем, что производное триазоло [1,4] диазепина общей формулы IV подвергают взаимодействию с соединением общей формулы X

Y - Hal,

где Y и Hal имеют указанные значения.

Приоритет по пунктам:

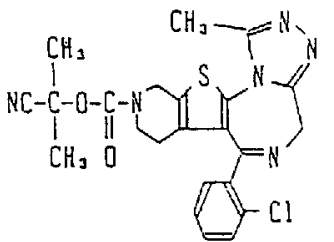
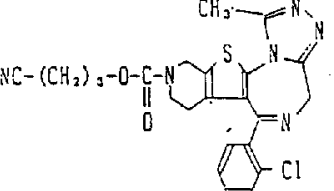
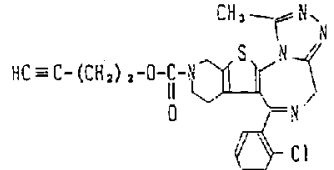
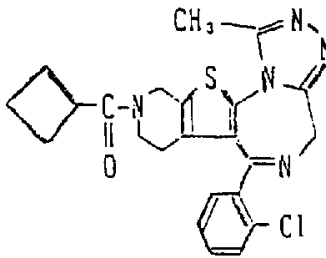
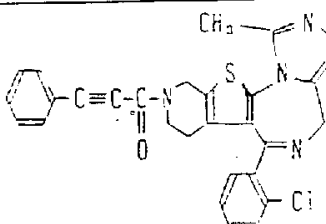
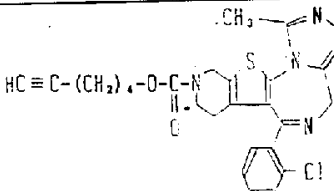
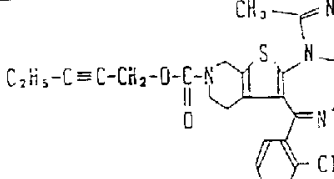
31.10.88 по пп.1, 2, 7 - 11;

16.12.88 по п.1;

24.11.88 по п.1;

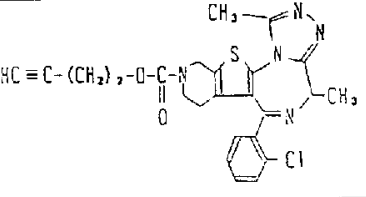
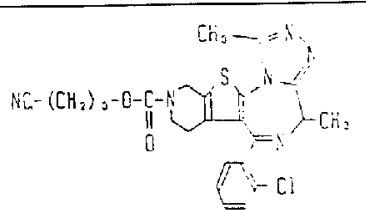
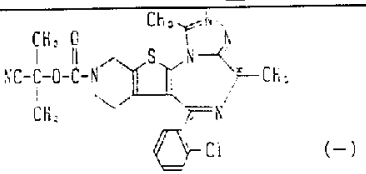
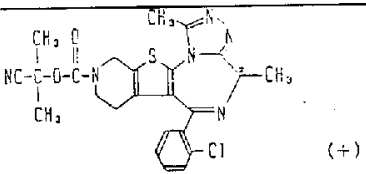
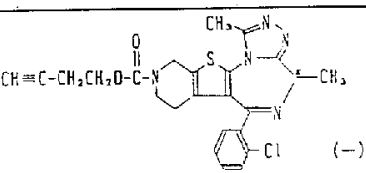
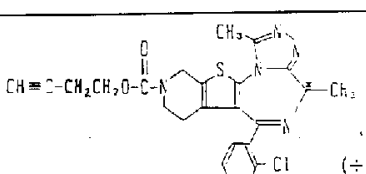
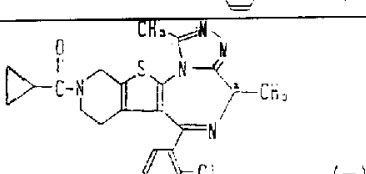
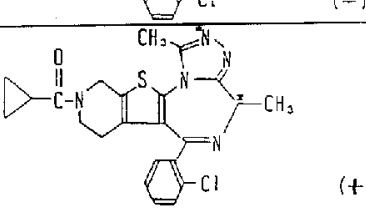
28.12.88 по п.1.

