



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 126 006⁽¹³⁾ C1

(51) МПК⁶ C 07 D 487/04, 495/14, 245/06,
245/04, 249/16, A 61 K 31/495

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94027583/04, 28.07.1994

(30) Приоритет: 29.07.1993 US 08/100,004

(46) Дата публикации: 10.02.1999

(56) Ссылки: EP 0470514 A1, 12.02.92. SU 730308 C1, 25.04.80. RU 95103921 A1, 10.12.96. Лоуренс Д.Р. и др. Клиническая фармакология. - М.: Медицина, 1993, кн.2, с.616, 354-365.

(98) Адрес для переписки:
103735 Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:

Американ Цианамид Компани (US)

(72) Изобретатель: Джей Д.Олбрайт (US),

Мэрвин Ф.Рейч (US), Фук-Вах Сам (CA), Эфрен Гильермо Делос Сантос (US)

(73) Патентообладатель:

Американ Цианамид Компани (US)

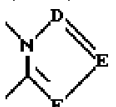
(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИАЗЕПИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ ВАЗОПРЕССИНА И АНТАГОНИСТЫ ОКСИТОЦИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

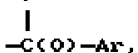
Настоящее изобретение относится к трициклическим диазепиновым антагонистам вазопрессина и окситоцина общей формулы I, где Y представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n = 0 или 1, A-B представляет собой $-NR^3-(CH_2)_m-$, где m = 1 или 2, и фрагмент



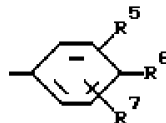
представляет собой конденсированный фенил, 5-членное ароматическое (ненасыщенное) гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом серы. Фрагмент



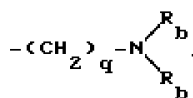
представляет собой 5-членное гетероциклическое (ненасыщенное) конденсированное кольцо, содержащее атом азота, где D, E и F выбираются из числа атомов углерода или азота, и где атомы углерода могут быть необязательно замещены заместителями, выбираемыми из атома галогена, $-COCF_3$, $-C(O)O-$ низшего-(C₁-C₃)-алкила и др., заместитель R³ представляет фрагмент формулы



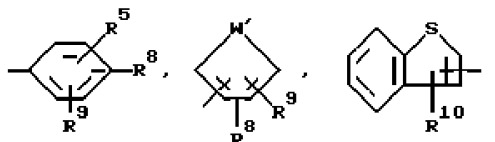
где Ar представляет собой остаток



где R⁵ и R⁷ являются водородом, низшим-(C₁-C₃)-алкилом, низшей $-(C_1-C_3)$ -алкоксигруппой и атомом галогена; R⁶ выбирается из фрагментов формул $-NR_aCOAr'$, $-CONR_aAr'$, $-NR_aCOCH_2Ar'$ и др., где R_a является водородом, CH₂ или



q = 1, R_b является CH₃ или C₂H₅; Ar' выбирается из фрагментов формул



где W' является S; R⁸ или R⁹ независимо выбираются из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, $-S-$ низшего-(C₁-C₃)-алкила, атома галогена, OH, NO₂, $-O-$ низшего-(C₁-C₃)-алкила, CF₃;

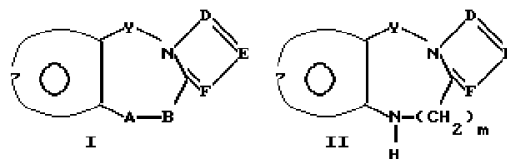
R¹⁰ выбирается из числа атомов водорода, галогена, низшего-(C₁-C₃)-алкила, и его фармацевтически приемлемые соли и промлекарства. Способ получения соединения формулы I путем взаимодействия соединения формулы II с соединением

RU 2 126 006 C1

RU 2 126 006 C1

формулы Ar-C(O)-Q, где заместители Z, Y, D, E, F, Ag и n охарактеризованы выше, а заместитель Q представляет собой атом галогена или активирующую группу, которую получают при превращении арилкарбоновой кислоты в смешанный ангидрид или при активировании с помощью пептидного реагента сопряжения с образованием соединения формулы I. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении вазопрессина для лечения заболеваний, характеризующихся избыточной почечной реабсорбцией воды,

застойной сердечной недостаточности, цирроза печени, нефротического синдрома, повреждений центральной нервной системы и др. Способ лечения вазопрессинзависимых заболеваний.



4 с. и 9 з.п. ф-лы, 13 табл.

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 126 006** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁶ **C 07 D 487/04, 495/14,**
245/06, 245/04, 249/16, A 61 K
31/495

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

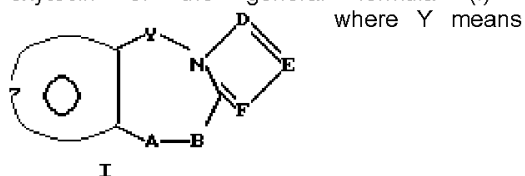
(21), (22) Application: 94027583/04, 28.07.1994
(30) Priority: 29.07.1993 US 08/100,004
(46) Date of publication: 10.02.1999
(98) Mail address:
103735 Moskva, ul. Il'inka 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Amerikan Tsianamid Kompani (US)
(72) Inventor: Dzhej D. Olbrajt (US),
Mehrvin F. Rejch (US), Fuk-Vakh Sam
(CA), Ehfrén Gil'eremo Delos Santos (US)
(73) Proprietor:
Amerikan Tsianamid Kompani (US)

(54) TRICYCLIC DIAZEPINE VASOPRESSIN AND OXYTOCIN ANTAGONISTS, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to tricyclic diazepine antagonists of vasopressin and oxytocin of the general formula (I)

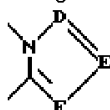


-(CH₂)_n where n = 0 or 1; A-B means
-NR³-(CH₂)_m- where m = 1 or 2 and fragment



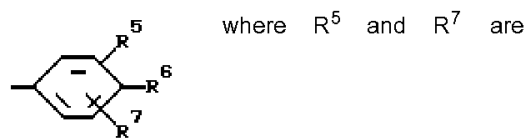
means condensed phenyl,

5-membered aromatic (unsaturated) heterocyclic ring containing one sulfur heteroatom. Fragment



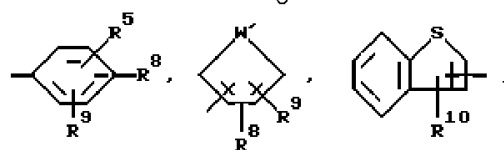
5-membered heterocyclic, unsaturated, condensed ring containing nitrogen atom where D, E and F are taken from carbon or nitrogen atoms and where carbon atoms can be optionally substituted with substituents taken from halogen atom, -COCF₃,

-C(O)O-lower-(C₁-C₃)-alkyl and others; substituent R³ means a fragment of the formula
-C(O)-Ar where Ar means a residue

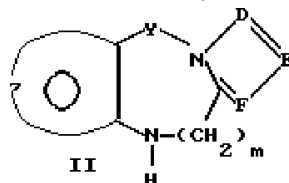


hydrogen, lower-(C₁-C₃)-alkyl, lower-(C₁-C₃)-alkoxy-group and halogen atom. Compound is taken from fragments of formulas -NR_aCOAr', -CONR_aAr', -NR_aCOCH₂Ar' and others where R_a is hydrogen, CH₂ or - (CH₂)_q - N(R_b)₂; q = 1; R_b is CH₃ or C₂H₅;

Ar' is taken from fragments of formulas



where W' means S; R⁸ and R⁹ are taken independently from hydrogen atom, lower-(C₁-C₃)-alkyl, -S-lower-(C₁-C₃)-alkyl, halogen atom, OH, NO₂, -O-lower-(C₁-C₃)-alkyl, CF₃; R¹⁰ is taken from hydrogen, halogen atoms, lower-(C₁-C₃)-alkyl, and its pharmaceutically acceptable salts and prodrugs. Method of synthesis of compounds of the formula (I) involves an interaction of compound of the formula (II) with compound of



the formula Ar-C(O)-Q where substituents Y, Q, E, F, Z, Ar and n are given above. A

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

substituent Q means halogen atom or activating group that is synthesized by conversion of arylcarboxylic acid to mixed anhydride or by activation using couple peptide reagent to compound of the formula (I). Invention relates to also a pharmaceutical composition showing antagonistic activity with respect to vasopressin and can be used for treatment of

patients with excess absorption of renal water, congestion cardiac failure, liver cirrhosis, nephrotic syndrome, central nervous system damages and others and to treatment of patients with vasopressin-dependent diseases also. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 13 cl, 13 tbl

R U 2 1 2 6 0 0 6 C 1

R U 2 1 2 6 0 0 6 C 1

Настоящее изобретение относится к трициклическим непептидным антагонистам вазопрессина, которые могут быть использованы при лечении состояний, при которых необходимы пониженные содержания вазопрессина, таких как застойная сердечная недостаточность, при болезненных состояниях с чрезмерной почечной реабсорбцией воды и состояний с повышенным сосудистым сопротивлением и коронарной вазоконстрикцией.

Вазопрессин высвобождается из задней доли гипофиза или в ответ на повышенное плазменное осмотическое давление, определяемое осморцепторами головного мозга, или на уменьшенный объем циркулирующей крови и кровяное давление, воспринимаемые низкопрессорными вальморцепторами или артериальными барорецепторами. Гормон проявляет свою активность через два хорошо установленных подвида рецепторов: сосудистые (васкулярные) V_1 и почечные эпителиальные V_2 рецепторы. Вызываемое вазопрессином угнетение выделения мочи почками при посредничестве почечных эпителиальных V_2 рецепторов, способствует сохранению нормального плазменного осмотического давления, объема циркулирующей крови и кровяного давления.

Вазопрессин вовлекается в некоторые случаи застойной сердечной недостаточности, при которых увеличивается периферическое сопротивление. Антагонисты V_1 могут уменьшать системное сосудистое сопротивление, увеличивать минутный сердечный выброс и предупреждать вызываемую вазопрессином коронарную вазоконстрикцию. Следовательно, при состояниях с вызванным вазопрессином повышением общего периферического сопротивления и измененным локальным кровотоком V_1 -антагонисты могут быть терапевтическими агентами.

Блокада V_2 -рецепторов может быть полезной при лечении заболеваний, характеризующихся чрезмерной почечной реабсорбцией свободной воды. Угнетение выделения мочи почками регулируется высвобождением гипоталамусом вазопрессина (антидиуретический гормон), который связывается со специфическими рецепторами клеток прямого почечного канальца. Это связывание стимулирует аденилилциклазу и способствует цАМФ-опосредованному введению водных пор к поверхности просветов этих клеток. V_2 -антагонисты могут корректировать жидкостное сопротивление при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, повреждениях центральной нервной системы, болезнях легких и гипонатремии.

Повышенные уровни вазопрессина имеют место при застойной сердечной недостаточности, которая наиболее часто встречается у старых пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У пациентов с гипонатриемической застойной сердечной недостаточностью и повышенным уровнем вазопрессина V_2 -антагонисты могут быть полезными при стимулировании выделения свободной воды за счет подавления действия антиуретического

гормона. Исходя из биохимического и фармакологического эффектов гормонов, антагонисты вазопрессина, как ожидается, должны быть полезными при лечении и/или предупреждении артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, коронарного вазоспазма, ишемии сердца, почечного вазоспазма, застойной сердечной недостаточности, нефротического синдрома, мозговой ишемии, внутримозгового кровоизлияния-удара, тромбообразования-кровотечения, аномального удерживания воды.

В приведенных ниже работах предшествующего уровня описываются пептидные антагонисты вазопрессина: M. Manning et al., J. Med. Chem. 35, 382 (1992); M. Manning et al., J. Med. Chem. 35, 3895 (1992); H> Gavras and B. Lammek, патент США 5070187 (1991); M. Manning and W.H. Sawyer, патент США 5055448 (1991); F.E. Ali, патент США 4766108 (1988); R.R. Ruffolo et al., Drug News and Perspective, 4, (4), 217, (май, 1991). P.D. William et al., сообщают о потенциальных гексапептидных антагонистах окситоцина (J. Med. Chem. 35, 3905, (1992)), которые также проявляют слабую активность в подавлении вазопрессина при связывании с V_1 - и V_2 -рецепторами. Пептидные антагонисты вазопрессина имеют недостатки или оральную активность, и многие из этих пептидов не являются селективными антагонистами, так как они также обладают частичной агонистической активностью.

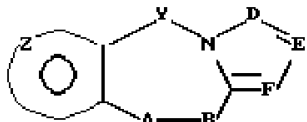
Непептидные антагонисты вазопрессина недавно были описаны в работах: Y. Yamamura et al., Science, 252, 579 (1991); Y. Yamamura et al., Br. J. Pharmacol., 105, 787 (1992), Ogawa et al., (Otsuka Pharm. Co., Ltd.) EP 051667-A1, JP 04154765-A, EPO 382185-A2 и EP 0105549. Производные карбостирола и содержащие их фармацевтические композиции описаны Ogawa et al., (Otsuka Pharm. Co., Ltd.) EP 470514-A. Непептидные антагонисты окситоцина и вазопрессина описаны фирмой Merck and Co., M.G. Bock and P.D. Williams, EP 0533242A, M.G. Bock et al., EP 0533244A; J.M. Erd, D.F. Verber, P.D. Williams, EP 0533240A; K. Gilbet et al., EP 0533243A.

Преждевременные роды могут привести к проблемам со здоровьем у младенцев и к их смерти, а ключевым медиатором в механизме родового акта является пептидный гормон окситоцин. С учетом фармакологического действия окситоцина можно предположить, что антагонисты этого гормона могут быть использованы для предупреждения преждевременных родов, B.E. Evans et al., J. Med. Chem. 35, 3919 (1992), J. Med. Chem., 36, 3993 (1993). Соединения этого изобретения являются антагонистами пептидного гормона окситоцина и могут быть использованы для контроля родового преждевременных родов.

Настоящее изобретение относится к новым трициклическим производным, которые обладают антагонистической активностью по отношению к V_1 - и V_2 -рецепторам и проявляют *in vivo* антагонистическую активность в отношении вазопрессина. Соединения также обладают антагонистической активностью для окситоциновых рецепторов.

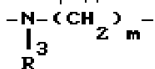
Настоящее изобретение относится к

новым соединениям, выбираемым из числа соединений общей формулы I



где Y представляет собой $-(CH_2)_n-$, где $n = 0, 1$;

A-B представляет собой

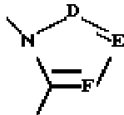


где $m = 1, 2$;

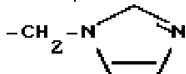
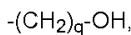
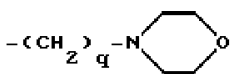
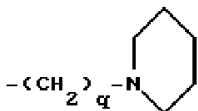
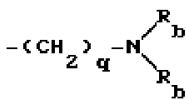
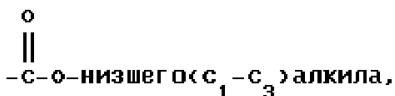
фрагмент



представляет собой: (1) конденсированный фенил, (2) 5-членное ароматическое (ненасыщенное) гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом S, фрагмент



представляет собой 5-членное ароматическое (ненасыщенное) конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее атом азота, где D, E и F выбираются из числа атомов углерода или азота и где атомы углерода могут быть необязательно замещены заместителями, выбираемыми из атома галогена, $-COCF_3$,

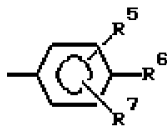


$-CHO$, где $q = 1$; заместители R_b независимо друг от друга выбираются из $-CH_3$ или $-C_2H_5$;

заместитель R^3 представляет собой фрагмент формулы



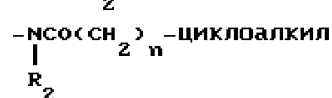
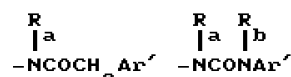
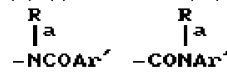
где заместитель Ar представляет собой остаток



где R^5 и R^7 независимо выбираются из атома водорода, низшего (C_1-C_3) -алкила, низшей (C_1-C_3) -алкоксигруппы и атома галогена;

заместитель R^6 выбирается из:

(а) фрагментов формул



(C_1-C_4)-алкил,



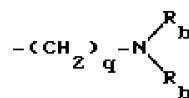
линейный или разветвленный.



(C_1-C_4)-алкил,

линейный или разветвленный, где циклоалкил определяется как C_6 -циклоалкил,

заместители R_a независимо друг от друга выбираются из атома водорода, CH_3 или

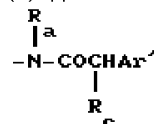


$q = 1$;

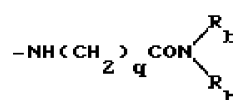
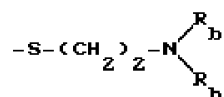
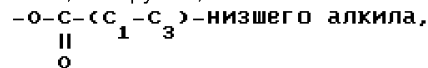
R_b принимает значения, определенные выше;

R^1 и R^2 независимо друг для друга выбираются из атома водорода, низшего (C_1-C_3) -алкила, низшей (C_1-C_3) -алкоксигруппы и атома галогена;

(б) фрагмент формулы

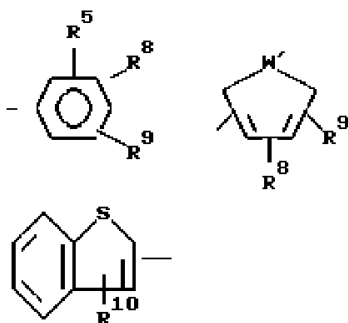


где заместитель R_c выбирается из атома галогена, OH-группы,



где заместители R_a и R_b принимают определенные выше значения;

Ar' выбирается из фрагментов формулы



где W' является S,
заместитель R⁸ и R⁹ независимо друг от друга выбираются из атома водорода, низшего (C₁-C₃)алкила,

-S-низшего-(C₁-C₃)-алкила, атома галогена, OH, -NO₂, -O-низшего (C₁-C₃)-алкила, CF₃;

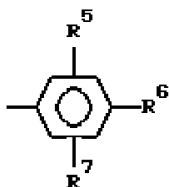
заместитель R¹⁰ выбирается из числа атомов водорода, галогена, низшего (C₁-C₃)-алкила,

и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарственные формы.

Среди группы соединений, определенных формулой I некоторые подгруппы соединений являются наиболее предпочтительными. Наиболее предпочтительными являются такие соединения, где заместитель R³ представляет собой фрагмент



и заместитель Ar выбирается из фрагментов

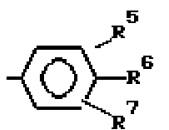


где заместители R⁵, R⁶ и R⁷ принимают значения, определенные выше.

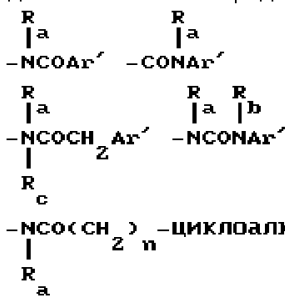
Особенно предпочтительными являются такие соединения, где заместитель R³ представляет собой фрагмент:



и заместитель Ar выбирается из фрагментов



где заместитель R⁶ представляет собой



линейный или разветвленный,

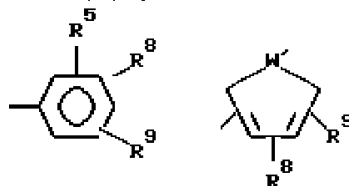


линейный или разветвленный.

где циклоалкил определяется как C₃-C₆-циклоалкил,

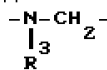
заместители R_a и R_b принимают значения, определенные выше;

заместитель Ar' представляет собой фрагмент формулы



где заместители R⁵, R⁸ и R⁹ и W' принимают значения, определенные выше.

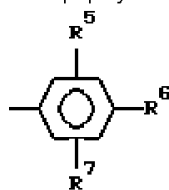
Наиболее предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, где заместитель Y представляет собой -(CH₂)_n- и n = 1; фрагмент A-B представляют собой



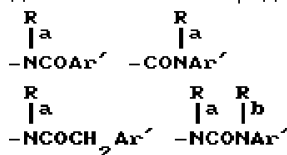
заместитель Ar представляет собой



где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



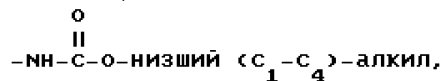
где заместитель R⁶ представляет собой



где заместитель R⁶ представляет собой

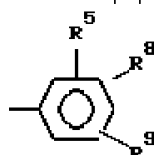


линейный или разветвленный,



линейный или разветвленный,

где циклоалкил определяется как C₆-циклоалкил; заместители R_a и R_b принимают значения, определенные выше; а заместитель Ar' выбирается из числа фрагментов формул



где заместители R⁵, R⁸ и R⁹ принимают

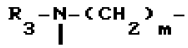
-7-

значения, определенные выше.

Наиболее предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, где заместитель представляет собой $-(CH_2)_n-$ и $n = 0$ или 1 ; где остаток



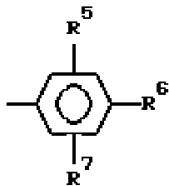
представляет собой конденсированный фенил или тиофеновое кольцо; фрагмент A-B представляет собой



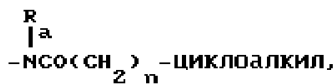
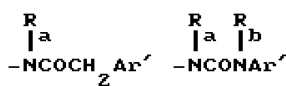
где $m = 1$, когда $n = 1$ одному, и $m = 2$, когда $n = 0$; D, E, F, заместители $R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9$ и R^{10} принимают значения, определенные выше; заместитель R^3 представляет собой остаток формулы



где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



где заместитель R^6 представляет собой

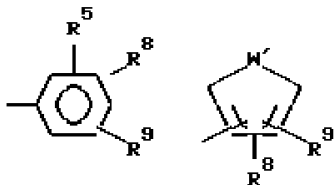


линейный или разветвленный,



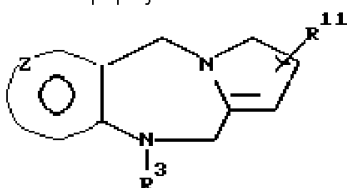
линейный или разветвленный,

где заместитель Ar' выбирается из группы остатков



где заместители W', R_a и R_b и циклоалкил принимают значения, определенные выше.

Более предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы



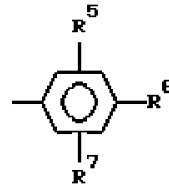
где фрагмент



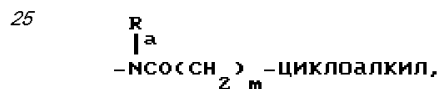
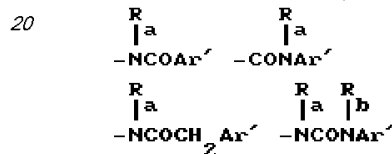
5 выбирается из числа фенильного и тиофенового колец; заместитель R^3 представляет собой остаток



10 где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



15 где заместитель R^6 представляет собой

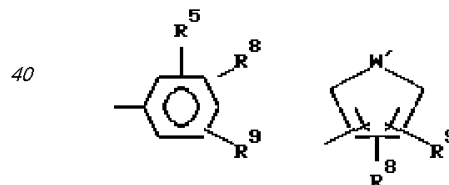


линейный или разветвленный,



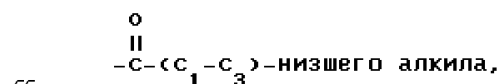
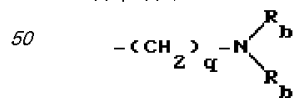
35 линейный или разветвленный,

где заместитель Ar' выбирается из группы остатков



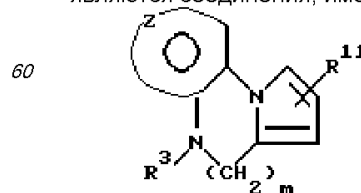
45 где заместители $R_a, R_b, R^5, R^7, R^8, R^9$, циклоалкил и W' принимают значения, определенные выше,

заместитель R^{11} выбирается из атома водорода, атома галогена,



55 -CHO-группы

Также предпочтительными соединениями являются соединения, имеющие формулы



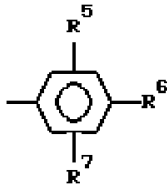
60 где $m = 1$ или 2 , фрагмент



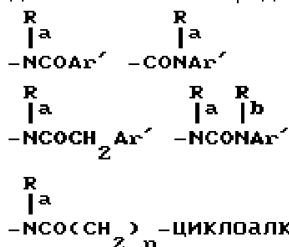
выбирается из фенильного и тиофенильного колец; заместитель R^3 представляет собой остаток формулы



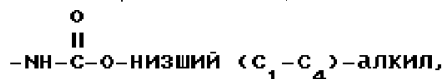
где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



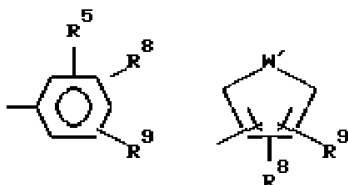
где заместитель R^6 представляет собой



линейный или разветвленный,

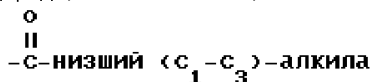


линейный или разветвленный, где заместитель Ar' выбирается из группы остатков



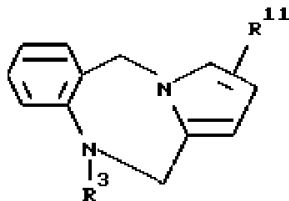
где заместители R_a , R_b , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , циклоалкил и W' принимают значения, определенные выше;

заместитель R^{11} выбирается из атома водорода, атома галогена,



и -СНО-группы.

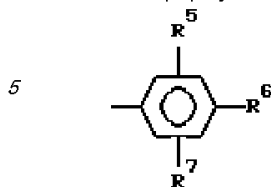
Более предпочтительными являются соединения формулы



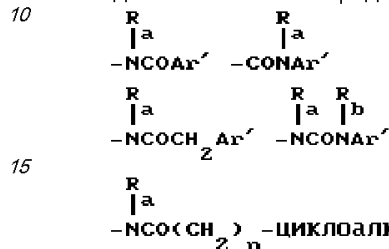
где заместитель R^3 представляет собой остаток формулы



где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



где заместитель R^6 представляет собой



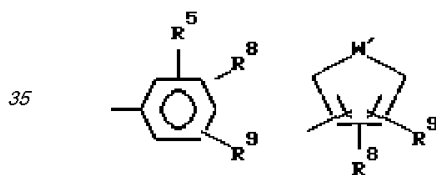
линейный или разветвленный,



линейный или разветвленный,

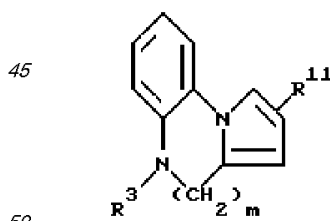
где циклоалкил определяется как C_6 -циклоалкил, заместитель R_a выбирается и атома водорода, $-CH_3$ или $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$;

Заместитель Ar' выбирается из группы остатков



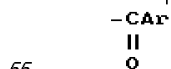
где q, заместители R_a , R_b , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} и W' принимают значения, определенные выше.

Также предпочтительными соединениями являются соединения, имеющие формулу

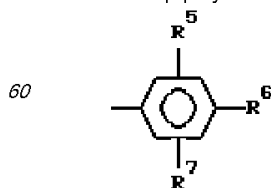


где $m=1$ или 2 ;

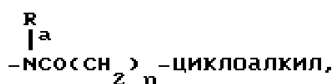
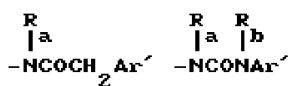
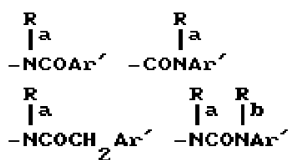
заместитель R^3 представляет собой остаток формулы



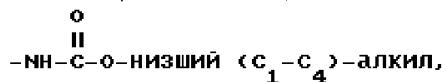
где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



где заместитель R^6 представляет собой



линейный или разветвленный,

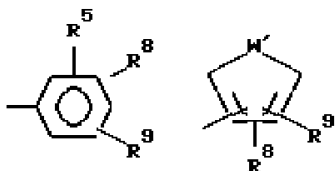


линейный или разветвленный,

где циклоалкил определяется как C₆-циклоалкил,

заместитель R_a выбирается из атома водорода, -CH₃ или -(CH₂)_qN(CH₃)₂;

и заместитель Ar' выбирается из группы остатков



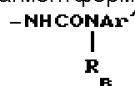
где q, заместители R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ и W' принимают значения, определенные выше.

Соединения могут быть получены в соответствии со схемой 1 при взаимодействии трициклических производных формул 3а и 3б с замещенным или незамещенным 4-нитробензоилхлоридом с образованием промежуточных соединений 5а и 5б. Восстановление нитрогруппы промежуточных соединений 5а и 5б приводит к 4-аминобензоильным производным 6а и 6б. Восстановление нитрогруппы промежуточных соединений 5а и 5б может быть проведено в условиях каталитического восстановления (водород-Pd/C, Pd/C-гидразин-этанол или в условиях химического восстановления (SnCl₂-этанол, Zn-уксусная кислота, TiCl₃), а также в подобных условиях, которые хорошо известны для превращения нитрогруппы в аминогруппу. Условия превращения нитрогруппы в аминогруппу выбирают исходя из совместимости и сохранности других функциональных групп в молекуле.