Таблица

Испытуемое соединение	Испытания на связывание рецептора ФАТ ИК50 (мкМ)
	0.0033
	0.0027
	0.0035
	0.0018
	0.00056
	0.00022
	0.00074

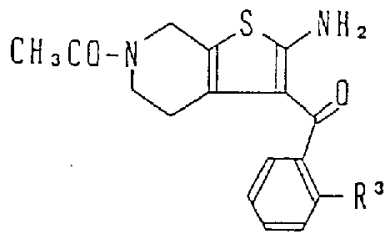
RU 2117670 C1

RU 2117670 C1

Испытуемое соединение	Испытания на связывание рецептора ФАТ ИК50 (мкМ)
 <chem>CCCC#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.0015
 <chem>CCCC#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.0044
 <chem>CC(C)C#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.5 (-)
 <chem>CC(C)C#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.0031 (+)
 <chem>CCCC#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.082 (-)
 <chem>CCCC#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.00034 (+)
 <chem>CCCC#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.42 (-)
 <chem>CCCC#NCC(=O)N1CCSC1=C2N(C)N(C)N=C2c3ccccc3Cl</chem>	0.0028 (+)

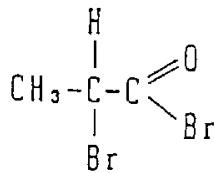
RU 2117670 C1

RU 2117670 C1

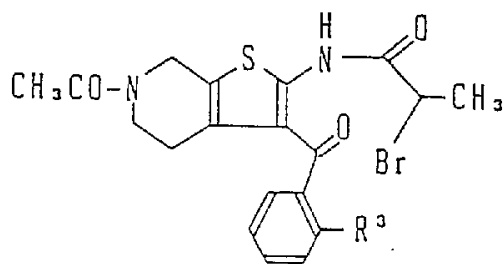


(XII)

первая стадия

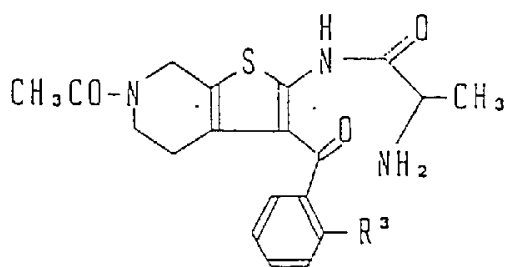


(XIII)



(XIV)

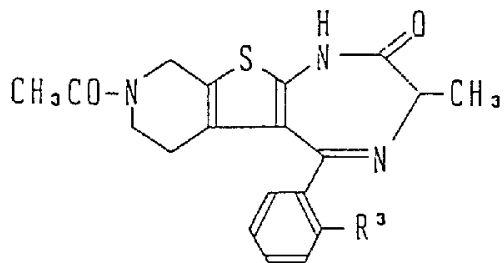
вторая стадия



(XV)

третья стадия

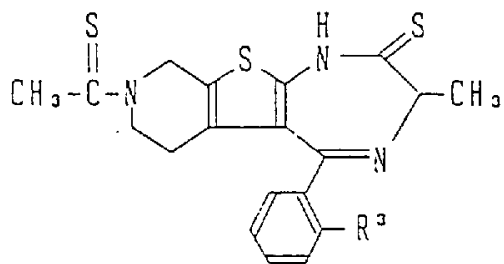
Фиг.1



(XVI)

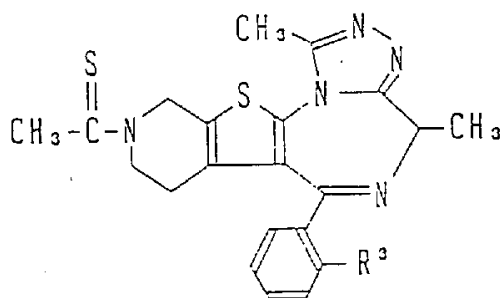
четвертая стадия

P_2S_5



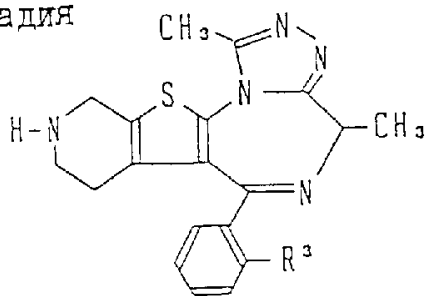
(XVII)

пятая стадия



(XVIII)

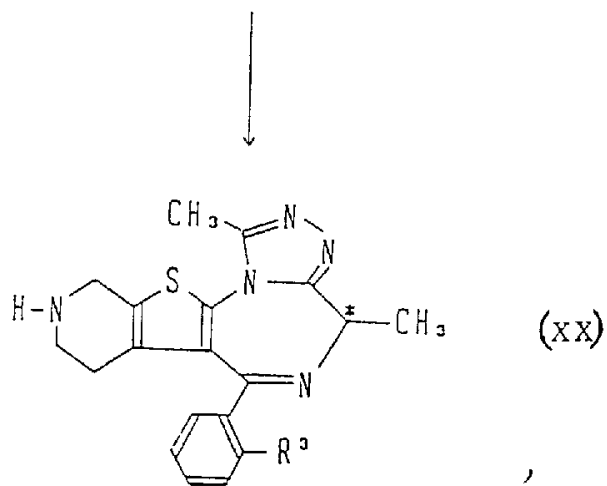
шестая стадия



(XIX)

Фиг.2

RU 2117670 C1



Фиг.3

RU 2117670 C1