Реакция соединений формулы 6а и 6б с ароилхлоридом или соответствующими активированными карбоновыми кислотами в растворителе, таком как хлороформ, метилхлорид, диоксан, тетрагидрофуран, толуол и подобные растворители, в присутствии третичного основания, такого как триэтиламин или изопропилэтиламин или пиридин и аналогичные соединения, приводит к соединениям 8а и 8б, которые являются антагонистами вазопрессина (схема 1, приложена в конце описания).

Взаимодействие трициклических производных формул 6а и 6б или с карбоильным производным 9 или с изоцианатным производным 10 дает соединения (схема 2) формул 11а и 11б, которые являются антагонистами вазопрессина формулы , где

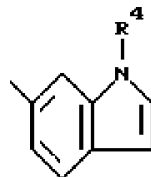
заместитель R⁶ представляет собой фрагмент формулы



(схема 2 приложена в конце описания).

Взаимодействие трициклических производных формул 6а и 6б или сарилуксуными кислотами, активированными в виде хлорангидрида 12, смешанного ангидрида или активированного другими известными реагентами, приводит к соединениям 13а и 13б (схема 3, приложена в конце описания).

Соединения формулы I, где заместитель Y, фрагмент A-B, Z, заместители R¹, R², и R³ принимают значения, определенные выше, а остаток Ar заместителя R³ (-COAr) представляет собой фрагмент

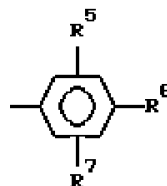


могут быть получены в соответствии со схемой 4 реакцией активированного эфира индол-5-карбоновых кислот 14 с трициклическими производными а и 3б. Индол-5-карбоновые кислоты 14 могут быть активированы путем приготовления ангидрида, смешанного ангидрида или реакцией с диэтилцианофосфонатом, N,N-карбонилдимидазолом или соответствующими

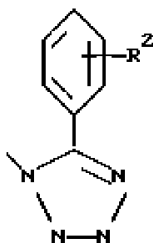
пептидными сопряженными реагентами. Например, производное 15 может быть получено при взаимодействии кислоты 14 с N,N-карбонилдимидазолом в тетрагидрофуране; растворитель упаривают и полученное производное вводят в реакцию с соединениями 3а и 3б при 100-120 °C без растворителя. С одной стороны, соединения 3а и 3б могут взаимодействовать с соединением 15 в растворителе, таком как толуол или ксилол, при температуре кипения.

Активирующие реагенты для индолилкислот 14 выбирают исходя из их совместимости с заместителем R⁴ и их реакционной способности по отношению к трициклическим производным 3а и 3б в реакции образования вазопрессионового антагонистов 16а и 16б (схема 4, приложена в конце описания.)

Соединения формулы I, где заместитель Y, фрагмент A-B, Z, заместители R¹, R², и R³ принимают значения, определенные выше, а остаток Ar заместителя R³ (-COAr) представляет собой фрагмент



где заместитель R⁶ представляет собой остаток формулы



могут быть получены в соответствии со схемой 5 путем вращения впервую очередь производных 8а и 8b промежуточные соединения 17а и 17b последующим взаимодействием этих промежуточных соединений с азидомнатрия или лития с образованием продуктов 18а и 18b. (схема 5 приложена в конце описания.)

С другой стороны, продукты 18а и 18b могут быть получены при реакции сочетания производных тетразола формулы 19 с трициклическими производными 3а и 3b (схема 6). Тетразольные карбоновые кислоты активируют для проведения реакции сочетания с трициклическими соединениями 3а и 3b реакцией с пептидными сопряженными реагентами, путем превращения их в хлорангидриды или смешанные ангидриды (схема 6 приложена в конце описания.)

Альтернативным способом синтеза соединений настоящего изобретения, представленных формулой I где заместитель Y, фрагмент A-B, D, E, F и Z принимают значения, описанные ранее, а заместитель R³ представляет собой



заключается в сочетании арилкарбоновых кислот 20 с трициклическими производными 3а и 3b с образованием соединений 2а и 21b.

Для проведения реакции сочетания арилкарбоновые кислоты активируют путем превращения их в хлорангидриды, бромангидриды или ангидриды или первоначальной реакцией с такими активирующими реагентами, как N,N-дициклокарбодимид, диэтилцианофосфат или соответствующий активирующий реагент "пептидного типа". Способ активирования кислот 20 для проведения реакции сочетания с трициклическими производными 3а и 3b выбирается с учетом совместимости реагентов с другими заместителями в молекуле. Выбранным способом является превращение арилкарбоновых кислот 20 в соответствующий арилхлорид. Хлорангидриды арилкарбоновых кислот 22 могут быть получены по стандартным методикам, хорошо известным в данной области, например, реакцией с тионилхлоридом, оксалилхлоридом и другими подобными реагентами. Реакцию сочетания проводят в растворителе таком как галогенированные углеводороды, толуол, ксилол, тетрагидрофуран, диоксан, в присутствии пиридина или третичного основания, такого как триэтиламин и т.д. (схема 7). С другой стороны, арилхлориды 22, приготовленные из арилкарбоновых кислот 20, могут реагировать с производными 3а и 3b в пиридине или без 4-(диметиламино)пиридина.

В общем случае, когда арилкарбоновые кислоты 20 активируются с помощью N,

N-карбонилдимид зола и другими активирующими агентами "пептидного типа", требуется более высокая температура, чем при использовании арилхлоридов. Реакция может быть проведена в ксилоле с более высокой температурой кипения или без растворителя (100 - 150 °C) (схема и 8 приложены в конце описания).

Исходные соединения 3а и 3b в приведенных выше схемах 1-7 могут быть приготовлены следующим образом. В соответствии со схемой 8 алкилирование гетероциклов строения 24 алкилирующим фрагментом, таким как 23, приводит к промежуточному соединению 25. Гетероцикл 24 может содержать α-карбальдегидную функцию или α- карбоксильную и/или эфирную функции, как это показано на схеме 8. Когда промежуточное соединение 25 содержит α-карбальдегидную группу, гидрирование на палладий-на-угле приводит к восстановлению и замыканию цикла в одну стадию с образованием соединения 29.

В производных 25, в которых присутствует α- карбоксильная и/или сложноэфирная функция, вначале выделяют промежуточное аминокислотное производное 7, а затем проводят циклизацию. Циклизацию производных 27 осуществляют при нагревании или путем активирования кислотной функции (27: R¹⁵=H). Циклические лактамы 28 обычно восстанавливаются с образованием или алкомогидридом лития с образованием промежуточного соединения 29. Реакция трициклических производных 29 с арилхлоридами (ArCOCl), где заместитель Ar принимает определенные выше значения, приводит к диазепинам 26.

Трициклические производные структурного типа 26 могут быть получены в соответствии со схемой 9. Формилирование соединения 32 в известных условиях, таких как, например, формилирование по Вильсмейеру, дает промежуточные соединения 35, которые при восстановлении и циклизации образуют трициклы 37.

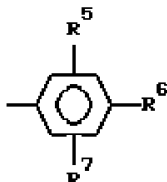
Когда Z представляет собой конденсированную замещенную или незамещенную фенильную группу, по этой методике получают пирроло-[1,2-а]хиноксалины 36. Производные 36 и 37 могут реагировать с арилхлоридами (ArCOCl), где заместитель Ar принимает определенные ранее значения, или с замещенным или незамещенным 4-нитробензоилхлоридом или с защитной для атома азота группировкой, такой как бензилоксикарбонилхлорид, с образованием соединений 38 и 39. Соединения 38 и 39 могут взаимодействовать с хлором, бромом или с галогенирующими реагентами, такими как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид и подобными соединениями, с образованием соединений 40 и 41, где заместитель R¹⁷ представляет собой атом галогена. Производные 38 и 39 могут быть формилированы или ацетилированы с выделением продуктов 40 и 41, где заместитель R¹⁷ представляет собой СНО- или -СОСН₃-группы. Галогенирование, формилирование и ацетилирование производных 36 приводит к 1-замещенным пирроло-[1,2-а]хиноксалинам. Производные 38, 39, 40 и 41, где заместитель

R¹⁶ представляет собой замещенную или незамещенную 4-нитробензоильную группу, восстанавливаются до 4-аминобензоильных производных 42d и 43d, которые взаимодействуют с реагентами Ar'COCl, Ar'CH₂COCl или Ar'-N(R_b)COCl, где заместители Ar или R_b принимают определенные выше значения, образованием трициклических диазепинов 44 и 45 (схема 9 приложена в конце описания).

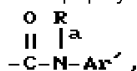
Соединения настоящего изобретения, где заместитель R³ представляет собой остаток формулы



а группа Ar представляет собой остаток формулы

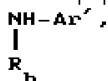


где заместитель R⁶ представляет собой остаток формулы



где заместители R_a, R⁵, R⁷ и Ar' принимают значения, определенные выше, могут быть получены в соответствии со схемой 10. Трициклические производные 46 и 47 взаимодействуют

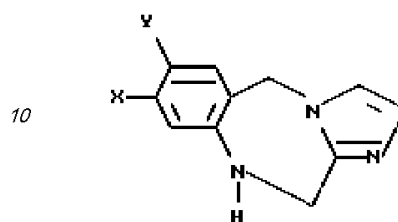
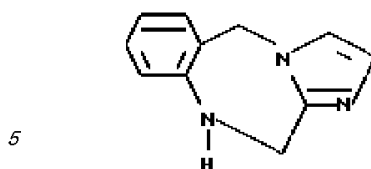
с монометилтерефталойлхлоридом 48 с образованием арилированных метильных сложноэфирных соединений 49 и 50. Гидролиз метиловых сложных эфиров 49 и 50 приводит кислотам 51 и 52, которые активируются для реакции сочетания путем превращения в активированные сложные эфиры или превращения в хлорангидриды кислот 53 и 54. Реакция хлорангидридов кислот 53 и 54 с аминами формулы



где Ar' принимает определенные выше значения, приводит к соединениям 55 и 56. (схема 10 приложена в конце описания).

Получение некоторых трициклических диазепинов, которые могут быть использованы в качестве исходных материалов для синтеза соединений настоящего изобретения, представлено на схемах 8 и 9. Другие трициклические диазепины получают в соответствии с имеющимся в литературе методиками, или по известным в данной области методикам, или по методикам, которые описывают синтез конкретных известных трициклических диазепинов. Такие диазепиновые циклические системы, представленные ниже, при обработке в условиях, описанных в схемах 1 - 7, 9 и 10, дают соединения настоящего изобретения.

Трициклическая диазепиновая циклическая система, 10,11-дигидро-5H-имидазо[2,1-c]бензодиазепин,



где X = , OCH₃, -OCH₂C₆H₅;
Y = H, Cl, -OCH₃;
X, Y = O-CH₂-O,

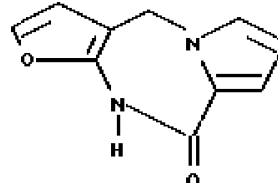
15

описана G. Stefancich, R. Silveatri, M. Artico, J. Het Chem. 30,529 (1993); та же циклическая система с заместителями в кольце описана G. Stefancich, M. Artico, F. Carelli, R. Silveatri, G. deFeo, G. Mazzanti, I. Durando, M. Palmery, IL Farmaco, Ed. Sc., 40, 429 (1985).

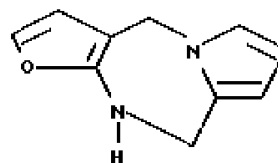
20

Синтез 9,10-дигидро-4H-фууро[2,3-e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-9-она

25



30



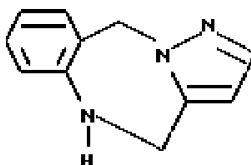
35

описан F. Povazunec, B. Decroix, J. Morel, J. Het. Chem. 29,1507, (1992), восстановление которого приводит к трициклическому гетероциклу 9,10-дигидро-4H-фууро[2,3-e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепину.

40

Трициклическая 5,10-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]-бензодиазепиновая циклическая система описана L. Cecchi G. Filacchioni, J. Het. Chem. 20, 871 (1983);

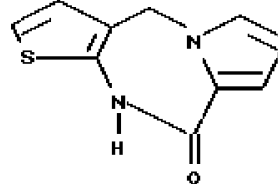
45



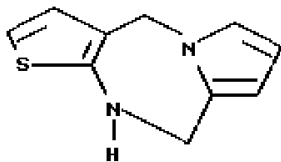
50

Синтез 9-оксо-9,10-дигидро-4H-пирроло[1,2-a]тиено[2,3-e]-[1,4]диазепина описан A. Daich, B. Decroix, Bull. Soc. Chem. Fr 129, 360 (1992);

55

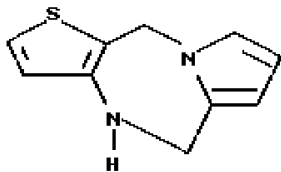
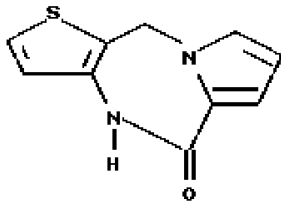


60



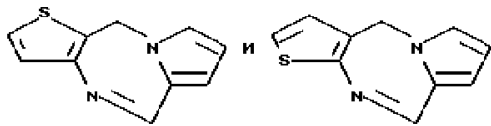
а его восстановление бор-диметилсульфидом дает 9,10-дигидро-4Н-пирроло[1,2-е]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин.

А. Daich и В. Decroix описали также 5-оксо-4,5-дигидропирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]diazепин

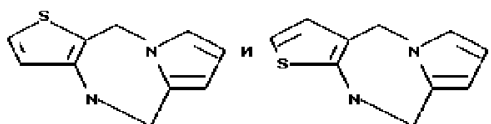


который при восстановлении дает 4,5-дигидро-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]diazепин.

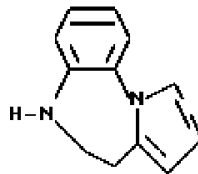
В. Decroix и J. Morel в журнале J. Het. Chem., 28, 81 (1991) описали пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]diazепин и пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]diazепин.



Восстановление водородом на палладию-на-угле или химическое восстановление такими реагентами, как цианоборгидрид натрия и уксусная кислота приводит к дигидро-трициклическим гетероциклам

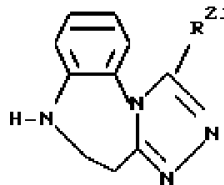
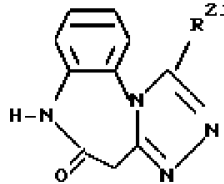


Синтез трициклической системы, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепина, описан F. Chimenti, S. Vomero, R. Giuliano & M. Artico, IR Farmaco, Ed. Sc., 32, 339 (1977). Аннелированные 1,5-бензодиазепины, содержащие 5-членные кольца, рассмотрены в обзоре A. Chimirri, R. Gitto, S. Grasso A. M. Monforte, G. Romeo & M. Zappalà, Heterocycles, 36, N 3, 604 (1993), также описана циклическая система 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин.



Получение

5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]тиазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-5-онов из 1,2-дигидро-3Н-4-диметиламино-1,5-бензодиазепин-2-онов описано M. DiBroccio, G. Roma, G. Grossi, M. Ghia, & F. Mattioli, Eur. J. Med. Chem. 26, 489 (1991). Восстановление 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]-тиазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-5-онов дибораном или гидридом лития приводит к трициклическим 5,6 дигидропроизводным.



$R^{21} = H, CH_3$

Соединения настоящего изобретения и их получение могут быть дополнительно проиллюстрированы следующими примерами, которые не должны рассматриваться как примеры, ограничивающие данное изобретение.

Пример 1. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,3-дифторбензамид.

При перемешивании к раствору 0.350 г 2,3-дифторбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида добавляют 0.346 мл триэтиламина. После перемешивания в течение 3 мин добавляют 0.500 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и перемешивают в течение 72 ч. Реакционную массу фильтруют и твердый осадок промывают метиленхлоридом.

Твердый остаток откладывают. Объединенные фильтраты промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Реакционную смесь сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме, получают 100 г твердого продукта. Два твердых остатка объединяют и сушат. Получают 790 мг желаемого продукта в виде твердого соединения, т.пл. 252-258 °С.

Пример 2. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид.

К раствору 0.362 г 2-метоксибензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида при перемешивании при 0 °С добавляют 0.346 г триэтиламина. После перемешивания в течение 3 мин добавляют 0.500 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и

перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют 45 мл метиленхлорида и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М раствором NaHCO_3 и рассолом, фильтруют через водный силикат магния и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают перекристаллизацией из этилацетата и получают 0.430 г желаемого продукта в виде кристаллического вещества, т. пл. 185 - 188°C.

Пример 3.

2-Метил-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]бензамид.

К смеси 1.93 г 4-[(2-метилбензоил)амино]энзоилхлорида в 15 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 1.13 мл триэтиламина, перемешивают в течение 3 мин и добавляют смесь 1.0

г 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и 5 мл метиленхлорида. Охлаждающую баню снимают и приблизительно через 30 мин получают раствор. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл этилацетата, промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Раствор сушат сульфатом натрия, упаривают в вакууме и получают 3.0 г остатка. 300 мкг образца остатка очищают тонкослойной хроматографией (элюент

10%-ный этилацетат-метиленхлорид), выделяют 160 мг требуемого продукта. Остальной сырой продукт очищают быстрой хроматографией (элюент 10%-ный этилацетат в метиленхлориде), получают требуемый продукт, который затем кристаллизуют из этилацетата, выделяют 800 мг требуемого соединения в виде белого кристаллического вещества, т. пл. 212 - 215°C.

Пример 4. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4-]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид.

К раствору 414.5 мг 2,5-дихлорбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида добавляют 276 мкл триэтиламина, перемешивают в течение 3 мин при 0°C и добавляют 400 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Охлаждающую баню снимают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, упаривают в вакууме, остаток очищают тонкослойной хроматографией (элюент этилацетат-гексан, 1:1). Выделенный остаток кристаллизуют из этилацетата, выделяют 220 мг требуемого соединения в виде белого кристаллического вещества, т. пл. 218 - 220°C.

Пример 5. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 318 мг 3-метил-2-тиофенкарбонилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 346 мкл триэтиламина, перемешивают в течение 3

мин и добавляют 500 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Охлаждающую баню снимают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из этилацетата, получают 800 мг твердого вещества. Твердое вещество растворяют в метиленхлориде, промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой фильтруют через водный силикат магния, сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из этилацетата, получают 400 мг требуемого соединения в виде белого кристаллического вещества, т. пл. 232 - 235°C.

Пример 6. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид.

К раствору 415 мл 2,4-дихлорбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 346 мкл триэтиламина, перемешивают в течение 3 мин и добавляют 500 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Охлажденную баню снимают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из этилацетата, выделяют 420 мг требуемого соединения в виде кристаллического твердого вещества, т. пл. 210-212°C.

Пример 7. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид.

К раствору 347 мг 2-хлорбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 346 мкл триэтиламина, перемешивают в течение 3 мин и добавляют 500 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Охлаждающую баню снимают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в метиленхлориде, промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из метиленхлорида, выделяют 525 мг требуемого соединения в виде белого кристаллического вещества, т. пл. 228-230°C.

Пример 8. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-фторбензамид.

К раствору 317 мг 2-фторбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 346 мкл триэтиламина, перемешивают в течение 3 мин и добавляют 500 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Охлаждающую баню снимают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в

метилхлориде, промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1М раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме, получают 620 мг требуемого соединения в виде кристаллического твердого вещества, т.пл. 257-260°C.

Пример 9.

3-Хлор-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-бензацетамид.

Смесь 0,273 г 2-хлорфенилуксусной кислоты (и) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, упаривают в вакууме несколько раз подвергают остаток дистилляции с толуолом. Остаток растворяют в 10 мл метилхлорида, содержащего 0,26 мл триэтиламина и добавляют 0,485 г 1,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, 1н. раствором соляной кислоты, 1М раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат и упаривают, остаток очищают быстрой хроматографией (элюент этилацетат-гексан, 1: 1), получают требуемое соединение в виде твердого вещества желтого цвета, т. пл. 99-103°C.

Пример 10.

1-(2-Нитрофенил)-1Н-пиррол-2-карбальдегид. К раствору 3,76 г 1-(2-нитрофенил)пиррола в 20 мл N,N-диметилформамида при 0°C и перемешивании добавляют по каплям 3 мл хлорокислорода фосфора. Смесь перемешивают в течение 30 мин и выдерживают при 90°C в течение 1 часа. По охлаждении до комнатной температуры смесь обрабатывают дробленым льдом и доводят pH до 12 2 н. раствором гидроксида натрия. Полученную суспензию фильтруют, промывают водой, сушат, получают 5,81 г требуемого соединения в виде светлого желтого вещества, т. пл. 119-122°C.

Пример 11.

4,5-Дигидро-пирроло[1,2-а]хиноксалин. К раствору 1,0 г 1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-карбальдегида в 40 мл этилового спирта и 40 мл этилацетата в атмосфере аргона добавляют 40 мг 10%-ного Pd/C. Смесь гидрируют под давлением 40 фунтов/кв. дюйм в течение 2 часов и фильтруют через кизельгур. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток растворяют в эфире, обрабатывают гексаном, получают 0,35 г требуемого соединения в виде твердого вещества бежевого цвета т. пл. 108-110°C.

Пример 12.

4-[(2-Метилбензоил)амино]бензойная кислота. Смесь 43,42 г этил-4-аминобензоата и 40,8 г 2-метилбензоилхлорида в 150 мл метилхлорида охлаждают на ледяной бане и по каплям добавляют 26,56 г триэтиламина. По окончании добавления смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, выливают в воду и органический слой отделяют. Органический слой промывают водой, 1н. соляной кислотой, 1М раствором NaHCO_3 и сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме, твердый остаток растирают с этилацетатом, фильтруют, получают 57 г

этил-4-[(2-метилбензоил)амино] бензоат в виде кристаллов, т. пл. 110-115°C. Смесь 50,7 г полученного соединения в 280 мл этилового спирта и 55 мл 10 н. раствора NaOH кипятят в течение 5 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 200 мл воды и подкисляют соляной кислотой до pH 1-2. Смесь фильтруют, осадок промывают водой, сушат, получают 51 г требуемого соединения в виде белого кристаллического вещества, т.пл. 270-275°C.

Пример 13.

4-[(2-Метилбензоил)амино]бензоилхлорид. Смесь 10,3 г 4-[(2-метилбензоил)амино]бензойной кислоты и 32 мл тионилхлорида кипятят в течение 1,5 часа и упаривают в вакууме. К остатку добавляют толуол и упаривают растворитель в вакууме. Добавляют толуол, захлаживают и фильтруют, получают требуемое соединение в виде твердого вещества желтого цвета, т. пл. 135-141°C.

Пример 14. 2-Метил-N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид.

Смесь 0,51 г 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорид и 0,36 г 1,1'-карбонилдиимидазола в 6 мл тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют 0,17 г 4,5-дигидропирроло[1,2-а]хиноксалина и кипятят в течение 60 часов. Смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, 1н. соляной кислоты, 1М раствором NaHCO_3 , сушат сульфатом натрия и фильтруют через водный силикат магния. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют (элюент этилацетат-гексан, 1: 2), получают 0,14 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества, т. пл. 206-207 °C. Масс-спектр (ХИ - химическая ионизация) : 408 (MН⁺).

Таблица I

Соединения примеров 15-37 получены по методике пример 14 с использованием соответствующего замещенного арилхлорида (см. в контексте).

Пример 38.

N-(2-Нитробензоил)пиррол-2-карбальдегид. К раствору 5,6 г 2-пирролкарбальдегида в 40 мл тетрагидрофурана при охлаждении на ледяной бане добавляют 2,4 г 60%-ного гидрида натрия в минеральном масле, при этом температура увеличивается до 40 °C. Смесь перемешивают в течение 20 мин и добавляют по каплям раствор 11,0 г 2-нитробензоилхлорида в 20 мл тетрагидрофурана в течение 20 мин. Смесь перемешивают при охлаждении в течение 45 мин, выливают в ледяную баню с эфиром и фильтруют. Двухфазный фильтрат разделяют, эфирный слой сушат, упаривают в вакууме, получают 10 г темного сиропообразного остатка, который для кристаллизации растирают с этанолом. Осадок от фильтруют, промывают эфиром и сушат, получают 3,2 г твердого вещества, т. пл. 95-99°C.

Пример

39. 10,11-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-5-он. Смесь 1,5 г

N-(2-нитробензоил)пиррол-2-карбальдегида в 50 млэтилацетата, 2 капель к нцентрированной соляной кислоты и 0.3 г 10%-ного Pd/Свстрячивают в аппарате Парра в атмосфере водорода в течение 1.75 часа.Смесь фильтруют, добавляют 0.4 г 10%-ного Pd/C и встряхивают в аппаратеПарра в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционну смесьфильтруют через кизельгур, фильтрат упаривают в вакууме, получают 1.0 г желтогомасла. Остаток очищают тонкослойной хроматографией (элюентэтилацетат-гексан, 4: 1), получают 107 мг требуемого соединения в виде маслообразноготвердого вещества.

пример

40.2-Метил-N-[4-[(5-оксо-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] бензодиазепин-10(11Н)-ил)карбонил]фенил]бензамид. К раствору 107 мг10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-5-она и 0.084 мл триэтиламина в 3 мл метиленхлорида при перемешиваниидобав яют 165 мг 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида и продолжаютперемешивание в течение 6 часов. Смесь упаривают в вакууме, остатокочищают тонкослойной хроматографией (элюент гексан-этилацетат, 7:3), получаюттребуемое соединение в виде пены.

Приме 41.

N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид. К суспензии 211 мг2-метил-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с] [1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил] бензамида в 5 мл тетрагидрофуране приохлаждении на водн-ледяной бане добавляют 67 мг N-хлорсукцинимид а иперемешивают при охлаждении в течение 10 мин. Охлаждение снимают и смесьперемешивают еще 2.25 часа. Реакционную смесь выливают в воду со льдом изэкстрагируют эфиром. Органический слой сушат и упаривают вакууме, получаютпену, которую кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан, выделяют 157 мгтребуемого соединения в виде розово-оранжевого твердого вещества, т.пл.185-187°C.

Пример 42.

2-Метил-N-[4-(1-хлорпирроло[2,1-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбоил фенил]бензамид. К суспензии 5 ммоль 2-метил-N-[4-(пирроло[2,1-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбоил)фенил]бензамида в 5 мл тетрагидрофурана, охлажденной смесьювода-лед, добавляют 5.5 ммоль N-хлорсукциамида с последующимперемешиванием при охлаждении в тече ие 10 мин. Охлаждающую баню убирают иперемешивание продолжают в течение 2.25 ч. Реакционную массу выливают в смесьвода-лед и экстрагируют эфиром. Органический слой сушат и концентрируют ввакууме, получают желаемый продукт в виде твердого вещества. III Таблица II

Соединения примеров 43-48 получены по методике примера 42 (см. вконце текста).

Пример 49.

3-Хлор-10,11-дигидро-10-(4-нитробензоил-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4]-бензодиазепин.

К охлажденному смесью воды и льда раствору 250 мг10,11-дигдро-10-(4-нитробензоил-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] -бензодиазепина в 6 млтетрагидрофурана добавляют 100 мг N-хлорсукцинимид а. Реакционную массуперемешивают при охлаждении в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение2 ч. Реакционную массу выливают в ледяную воду, перемешивают в течение 5ч и экстрагируют эфиром. Органический слой сушат и упаривают в вакууме,получают 0.2 г желтой пены. При растирании с этанолом получают 66 мгжелаемого продукта в виде желтого твердого соединения, т.пл.119-125 °С. Пример 50.

15 3-Хлор-10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4]-бензодиазепин. Смесь 1 ммоль 3-хлор-10,11-дигидро-10-(4-нитробензоил-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] -бензодиазепина, 2.5 ммоль безводного гидразина, 50 мгпалладия-на-угле и 1 мл этилового спирта кипятят в течение 1.5 ч. Смесьфильтруют через диатомовую землю и фильтрат концентрируют досуха, получаютжелаемый продукт в виде твердого вещества.

Пример 51.

25 N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбони)фенил-2-метилбензамид. Смесь 1 ммоль 3-хлор-10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] -бензодиазепина, 2 ммоль триэтиламина и 1.1 ммоль2-метилбензоилхлорида в 8 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температурев течение ночи. Смесь промывают водой, 1 М раствором NaHCO₃ исушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме и получают твердыйпродукт, который перекристаллизуют из смеси метиленхлорид-гексан,получают кристаллическое соединение, т.пл. 185-187°C.

Таблица III

Соединения примеров 52-76 получены по методике примера 51 сиспользованием соответствующих замещенных ароилхлоридов (см. в конце текста).

Пример 77.

1-(2-Нитробензил)-2-пирролкарбальдегид. К 5.56 г 60%-ного гидрида натрия в минеральном масле, промытым трираза гексаном, в атмосфере аргона добавляют 300 млN,N-диметилформаида. Реакционную массу охлаждают ледяной баней и медленно добавляют 13.2 гпиррол-3-карбальдегида. Реакционная масса становится раствором и еедополнит льно перемешивают в течение 10 мин. При перемешивании медленнодобавляют 30.0 г 2-нитробензилбромид а. По окончании добавления реакциюмассу перемешивают в течение 30 мин, ледяную баню убирают и перемешиваютпри комнатной температуре еще 24 ч. N,N-Ди этилформаид концентрируют ввакууме, получают остаток, который перемешивают с ледяной водой втечение 1 ч. Полученный твердый продукт собирают, сушат на воздухе, затем ввакууме и получают 30.64 г желаемого продукта в виде желтовато-коричневоготвердого продукта, т. пл. 128 - 132°C.

Пример 78.

10,11-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 30.6 г
1-(2-нитробензил)-2-пирролкарбальдегида и 3.06 г 10%-ного Pd/C в 400 мл этилацетата и 400 мл этилового спирта гидрируют в течение 18 ч. Реакционную массу фильтруют через диатомовую землю, фильтрат обрабатывают активированным углем и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают остаток, который растворяют в метиленхлориде, содержащем этиловый спирт. Раствор пропускают через прокладку с силикагелем и прокладку промывают раствором гексан-этилацетат, 7:1, получают 16.31 г желаемого продукта в виде твердого вещества, т.пл. 145 - 148°C.

Пример 79.

10,11-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 3.3 г
10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 50 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 5.0 мл триэтиламина и охлаждают реакционную массу ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 4.0 г 4-нитробензоилхлорида в 20 мл метиленхлорида. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, получают остаток, который растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, NaHCO₃ раствором, сушат сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают твердый продукт, который растворяют в метиленхлориде, пропускают через силикагель и промывают этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрируют в вакууме, получают 5.3 г желаемого продукта в виде желтого твердого соединения, т.пл. 188 - 190°C.

Пример 80.

10,11-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 2.00 г 10
11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин в 15 мл этилового спирта и 15 мл этилацетата, содержащих 0.2 г 10%-ного Pd/C, гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, твердый остаток растворяют в метиленхлориде, пропускают через силикагель и промывают смесью этилацетат-гексан, 3:1. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают 1.5 г желаемого продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. 166 - 168°C.

Пример 81.

10,11-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 21.58 г
10,11-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина в 325 мл этилацетата добавляют 2.15 г 10%-ного Pd/C и 5.16 г гидразина, а затем перемешивают и кипятят в течение 15 ч. Охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме и полученный твердый остаток растворяют в метиленхлориде и пропускают через подложку с силикатом магния. Фильтрат

упаривают в вакууме, получают 19.2 г желаемого продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Твердый продукт очищают быстрой хроматографией с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гексан, 7:1, получают 17.97 г желаемого продукта, т.пл. 166 - 168°C.

Пример 82.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10, (11Н)-илкарбонил)фенил]-3-хлорбензо[б]тиофен-2-карбамид.

К раствору 0.440 г
3-хлорбензо[б]тиофен-2-карбонилхлорида в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 0.33 мл триэтиламина. После перемешивания в течение 15 мин добавляют 0.485

г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную массу промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную смесь сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме, получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией, элюент этилацетат : гексан, 1:1, получают 0.49 г твердого продукта, т.пл. 220 - 222°C. \ \ 2
Пример 83.
N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид.

К раствору 0.320 г
2,3-диметилбензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида добавляют 0.33 мл триэтиламина. После перемешивания в течение 15 мин добавляют 0.485 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией с использованием смеси этилацетат : гексан, 1:1. Получают 0.93 г твердого соединения, т.пл. 168 - 170°C.

Пример 84. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-этоксibenзамид.

К раствору 0.362 г
2-этоксibenзоилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C и при перемешивании добавляют 0.346 г триэтиламина. После перемешивания в течение 3 мин добавляют 0.500

г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют 45 мл метиленхлорида и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией с использованием смеси этилацетат : гексан, 1:1. Получают 0.890 г твердого соединения, которое перекристаллизовывают из этилацетата. олучают 0.540 г желаемого

продукта, т. пл. 160 - 176°C.

Пример 85.

N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-(метилтио)бензами

д.
К раствору 0.364 г 2-(метилтио)бензоилхлорида в 5 млметиленхлорида при перемешивании и при 0°C добавляют 0.346 г триэтиламина.Перемешивают в течение 3 мин и добавляют 0.500 г10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1][1,4]бензодиазепина и перемешивание продолжают в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляют 45 млметиленхлорида и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу затем сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией с использованием смеси этилацетат-гексан, 1:1. Получают твердый продукт, который кристаллизуют этиловым спиртом. Выделяют 0.480 г желаемого соединения в виде белого твердого продукта, т. пл. 171 - 174°C.

Пример 86. 3-Метилбензо[б]тиофен-2-ацетилхлорид.

Смесь 2.0 г 3-метилбензо[б]тиофен-2-уксусной кислоты и 19.4 млтионилхлорида кипятят в течение 1 ч. Упаривают летучие компоненты в вакууме, полученный остаток концентрируют в толуоле три раза, сушат в вакууме. Получают 2.25 г желаемого соединения.

Пример 87. N-[4-(5H-Пирроло[2,1][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-3-метилбензо[б]тиофен-2-ацетамид.

К раствору 0.445 г 3-метилбензо[б]тиофен-2-ацетилхлорида в 5 млметиленхлорида при перемешивании и при 0°C добавляют 0.36 г триэтиламина. Перемешивают 3 мин и добавляют 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1][1,4] бензодиазепина и перемешивание продолжают в течение 72 ч при комнатной температуре. Добавляют еще 0.445 г3-метилбензо[б]тиофен-2-ацетилхлорида, 0.346 г триэтиламина и 30 мг диметиламинопиридина и полученную массу перемешивают 18 ч. Реакционную массу разбавляют 45 млметиленхлорида и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу затем сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией с использованием смеси этилацетат-гексан, 1:1. Выделяют 0.320 г желаемого соединения в виде желтой пены.

Пример 88.

4-Хлор-2-метоксибензоилхлорид. \ 2 Раствор 2.0 г 2-хлор-о-анизиновой кислоты в 22 мл тионилхлорида кипятят в течение 1 ч. Упаривают летучие компоненты в вакууме, полученный остаток концентрируют в толуоле три раза, сушат в вакууме. Получают 2.0 г желаемого соединения.

Пример 89. N [4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-4-хлор-2-метоксибенза

мид.
К раствору 0.406 г 4-хлор-2-метоксибензоилхлорида в 5 млметиленхлорида при перемешивании и при 0°C добавляют 0.346 г триэтиламина. Перемешивают 3 мин и добавляют 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и перемешивание продолжают в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляют еще 0.406 г 4-хлор-2-метоксибензоилхлорида и 0.346 г триэтиламина перемешивают 2 ч. Реакционную массу разбавляют 45 мл метиленхлорида и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу затем сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией с использованием смеси этилацетат-гексан, 1:1, получают твердый продукт, который кристаллизуют из этилацетата. Выделяют 0.320 г желаемого соединения в виде белых кристаллов, т.пл. 222- 224°C.

Пример 90.

2-(Трифторметил)бензоилхлорид. \ 2 Раствор 2.0 г о-трифторметилбензойной кислоты в 21 млтионилхлорида кипятят в течение 1 ч. Упаривают летучие компоненты в вакууме, полученный остаток концентрируют в толуоле три раза, сушат в вакууме. Получают 2.1 г желаемого соединения.

Пример 91 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-(трифторметил)бензамид.

К раствору 0.413 г 2-(трифторметил)бензоилхлорида в 5 млметиленхлорида при перемешивании и при 0°C добавляют 0.346 г триэтиламина. Перемешивают 3 мин и добавляют 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1с][1,4]бензодиазепина и перемешивание продолжают в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляют 50 мл этилацетата и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу затем сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который кристаллизуют из этилацетата. Получают 0.5 г твердого продукта, который растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме, получают твердый остаток, который кристаллизуют этилацетатом. Выделяют 0.210 г желаемого соединения в виде белых кристаллов, т. пл. 226 - 228°C.

Пример 92. 2-Метилфенилацетилхлорид. \ 2 Раствор 2.0 г о-толилуксусной кислоты в 27 мл тионилхлорида кипятят в течение 1 ч. Упаривают летучие компоненты в вакууме, полученный остаток концентрируют в толуоле три раза, сушат в вакууме. Получают 2.1 г желаемого соединения в виде светло-коричневого масла.

Пример 93.

N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилфенилацетамид.
К раствору 0.334 г 2-метилфенилацетилхлорида в 5 мл

метиленхлорида при перемешивании и при 0 °С добавляют 0.346 г триэтиламина. Перемешивают 3 мин и добавляют 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и перемешивание продолжают в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляют 45 мл метиленхлорида и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, NaHCO₃ и рассолом. Реакционную массу затем сушат сульфатом натрия, фильтруют через слой водного силиката магния и упаривают в вакууме. Получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гексан, 1:1, получают твердый продукт, который кристаллизуют этилацетатом. Выделяют 0.385 г желаемого соединения в виде белых кристаллов, т. пл. 198 - 200 °С.

Пример 94.

10,11-Дигидро-10-(3-метил-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 1.81 г 3-метил-4-нитробензойной кислоты и 1.25 г тионилхлорида в 75 мл хлороформа кипятят в атмосфере аргона в течение 48 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме до остатка, который упаривают несколько раз в вакууме с толуолом. Полученный остаток частично растворяют в метиленхлориде и отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме, получают 1.47 г желаемого хлорангидрида кислоты. Смесь 1.36 г хлорангидрида, 0.90 г N,N-диизопропиламина и 1.25 г 10,11-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 25 мл метиленхлорида выдерживают при комнатной температуре в течение 8 ч. К реакционной массе добавляют воду, органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия, фильтруют и добавляют к кипящему фильтрату гексан. Получают 1.4 г желаемого соединения в виде кристаллов, т. пл. 246-248 °С.

Пример 95.

10,11-Дигидро-10-(4-амино-3-метилбензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 1.22 г 10,11-Дигидро-10-(3-метил-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0.2 г 10%-ного Pd/C и 0.35 г безводного гидразина в 50 мл абсолютного этилового спирта нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Реакционную массу фильтруют горячей через диатомовую землю и упаривают в вакууме. Полученный остаток кристаллизуют смесь метиленхлорид-гексан, получают 0.95 г желаемого соединения в виде кристаллов, т.пл. 232 - 234 °С.

Пример 96.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-метилбензамид.

Раствор 0,83 г 10,11-дигидро-10-(4-амино-3-метилбензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0.5 г N,N-диизопропиламина и 0.6 г 2-метилбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную массу промывают водой, органический слой сушат сульфатом натрия и пропускают через слой водного силиката магния. К фильтрату при кипении добавляют

гексан, получают 0.75 г твердого продукта, который кристаллизуют смесью метиленхлорид-гексан. Выделяют 0.61 г желаемого соединения, т. пл. 125 - 130 °С. \\\n 2 Таблица IV

5 Соединения примеров 97-115 получены по методике примера 96 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида (см. в контексте).

Пример

10 116. 10,11-Дигидро-10[4-[[[(2-метилфенил)аминокарбонил] амино] - бензоил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 0.93 г

10,11-Дигидро-10-(4-амино-3-метилбензоил)-5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и 0.37 г о-толилизотиоцианата в 50 мл тетрагидрофурана кипятят в атмосфере аргона в течение 24 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме, получают остаток, который растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. К фильтрату при кипении добавляют гексан, получают 0.68 г желаемого соединения в виде кристаллов, т. пл. 155 - 158 °С.

25 Пример 117. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-1Н-индол-5-карбоксамид.

30 К раствору 0.319 мг индол-5-карбоновой кислоты в 5 мл тетрагидрофурана в атмосфере аргона и при охлаждении ледяной баней добавляют 418.4 мг 1,1'-карбонилдиимидазола. Охлаждение убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в 3 мл ксилола и добавляют 500

35 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина и выдерживают при 120 °С в течение 18 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток распределяют между 40 мл этилацетата и водой. Органический слой отделяют, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Полученный остаток очищают хроматографированием

40 на препаративных пластинках, элюент этилацетат-гексан, 1:1. Выделяют 140 мг желаемого соединения в виде оранжевого твердого вещества, т. пл. 130 -170 °С.

Пример 118.

1-(о-Нитробензил)-имидазол-2-карбальдегид.

50 Навеску гидрида натрия на 2.0 г (60% в масле) промывают два раза пентаном. К остатку в атмосфере аргона добавляют 110 мл N,N-диметилформамида. При перемешивании и внешнем охлаждении добавляют 4.80 г 2-имидазолкарбальдегида и охлаждение прекращают. При небольшом внешнем нагревании получают желтый раствор. Реакционную массу охлаждают льдом и добавляют 10.8 г

55 2-нитробензилбромида. Полученную реакционную массу перемешивают при 0 °С в течение 18 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, получают остаток, который перемешивают с ледяной водой, фильтруют и осадок на фильтре хорошо промывают водой и сушат при отсасывании. Получают 10.9 г желаемого соединения в виде твердого продукта, т. пл. 141 - 144 °С; МН⁺ 232.

Пример 119. 10,11-Дигидро-5Н-имидазо

2,1-с][1,4]бензодиазепин.

В 150 мл горячего этилового спирта растворяют 5.0 г1-(о-нитробензил)-имидазол-2-карбальдегида, полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат добавляют к 0.5 г 10%-ного Pd/C смесь гидрируют при давлении 48 фунтов/кв. дюйм в течение 4 ч. Добавляют еще 0.5 г 10%-ного Pd/C и смесь гидрируют при давлении 65 фунтов/кв. дюйм в течение 25 ч. Смесь фильтруют через диатомовую землю и осадок на фильтре промывают этилацетатом. Фильтрат упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в метиленхлориде, обрабатывают активированным углем, фильтруют через диатомовую землю, к фильтрату при кипении добавляют гексан. Получают 1.86 г желаемого соединения в виде кристаллического твердого продукта, т. пл. 164 - 170°C.

Пример 120.

10,11-Дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К суспензии 4 ммоль алюмогидрида лития в 20 мл безводного тетрагидрофурана добавляют 1 ммоль раствора 10,11-Дигидро-11-оксо-5Н-имидазо[2,1-с][1,4] бензодиазепина и получают смесь кипятят в течение 24 ч и охлаждают до 0°C. К смеси по каплям добавляют 0.12 мл воды и 6 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом и растворитель упаривают, получают желаемое соединение в виде твердого продукта. После перекристаллизации из смеси метиленхлорид-гексан получают кристаллический продукт, т. пл. 164 - 170°C.

Пример 121.

N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К смеси 1.37 г (5 ммоль) 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида в 15 мл метиленхлорида, охлажденной до 0°C, добавляют 1.5 мл триэтиламина. Перемешивают 3 мин и добавляют 5 ммоль 10,11-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 5 мл метиленхлорида. Охлаждение убирают и приблизительно через 30 мин получают раствор. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и летучие компоненты упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл этилацетата и промывают водой, 2н. раствором лимонной кислоты и рассолом. Раствор сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают желаемое соединение в виде твердого продукта.

Пример 122.

10,11-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 10 ммоль 10,11-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 50 мл метиленхлорида в атмосфере аргона добавляют 15 ммоль триэтиламина с последующим охлаждением ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 10 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида. По окончании добавления охлаждения убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты упаривают

в вакууме, получают остаток, который растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Полученный твердый остаток очищают быстрой хроматографией и выделяют желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 123.

10,11-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 5 ммоль

10,11-дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 10 мл этилового спирта и 10 мл этилацетата с 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч в аппарате Парра при давлении водорода 35 фунтов/кв. дюйм. Реакционную массу фильтруют через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией. Получают желаемое соединение.

Пример 124.

10,11-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4] бензодиазепин.

К раствору 5 ммоль

10,11-дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 100 мл этилового спирта добавляют 0.5 г 10%-ного Pd/C и 10 ммоль гидразина с последующим кипячением в течение 3 ч. Реакционную массу фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают быстрой хроматографией. Выделяют желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 125.

N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 1 ммоль 2-метиленхлорида в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 1.5 ммоль триэтиламина. Перемешивают 15 мин и добавляют 1 ммоль 1,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч. Реакционную массу промывают водой и рассолом, сушат сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией и выделяют желаемое соединение в виде твердого вещества.

Таблица V

Соединения примеров 126-150 получены по методике примера 125 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорид (см. в контексте).

Пример 151.

N-[4-(7-хлор-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

По методике, аналогичной методике примере 125, смесь 1 ммоль 7-хлор-10,11-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4] бензодиазепин, 1.1 ммоль 4-[(2-метилбензоил)]аминобензоилхлорида и 1.5 ммоль

триэтиламина в 10 мл метилхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и после обработки получают желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 152. N-[4-(7-метокси-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(1Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

По методике, аналогичной методике примера 125, смесь 1 ммоль 7-метокси-10,11-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина, 1.1 ммоль 4-[(2-метилбензоил)]аминобензоилхлорида и 1.5 ммоль триэтиламина в 10 мл метилхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и после обработки получают желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 153. N-[4-(7,8-метилendioкси-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

По методике, аналогичной методике примера 125, смесь 1 ммоль 7,8-метилendioкси-10,11-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина, 1.1 ммоль 4-[(2-метилбензоил)]аминобензоилхлорида и 1.5 ммоль триэтиламина в 10 мл метилхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч после обработки получают желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 154. 4,5-Дигидро-5-(4-нитробензоил)пирроло[1,2-а]хиноксалин.

К раствору 5 ммоль 4,5-дигидро-пирроло[1,2-а]хиноксалина в 50 мл метилхлорида в атмосфере аргона добавляют 10 ммоль триэтиламина с последующим охлаждением ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 5 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 10 мл метилхлорида. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, получают остаток, который растворяют в этилацетате. Полученный раствор промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, NaHCO_3 и рассолом. Смесь сушат сульфатом натрия, фильтруют, упаривают в вакууме, получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией. Выделяют желаемое соединение (из этилацетата) в виде твердого вещества, т.пл. 174 - 178°C.

Пример 155. 4,5-Дигидро-5-(4-аминобензоил)пирроло[1,2-а]хиноксалин.

Смесь 1 ммоль 4,5-дигидро-5-(4-нитробензоил)пирроло[1,2-а]хиноксалина в 10 мл этилового спирта и 10 мл этилацетата с 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают твердый продукт, который очищают быстрой хроматографией и выделяют желаемое соединение, т.пл. 225 - 228°C.

Пример 156. 4,5-Дигидро-5-(4-аминобензоил)пирроло[1,2-а]хиноксалин.

К раствору 1 ммоль 4,5-дигидро-5-(4-нитробензоил)пирроло[1,2-а]

хиноксалина в 20 мл этилового спирта добавляют 0.2 г 10%-ного Pd/C и 2.5 ммоль гидразина и затем перемешивают и кипятят в течение 2 ч. Горячую реакционную массу фильтруют через диатомовую землю, осадок на фильтре промывают горячим хлороформом и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный остаток растирают с этилацетатом и фильтруют, получают желаемое соединение в виде кристаллического вещества, т.пл. 225 - 228°C.

Пример 157. N-[4-(Пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 1.5 ммоль 2-метилбензоилхлорида в 10 мл метилхлорида при перемешивании добавляют 3 ммоль триэтиламина. Перемешивают в течение 15 мин и добавляют 1.5 ммоль 4,5-дигидро-5-(4-аминобензоил)пирроло[1,2-а]хиноксалин.

Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч, а затем промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, NaHCO_3 и рассолом, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией. Выделяют желаемое соединение в виде твердого вещества, т.пл. 206 - 207°C.

Таблица VI

Соединения примеров 158-180 получены по методике примера 157 с использованием соответствующего замещенного арилхлорида (см. в контексте).

Пример 181.

9,10-Дигидро-4Н-фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин.

К суспензии 4 ммоль алюмогидрида лития в 25 мл безводного тетрагидрофурана добавляют 1 ммоль 9,10-дигидро-4Н-фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-9-она. Смесь кипятят в течение 12 ч и выдерживают в течение ночи. К полученной реакционной массе по каплям добавляют 0.12 мл воды и затем 6 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракт сушат сульфатом натрия. Летучие компоненты удаляют в вакууме, получают желаемое соединение в виде твердого продукта.

Пример 182.

9,10-Дигидро-4Н-фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин.

Раствор 1 ммоль 4Н-фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]diazепина и 0.2 г 10%-ного Pd/C в 10 мл этилацетата и 10 мл этанола гидрируют в течение 18 ч. Реакционную массу фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают в вакууме, получают желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 183. N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К смеси 1.1 ммоль 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида в 10 мл метилхлорида при 0°C добавляют 1 ммоль 9,10-дигидро-4Н-фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]diazепина и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу концентрируют в вакууме, остаток растворяют в 100 мл этилацетата и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором

NaHCO₃ и рассолом. Полученный раствор сушат сульфатом натрия и в вакууме упаривают летучие компоненты. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией и выделяют желаемое соединение.

Пример 184.

9,10-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-4Н-фууро[2,3-е] пирроло-[1,2-а][1,4]дiazепин.

К раствору 1.0 ммоль 9,10-дигидро-4Н-фууро[2,3-е]пирроло-[1,2-е]diazепина в 10 мл метиленхлорида в атмосфере аргона добавляют 1.5 ммоль триэтиламина и затем охлаждают ледяной баней и по каплям добавляют раствор 1.1 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 5 мл метиленхлорид. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме и полученный остаток растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, 1 н. соляной кислотой, в дным раствором NaHCO₃ и рассолом. Затем реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Полученный твердый остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле, получают желаемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 185.

9,10-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-4Н-фууро[2,3-е] пирроло[1,2-а][1,4]diazепин.

Смесь 1 ммоль 9,10-дигидро-10-(4-нитробензоил)-4Н-фууро[2,3-е] пирроло[1,2-а] [1,4] diaзепина в 10 мл этилового спирта и 10 мл этилацетата и 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле и выделяют желаемое соединение.

Пример 186.

9,10-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-4Н-фууро[2,3-е] пирроло[1,2-а][1,4] diaзепин.

К раствору 1 ммоль 9,10-дигидро-10-(4-нитробензоил)-4Н-фууро[2,3-е]пирроло[1,2-а] [1,4] diaзепина в 20 мл этилового спирта добавляют 0.2 г 10%-ного Pd/C и 2.5 ммоль гидразина, а затем кипятят и перемешивают в течение 3 ч. При комнатной температуре реакционную смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают желаемое соединение, которое очищают быстрой хроматографией на силикагеле, выделяя твердый продукт.

Пример 187. N-[4-(4Н-фууро[2,3-е] пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 1.1 ммоль 2-метилбензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 1.5 ммоль триэтиламина. К полученной смеси добавляют 1.1 ммоль 9,10-дигидро-10-(4-аминобензоил)-4Н-фууро[2,3-е] пирроло[1,2-а] [1,4] diaзепина и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную массу промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Полученный

раствор сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан. Выделяют желаемое соединение в виде твердого вещества.

Таблица VII (в конце текста)

Соединения примеров 188 - 209 получены по методике примера 187 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

Пример 210. N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с] [1,4]бензодiazепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К смеси 1.37 г 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида в 15 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 1.5 ммоль триэтиламина. Затем к смеси добавляют 5,10-дигидро-4Н-Пиразоло[5,1-с] [1,4]бензодiazепина. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч и летучие компоненты упаривают в вакууме. Полученный остаток растворяют в 100 мл этилацетата и промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Полученный раствор сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан. Выделяют желаемое соединение в виде твердого вещества, т.пл. 142-146°С.

Пример 211.

5,10-Дигидро-5-(4-нитробензоил)-4Н-пиразоло [5,1-с][1,4]бензодiazепин.

К раствору 10 ммоль 5,10-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]бензодiazепина в 50 мл метиленхлорида в атмосфере аргона добавляют 15 ммоль триэтиламина и охлаждают ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 11 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Затем реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества, т.пл. 227 - 229°С.

Пример 212.

5,10-Дигидро-5-(4-аминобензоил)-4Н-пиразоло [5,1-с] [1,4]-бензодiazепин.

Смесь 5 ммоль 5,10-дигидро-5-(4-нитробензоил)-4Н-пиразоло [5,1-с][1,4]-бензодiazепина в 25 мл этилового спирта и 10 мл этилацетата и 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 213.

5,10-Дигидро-5-(4-аминобензоил)-4Н-пиразоло [5,1-с][1,4]-бензодiazепин.

К раствору 5 ммоль 5,10-дигидро-5-(4-нитробензоил)-4Н-пиразоло

[5,1-с] [1,4] -бензодиазепина в 25 мл этилового спирта добавляют 0.3 г 10%-ного Pd/C и 15 ммоль гидразина. Смесь кипятят в течение 3 ч и затем фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества. Масс-спектр: 305.1402 (M+H).

Пример 214. N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с] [1,4]бензодиазепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 3 ммоль 2-метилбензилхлорида в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 5 ммоль триэтиламина и 3 ммоль 5,10-дигидро-5-(4-аминобензоил)-4Н-пиразоло [5,1-с][1,4]-бензодиазепина. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и затем водой, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества, т.пл. 142-146°C.

Таблица VIII (в конце текста)

Соединения примеров 215 - 237 получены по методике примера 214 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

Пример 238.

9,10-Дигидро-4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] диазепин.

К раствору 7.0 г 9-оксо-9,10-дигидро-4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] диазепина в 25 мл безводного тетрагидрофурана добавляют 9 мл 10 М раствора бор-диметилсульфида в тетрагидрофуране. Смесь кипятят в течение 6 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры и по каплям добавляют 25 мл метанола. Летучие компоненты упаривают в вакууме. К полученному остатку добавляют 100 мл 2 н. раствора NaOH. Смесь кипятят 5 ч и фильтруют. Твердый остаток экстрагируют метиленхлоридом и экстракт промывают 2 н. раствором лимонной кислоты, водой и рассолом, сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме, получают требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 239.

N-[4-(4Н-Пиразоло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]диазепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К смеси 1.37 г (5 ммоль) 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида в 15 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 1.5 мл триэтиламина. К полученной смеси добавляют 5 ммоль

9,10-дигидро-4Н-пиразоло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]диазепина. Охлаждение убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Раствор промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Затем раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой

хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 240.

9,10-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-4Н-пиразоло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] диазепин.

К раствору 10 ммоль 9,10-дигидро-4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]диазепина в 50 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 15 ммоль триэтиламина и охлаждают ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 11 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 241.

9,10-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]диазепин.

Смесь 2 г

9,10-дигидро-10-(4-нитробензоил)-4Н-пирроло [1,2-а]тиено[2,3-е] [1,4] диазепина в 20 мл этилового спирта и 20 мл этилацетата и 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный твердый остаток очищают быстрой хроматографией. Выделяют требуемое соединение.

Пример 242.

9,10-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] диазепин.

К раствору 5 ммоль 9,10-дигидро-10-(4-нитробензоил)-4Н-пирроло [1,2-а]тиено[2,3-е] [1,4] диазепина в 25 мл этилового спирта добавляют 0.13 г 10%-ного Pd/C и 15 ммоль гидразина. Смесь перемешивают и кипятят в течение 3 ч, а затем охлаждают и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный остаток растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 243.

N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]диазепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 5 ммоль 2-метилбензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 7 ммоль триэтиламина и 5 ммоль 9,10-дигидро-10(4-аминобензоил)-4Н-пирроло [1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] диазепина и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч. Реакционную массу промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой

хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Таблица IX (в конце текста)

Соединения примеров 244 - 265 получены по методике примера 243 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

Пример 266.

4,10-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4] диазепин.

К суспензии 7.0 г 5-оксо-4,5-дигидро-4Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4] диазепина в 25 мл безводного тетрагидрофурана добавляют 9 мл 10 М раствора бор-диметилсульфида в тетрагидрофуране. Смесь кипятят в течение 6 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры и по каплям добавляют 25 мл метанола. Летучие компоненты упаривают в вакууме. К полученному остатку добавляют 100 мл 2 н. раствора NaOH. Смесь кипятят 5 ч и фильтруют. Твердый остаток экстрагируют метиленхлоридом и экстракт промывают 2 н. раствором лимонной кислоты и водой, сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме, получают требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 267.

N-[4-(5Н-Пиразол[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]диазепин-4(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

К смеси 5.5 ммоль 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида в 20 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 7.5 ммоль триэтиламина и 5 ммоль 4,10-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]- диазепина. Охлаждение убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Раствор промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Затем раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества и пены, т.пл. 162 - 188°C. Элементный анализ:

Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: С 70.2; Н 5.0; N 9.8; S 7.5.

Найдено: С 69.5; Н 5.2; N 9.6; S 7.0.

Пример 268.

4,10-Дигидро-4-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] тиено[3,2-е][1,4]диазепин.

К раствору 3 ммоль 4,10-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]диазепина в 10 мл метилхлорида в атмосфере азота добавляют 5 ммоль триэтиламина и охлаждают ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 3.3 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 3 мл метилхлорида. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2. ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый

остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 269.

5 4,10-Дигидро-4-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] тиено[3,2-е][1,4]диазепин.

Смесь 5 ммоль

4,10-дигидро-4-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] тиено[3,2-е] [1,4] диазепина в 25 мл этилового спирта и 20 мл этилацетата и 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный твердый остаток очищают быстрой хроматографией. Выделяют требуемое соединение.

Пример 270.

4,10-Дигидро-4-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е] [1,4] диазепин.

К раствору 5 ммоль

4,10-дигидро-4-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е] [1,4] диазепина в 25 мл этилового спирта добавляют 0.3 г 10%-ного Pd/C и 15 ммоль гидразина. Смесь перемешивают и кипятят в течение 3 ч, а затем охлаждают и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный остаток растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 271.

N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4] диазепин-4(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид.

35 К раствору 3 ммоль 2-метилбензоилхлорида в 10 мл метилхлорида при перемешивании добавляют 5 ммоль триэтиламина и 3 ммоль 4,10-дигидро-4-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] тиено[3,2-е] [1,4] диазепина и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч. Реакционную массу промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 , и рассолом. Затем реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества, т.пл. 162-188°C (аморфн.).

Таблица X (в конце текста)

50 Соединения примеров 272 - 293 получены по методике примера 271 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

Пример 294.

55 6,7-Дигидро-5-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5]-бензодиазепин.

К раствору 10 ммоль

6,7-дигидро-5-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5] -бензодиазепина в 30 мл метилхлорида в атмосфере азота добавляют 15 ммоль триэтиламина и охлаждают ледяной баней. Затем по каплям добавляют раствор 11 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 10 мл метилхлорида. По окончании добавления ледяную баню убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты упаривают в

вакууме и полученный остаток растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 295.

6,7-Дигидро-5-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5]-бензодиазепин.

Смесь 2 г

6,7-дигидро-5-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-а]- [1,5]-бензодиазепина, 25 мл этилового спирта и 20 мл этилацетата и 0.2 г 10%-ного Pd/C гидрируют в течение 5 ч. Реакционную массу фильтруют через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный твердый остаток очищают быстрой хроматографией. Выделяют требуемое соединение.

Пример 296.

6,7-Дигидро-5-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]-бензодиазепин.

К раствору 5 ммоль

6,7-дигидро-5-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а][1,5] -бензодиазепина в 25 мл этилового спирта добавляют 0.3 г 10%-ного Pd/C и 15 ммоль гидразина. Смесь перемешивают и кипятят в течение 3 ч, а затем охлаждают и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный остаток растворяют в метиленхлориде и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 297.

N-[4-[(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5] бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метил бензамид.

К смеси 1.37 г (5 ммоль)

4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 7 ммоль триэтиламина и 5 ммоль 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5] бензодиазепина. Охлаждение убирают и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Раствор промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Затем раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который растирают со смесью эфир-гексан, выделяют требуемое соединение, масс-спектр: 422 (M+H).

Пример 298.

N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5] бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метил бензамид.

К раствору 5 ммоль

2-метилбензоилхлорида в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 7 ммоль триэтиламина и 3 ммоль 6,7-дигидро-5-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5] бензодиазепина и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч. Реакционную массу промывают водой, 2 н.

раствором лимонной кислоты, водным раствором NaHCO_3 , и рассолом. Затем реакционную массу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества; масс-спектр (химическая ионизация): 422 (M+H).

Таблица XI (в конце текста)

Соединения примеров 299 - 320 получены по методике пример 298 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

Пример 321.

5,6-Дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин.

К 7.0 г

5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-5-она в 25 мл тетрагидрофурана добавляют 9 мл 10 М раствора бор-диметилсульфида в тетрагидрофуране. Смесь кипятят в течение 6 ч, охлаждают до комнатной температуры и добавляют по каплям 25 мл метанола. Летучие компоненты удаляют в вакууме и к полученному остатку добавляют 100 мл 2 н. раствора гидроксида натрия. Смесь кипятят в течение 5 ч, охлаждают и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают 2 н. лимонной кислотой, водой и сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме и получают твердый продукт, который очищают хроматографированием на силикагеле. Выделяют требуемое соединение.

Пример 322.

N-[4-(4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-

6(5Н)-ил)карбонил]фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 5 ммоль

5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]-[1,5] бензодиазепина в 20 мл метиленхлорида добавляют 5.5 ммоль 4-[(2-метилбензоил)амино] бензоилхлорида и затем 7.5 ммоль триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, а затем промывают водой, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Затем раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан, выделяют требуемое соединение в виде стеклообразной массы.

Пример 323.

5,6-Дигидро-6-(4-нитробензоил)-4Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а]- [1,5]бензодиазепин.

К раствору 3 ммоль

5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]- [1,5]бензодиазепин в 10 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 5 ммоль триэтиламина. Затем к смеси по каплям добавляют раствор 3.3 ммоль 4-нитробензоилхлорида в 3 мл метиленхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, промывают водой, водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме растворитель. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Пример 324.

5,6-Дигидро-6-(4-аминобензоил)-4Н-[1,2,4]триазоло [4,3-а]-[1,4]бензодиазепин.

К раствору 5 ммоль 5,6-дигидро-6-(4-аминобензоил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а] [1,4]бензодиазепина в 25 мл этилового спирта добавляют 0.3 г 10%-ного Pd/C и 15 ммоль гидразина. Смесь перемешивают и кипятят в течение 3 ч, а затем охлаждают и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат концентрируют в вакууме, полученный остаток растворяют в метиленхлориде и пропусают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают быстрой хроматографией на силикагеле. Выделяют требуемое соединение в виде твердого вещества.

Таблица XII (в конце текста)

Соединения примеров 325 - 351 получены по методике примера 322 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

Пример 352. N-[4-(1-Метил-4Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а]

[1,5]бензодиазепин-6(5Н)-ил)карбонил]фенил]-2-метилбензамид.

К раствору 5 ммоль 5,6-дигидро-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а] [1,5] бензодиазепина в 20 мл метиленхлорида добавляют 5.5 ммоль 4-[(2-метилбензоил)амино] бензоилхлорида и затем 7.5 ммоль триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, а затем промывают водой, водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан, выделяют требуемое соединение.

Пример 353.

N-[4-(1-Метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5Н)-ил)карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид.

К смеси 5 ммоль 5,6-дигидро-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а] [1,5]бензодиазепина в 20 мл метиленхлорида добавляют 5.5 ммоль 4-[(2,4-дихлорбензоил)амино] бензоилхлорида и затем 7.5 ммоль триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, а затем промывают водой, водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают быстрой хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан, выделяют требуемое соединение.

Пример 354.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил-фенил]-3-циклогексанкарбоксамид.

Смесь 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0.286 г 3-циклогексанкарбонилхлорида и 346 мкл триэтиламина в 5 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляют 50 мл метиленхлорида и раствор промывают 20 мл воды, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 н. водным раствором NaHCO₃ и

рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который очищают тонкослойной хроматографией на пластинах, получают твердый остаток, который кристаллизуют из этилацетата. Выделяют 0.34 г кристаллического соединения, т.пл. 216-218 °С.

Пример 355.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]

-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 0.318 г 5-метил-2-тиофенкарбонилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-бензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина и 346 мкл триэтиламина. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и разбавляют 50 мл метиленхлорида и раствор промывают 20 мл воды, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который кристаллизуют из этилацетата. Выделяют 0,53 г кристаллического соединения, т. пл. 235-238°С.

Пример 356.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]-циклогексилацетамид.

К раствору 0.318 г циклогексилацетилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] бензодиазепина и 346 мкл триэтиламина. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляют 50 мл метиленхлорида и раствор промывают 20 мл воды, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Затем органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который кристаллизуют из этилацетата. Выделяют 0.52 г кристаллического соединения, т.пл. 231-234°С.

Пример 357.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-1-(11Н)-илкарбонил] фенил] -2-фторбензацетамид.

К раствору 0.342 г 2-фторфенилацетилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] бензодиазепина и 346 мкл триэтиламина. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и разбавляют 50 мл метиленхлорида. Раствор промывают 20 мл воды, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М водным раствором NaHCO₃ и рассолом и сушат сульфатом натрия. Затем раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который кристаллизуют из этилацетата. Выделяют 0.43 г кристаллического соединения, т.пл.

204-207°C.

Пример 358.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-циклогексанкарбоксамид.

К раствору 0.342 г циклогексанкарбонилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина и 346 мкл триэтиламина. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и разбавляют 50 мл метиленхлорида. Раствор промывают 20 мл воды, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1 М водным раствором NaHCO_3 и рассолом и сушат сульфатом натрия. Затем раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают в вакууме. Получают твердый остаток, который кристаллизуют из этилацетата. Выделяют 0.54 г кристаллического соединения, т. пл. 202-204°C.

Пример 359.

4-[N-Метил-N-(2-метилбензоил)амино]бензоил хлорид.

Раствор 6,72 г 4-[N-метил-N-(2-метилбензоиламино)бензойной кислоты в 20 мл тионилхлориды кипятят 1 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме. К полученному остатку добавляют толуол и затем упаривают его в вакууме (повторяют несколько раз). Получают 7.3 г продукта в виде коричневого масла.

Пример 360.

4-[N-Метил-N-(2-метилбензоил)амино]бензойная кислота.

Навеску 1.51 г гидрида натрия (60% в масле) промывают гексаном в атмосфере аргона для удаления масла. К промытому гидриду натрия добавляют 5 мл N, N-диметилформамида. К этой смеси добавляют по каплям раствор 8,69 г этилового эфира 4-[(2-метилбензоил)амино]бензойной кислоты в 20 мл N, N-диметилформамида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч и затем добавляют 5.23 г метилиодида. Полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт сушат сульфатом натрия, концентрируют для уменьшения объема и раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 11 г масла (смесь продукта реакции и N,N-диметилформамида, 1:1). Предшествующий продукт - этиловый эфир 4-[N-метил-N-(2-метилбензоил)амино]бензойной кислоты (11 г) - растворяют в 30 мл метанола и добавляют 25 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия. Смесь кипятят в течение 2 ч и упаривают растворитель. Остаток экстрагируют эфиром (отбрасывают) и оставшийся остаток растворяют в 50 мл воды. Основной раствор подкисляют 2 н. раствором лимонной кислоты и отфильтровывают твердый продукт, который промывают водой. Продукт сушат на воздухе, получают 6.72 г кристаллического вещества, т.пл. 187-190°C.

По методике, описанной в примере 360, но при использовании соответствующего этилового эфира

4-[(N-ароил)аминоамино]бензойной кислоты, получены следующие соединения.

Пример 361.

4-[N-Метил-N-(2-хлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 362.

4-[N-Метил-N-(2,5-дихлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 363.

4-[N-Метил-N-(2,4-дихлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 364.

4-[N-Метил-N-(2-хлор-4-метилбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 365.

4-[N-Метил-N-(2-метил-4-хлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 366.

4-[N-Метил-N-(2,4-дихлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 367.

4-[N-Метил-N-(2,3-дихлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 368.

4-[N-Метил-N-(2-метоксибензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 369.

4-[N-Метил-N-(2-трифторметоксибензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 370.

4-[N-Метил-N-(2,4-диметоксибензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 371.

4-[N-Метил-N-(2-метокси-4-хлорбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 372.

4-[N-Метил-N-(2-метилбензоил)амино]бензойная кислота.

Пример 373.

4-[N-Метил-N-(2-метилтиофен-3-илкарбонил)амино]бензойная кислота.

Пример 374.

4-[N-Метил-N-(3-метилтиофен-2-илкарбонил)амино]бензойная кислота.

Пример 375.

4-[N-Метил-N-(2-метилфуран-3-илкарбонил)амино]бензойная кислота.

Пример 376.

4-[N-Метил-N-(3-метилфуран-2-илкарбонил)амино]бензойная кислота.

Пример 377.

4-[N-Метил-N-(фенилацетил)амино]бензойная кислота.

Пример 378.

4-[N-Метил-N-(2-хлорфенилацетил)амино]бензойная кислота.

Пример 379.

4-[N-Метил-N-(2-метоксифенилацетил)амино]бензойная кислота.

Пример 380.

4-[N-Метил-N-(2-метилфенилацетил)амино]бензойная кислота.

Пример 381.

4-[N-Метил-N-(циклогексилкарбонил)амино]бензойная кислота.

Пример 382.

4-[N-Метил-N-(3-циклогексанкарбонил)амино]бензойная кислота.

Пример 383.

4-[N-Метил-N-(циклогексилацетил)амино]бензойная кислота.

Пример 384.

N-4-[5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метилбензами

д. Смесь 0.27 г
10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина, 0.518 г
4-[N-метил-N-(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида, 0.182 г триэтиламина и 7 мл тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. К полученной смеси добавляют 0.29 г 4-[N-метил-N-(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида и 0.10 г триэтиламина в 2 мл метиленхлорида и перемешивают в течение 2 дней. Смесь выливают в воду и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают водой, 1 н. раствором соляной кислоты, 1 н. раствором NaHCO_3 , рассолом и сушат сульфатом натрия. Раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют смесью метиленхлорид-гексан. Получают 0.38 г кристаллического продукта, т. пл. 168-170°C.

По методике, описанной в примере 384, но с использованием соответствующего ароилхлорида, получены следующие соединения.

Пример 385. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-хлорбензамид.

Пример 386. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2,5-дихлорбензамид.

Пример 387. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-хлор-4-метилбензамид.

Пример 388. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метил-4-хлорбензамид.

Пример 389. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2,4-диметилбензамид.

Пример 390. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2,3-диметилбензамид.

Пример 391. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метоксибензамид.

Пример 392. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-трифторметоксибензамид.

Пример 393. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2,4-диметоксибензамид.

Пример 394. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метокси-4-хлорбензамид.

Пример 395. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метилтиобензамид.

Пример 396. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метил-3-тиофенкарбоксамид.

Пример 397. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-

илкарбонил)фенил]-N-метил-3-метил-2-тиофенкарбоксамид.

Пример 398. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метил-3-фуранкарбоксамид.

Пример 399. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метилбензацетамид.

Пример 400. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-хлорбензацетамид.

Пример 401. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метоксибензацетамид.

Пример 402. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метилбензацетамид.

Пример 403. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-2-метил-3-тиофеннацетамид.

Пример 404. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метилциклогексанкарбоксамид.

Пример 405. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метилциклогексилацетамид.

Пример 406. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-N-метил-3-циклогексанкарбоксамид.

Пример 407. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2,3-дихлорбензацетамид.

Смесь 0.40 г
10,11-дигидро-10-(3-метил-4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин, 0.40 г
2,4-дихлорбензоилхлорида и 0.75 г

диизопропилэтиламина в 50 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь промывают водой, сушат сульфатом магния и раствор пропускают через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют и добавляют гексан до образования кристаллов. После перекристаллизации из гексана получают 0.52 г кристаллического продукта, т.пл. 213-215°C.

Пример 408.
1-(2-Нитрофенил)-1Н-пирроло-2-карбальдегид

Образец 4.7 г гидрида натрия (60% в масле) промывают гексаном (в атмосфере аргона). К промытому гидриду натрия добавляют 200 мл сухого

Н,N-диметилформамида и смесь охлаждают до 0°C. К смеси небольшими порциями добавляют 10.11 г пирроло-2-карбальдегида. Смесь перемешивают в течение 10 мин и по каплям добавляют 1-фтор-2-нитробензола.

После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре 16 ч и затем концентрируют (65°C) при высоком вакууме. К полученному остатку добавляют 400 мл метиленхлорида и смесь промывают по 150 мл воды и рассола, сушат сульфатом натрия.

Растворитель упаривают в вакууме и получают твердый продукт желтого цвета.

Кристаллизация из смеси этилацетат-гексан (9:1) приводит к 17.0 г светло-желтого кристаллического продукта, т.пл. 119-122°C.

Пример 409.

4,10-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин.

К охлажденной льдом смеси 2.1 г пиррол-2-карбоновой кислоты и 3.2 г метилового эфира

3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты в 40 мл сухого метилхлорида добавляют 4 г N,N-дициклогексилкарбодиимида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и фильтруют. Осадок на фильтре промывают метилхлоридом и затем дважды экстрагируют 60 мл ацетона. Ацетоновый экстракт концентрируют досуха, получают 0.8 г твердого продукта, т.пл. 214-218°C. К суспензии полученного соединения (1.19 г) в 20 мл сухого тетрагидрофурана добавляют 0.2 г гидрида натрия (60% в масле). После начала выделения водорода смесь перемешивают и кипятят в течение 5 ч, охлаждают и выливают в смесь вода-лед. Осадок отфильтровывают и твердый остаток растирают с петролейным эфиром (т. кип. 30-60°C). Получают 0.75 г 4,10-дигидро-4,10-диоксо-5Н-пирроло-[1,2-а]тиено[3,2-е] [1,4] diaзепина в виде твердого вещества, т.пл. 280-290°C. Полученное соединение (0.362 г) добавляют в охлажденный льдом 1 М раствор диборана в тетрагидрофуране. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 65 ч. Раствор концентрируют досуха и к остатку добавляют смесь воды и льда. Смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой, перемешивают и затем подщелачивают с помощью твердого NaHCO₃. Смесь фильтруют, получают 0.223 г твердой пены, т.пл. 80-85°C.

Пример 410.

10,11-Дигидро-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]бензодиазепина.

Смесь 2.2 г 2-цианоанилина, 2.0 г метилбромацетата и 1.3 г карбоната калия в 12 мл сухого N,N-диметилформамида выдерживают при 150-155°C в течение 40 мин. Холодную смесь выливают в воду со льдом и смесь фильтруют. Получают 2 г метил-[N-(2-цианофенил)-амино]ацетата в виде желтого твердого продукта, т. пл. 70-78 °C. Полученное соединение (2.0 г) добавляют к раствору 0.5 г метоксида натрия в 50 мл метанола. Смесь встряхивают в атмосфере водорода с катализатором Ni-Ренея в течение 1 ч. Смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают. К полученному остатку добавляют воду и смесь фильтруют. Получают 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин-3-он в виде желтого твердого вещества, т.пл. 167-170°C.

Смесь полученного соединения (1.6 г) и 0.84 г пентасульфида фосфора в 10 мл сухого пиридина (высушен КОН) и выдерживают при перемешивании и при 80-85°C в течение 30 мин. После фильтрования получают 1.0 г 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-1,4-бензодиазепин-3-ти она в виде желтого твердого вещества, т.пл. 150-153°C.

Полученное соединение (0.5 г) и 0.5 г N-формилгидразина в 6 мл. н.-бутанола кипятят в течение 16 ч и затем растворитель

упаривают. Смолистый осадок растирают с холодной водой и смесь фильтруют. Полученный твердый продукт растирают с ацетоном и получают 0.19 г желтого твердого вещества, т.пл. 232-237°C.

Пример 411.

4,5-Дигидро-6Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин.

Смесь

2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-ти она (0.8 г) и 0.80 г N-формилгидразина в 8 мл н.-бутанола перемешивают и кипятят в течение 18 ч, а затем в вакууме упаривают растворитель. К полученному твердому остатку добавляют ледяную воду и смесь фильтруют. Получают 0.312 г серого твердого вещества, т.пл. 162-165°C.

Пример 412.

4,5-Дигидро-6Н-имидазо[1,2-а][1,5]бензодиазепин.

Смесь 30 г акриловой кислоты и 33 г о-фенилендиамина нагревают на паровой бане в течение 1.5 ч и охлажденную черную смесь растирают со смесью лед-вода. Водную фазу декантируют и к остатку добавляют лед и водный раствор гидроксида аммония. Полученную смесь экстрагируют метилхлоридом и экстракт концентрируют досуха. Остаток растирают с четыреххлористым углеродом и фильтруют. Маслянистый продукт растирают с небольшим количеством этанола, получают 9.7 г твердого вещества. При растирании последнего с этилацетатом получают 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-он а, т.пл. 75-107°C.

Смесь полученного соединения (11.3 г) и 5.9 г пентасульфида фосфора в 70 мл сухого пиридина выдерживают при перемешивании и приблизительно при 80°C в течение 20 мин. Смесь выливают в воду и перемешивают в течение 3 мин. После фильтрования выделяют 8.6 г 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-ти она в виде твердого вещества, т.пл. 154-157 °C.

Смесь полученного соединения (0.70 г), 1.0 г диметилацетата аминоацетальдегида и 15 мг моногидрата 4-метилбензолсульфокислоты в 6 мл сухого н.-бутанола кипятят в течение 4 ч и растворитель упаривают в вакууме. Остаток кипятят с 10 мл 3 н. раствора соляной кислоты в течение 55 мин. К холодной смеси добавляют лед и смесь подщелачивают с помощью твердого NaHCO₃. Смесь экстрагируют метилхлоридом и экстракт сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают, получают оранжевый сироп, который при стоянии затвердевает. Маслянистый твердый продукт растирают с ацетоном, получают светло-желтое твердое вещество (0.185 г), т.пл. 119-122°C.

Пример 413. Этиловый эфир 1-(2-нитрофенил)-2-пирролуксусной кислоты.

К смеси 1.88 г 1-(2-нитрофенил)пиррола, 4.80 г этилоацетата и 2.22 г FeSO₄ • 7H₂O в 40 мл диметилсульфоксида при перемешивании по каплям добавляют 10 мл 30%-ной перекиси водорода, поддерживая температуру реакционной смеси около комнатной температуры. Смесь перемешивают при комнатной температуре один день. Затем к смеси добавляют еще 2.4 г

этилоацетата, 1.1 г FeSO₄ • 7H₂O и 5 мл 30%-ной перекиси водорода и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре один день. Смесь разбавляют водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический экстракт промывают водой, рассолом и сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают и остаток (2.12 г) хроматографируют на силикагеле, элюент этилацетат-гексан (1:4). Выделяют 0.30 г продукта в виде коричневой смолы.

Пример 414.

6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]дiazепин-6-он.

К раствору 0.8 ммоль этилового эфира 1-(2-нитрофенил)-2-пирролуksусной кислоты в 3 мл этанола добавляют дигидрат хлорида олова (SnCl₂ • 2H₂O) в 2 мл концентрированной соляной кислоты (охлаждение водяной баней). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и охлаждают баней со льдом. К смеси медленно добавляют насыщенный раствор карбоната натрия. Образующийся твердый осадок отфильтровывают и промывают водой, а затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат сульфатом натрия и растворитель упаривают, получают 0.16 г твердого продукта, который растирают с эфиром, выделяют 0.11 г продукта в виде почти белого твердого вещества.

Пример 415.

6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин.

К раствору 0.070 г 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин-6-она в 2 мл тетрагидрофурана добавляют 0.45 мл 2.0 М раствора дибор-диметилсульфида в тетрагидрофуране. Смесь кипятят в течение 3 ч, выливают в воду и подщелачивают с помощью 2 н. раствора NaOH. Тетрагидрофуран упаривают в вакууме и полученный остаток водной смеси экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают рассолом, сушат сульфатом натрия и растворитель упаривают. Получают 0.065 г бесцветного масла; по данным тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент этилацетат-гексан, 1:2) продукт представляет собой индивидуальное соединение (R_f = 0; 81).

Пример 416.

10,11-Дигидро-10-(2-хлор-4-аминобензоил)-5Н-пирроло[1,2-с]-[1,4]бензодиазепин.

Смесь 5.0 г 10,11-дигидро-10-(2-хлор-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-с]-[1,4] бензодиазепина, 15 г хлорида олова и 170 мл этанола выдерживают при 70-80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают (ледяная баня) и подщелачивают 1 М раствором NaHCO₃ (350 мл) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь доводят до pH 5 уксусной кислотой и экстрагируют 500 мл и 300 мл этилацетата. Объединенный экстракт промывают 250 мл рассола и сушат сульфатом натрия. Раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрующий слой промывают этилацетатом. Фильтра концентрируют и полученный остаток растворяют в 200 мл горячей смеси хлороформ-метанол (1:) и раствор фильтруют через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме, получают 4.36

г (после сушки в вакууме при 60°C в течение ночи) продукта в виде белого твердого вещества. Образец перекристаллизовывают из смеси хлороформ-метанол, выделяют белый кристаллический продукт, т.пл. 210-212 °C.

Пример 417.

4-[(5-Фтор-2-метилбензоил)амино]бензойная кислота.

Смесь 0.60 г

10 этил-4-[(5-фтор-2-метилбензоил)амино]бензоната, 0.60 мл 10 н. раствора NaOH, 25 мл воды и 50 мл абсолютного этилового спирта нагревают на паровой бане в течение 1 ч, охлаждают и подкисляют уксусной кислотой. Полученный твердый осадок отфильтровывают и сушат в вакууме при 60-80°C, получают 0.47 г требуемого продукта в виде твердого вещества, т.пл. 272-275°C.

По методике примера 417 получены соединения примеров 418 -428 (см. в конце текста).

Пример 429.

4-[(2,4-Дихлорбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота.

К смеси 5.19 г 2-хлор-4-аминобензойной кислоты в 150 мл метилхлорида при перемешивании добавляют 7.86 г N,N-диизопропилэтиламина и 12.67 г 2,4-дихлорбензоилхлорида и перемешивание продолжают в течение 18 ч. Добавляют воду и органический слой сушат сульфатом натрия, а затем концентрируют в вакууме. Получают 13.68 г требуемого продукта, т.пл. 171-175°C.

По методике примера 429 получены соединения примеров 430 - 442 (см. в конце текста).

Пример 443.

Этиловый эфир

35 10,1-дигидро-10-(2-хлор-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с]-[1,4] бензодиазепин-3-карбоновой кислоты.

К 25 мл абсолютного этанола добавляют 0,12 г металлического натрия и при перемешивании добавляют 0.68 г 10,11-дигидро-10-(2-хлор-4-нитробензоил)-[3-(трихлорацетил)]-5Н-пирроло-[2,1-с]-[1,4]-бензодиазепина. Перемешивание продолжают в течение 18 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме, получают остаток, который распределяют между метилхлоридом и водой. Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия и фильтрат нагревают на паровой бане с одновременным добавлением гексана. Получают 0.45 г желаемого соединения в виде твердого вещества, т.пл. 165 - 166°C.

По методике примера 443 получают соединения примеров 444 - 447 (см. в конце текста).

Пример 448.

55 10,11-Дигидро-10-(3-метил-4-нитробензоил)-[3-трихлорацетил]-5Н-пирроло[2,1-с]-[1,4]бензодиазепин.

К раствору 3.47 г

60 10,11-дигидро-10-(3-метил-4-нитробензоил)-5Н-пирроло-[2,1-с]-[1,4]бензодиазепина в 50 мл метилхлорида при перемешивании добавляют 3.40 г трихлоруксусного ангидрида и смесь перемешивают в течение 18 ч. Затем добавляют воду, органический слой отделяют, промывают насыщенным

раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия и пропускают через тонкий слой водного силиката магния. К фильтрату при кипении добавляют гексан, получают желаемое соединение в виде твердого вещества. Масс-спектр (хим. ионизация): 491 (МН⁺).

По методике примера 448 получены соединения примеров 449 - 450 (см. в конце текста).

Пример 451.

10,11-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-[3-трифторацетил]-5Н-пирроло [2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-пирроло - [2,1-с][1,4] бензодиазепина с 10 мл метиленхлорида охлаждают ледяной баней и добавляют 2.0 г трифторуксусного ангидрида. Баню убирают и полученную смесь перемешивают в течение 18 ч, добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и отделяют органический слой, который сушат сульфатом натрия и затем пропускают через водный силикат магния. К кипящему фильтрату добавляют гексан, получают 0.4 г желаемого продукта, т.пл. 169 - 170°C.

По методике примера 451 получены соединения примеров 452 - 454 (см. в конце текста).

Пример 455.

10,11-Дигидро-10-(3-метокси-4-нитробензоил)-5Н- пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 5.0 г 3-метокси-4-нитробензойной кислоты и 5.0 г тионилхлорида нагревают в атмосфере аргона в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, получают 2.85 г 3-метокси-4- нитробензоилхлорида, который растворяют в 50 мл метиленхлорида. К полученному раствору добавляют при перемешивании 1.84 г 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Реакционную массу перемешивают в атмосфере аргона в течение 18 ч и разбавляют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат сульфатом натрия и пропускают через тонкий слой водного силиката натрия. К фильтрату при кипении добавляют гексан и после охлаждения получают 3.39 г желаемого продукта в виде твердого вещества, т.пл. 191 - 192°C.

По методике примера 455 получены соединения примеров 456 - 459 (см. в конце текста).

Пример

460. 10,11-Дигидро-10-(4-амино-3-метоксибензоил)-5Н- пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 3.24 г 10,11-дигидро-10-(4-нитро-3-метоксибензоил)-5Н-пирроло[2,1-с] [1,4]бензодиазепина, 0.35 г 10%-ного Pd/C и 0.60 г безводного гидразина в 100 мл абсолютного этанола нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Горячую реакционную массу фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают в вакууме. Полученный остаток распределяют между метиленхлоридом и водой. Органический слой сушат сульфатом натрия и пропускают через слой водного силиката магния. К фильтрату при нагревании на паровой бане добавляют гексан, получают 2 г кристаллического продукта, т.пл. 184 - 185°C.

По методике примера 460 получают

соединения примеров 461 - 464 (см. в конце текста).

Пример 465.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10-(11Н)-илкарбонил)фенил]-5-фтор-2-метилбенз амид.

К раствору 500 мг 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло [2,1-с] [1,4] бензодиазепина в 3 мл метиленхлорида при 0°C и в атмосфере аргона добавляют 346 мкл триэтиламина, а затем добавляют 340 мг 2-метил-5-фторбензоилхлорида в 2 мл метиленхлорида. Убирают охлаждающую баню и перемешивание продолжают в течение 18 ч. После охлаждения до 0 °C добавляют еще 342 мг 2-метил-5-фторбензоилхлорида в 2 мл метиленхлорида. Убирают баню и перемешивают реакционную массу в течение 18 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме, полученный остаток растворяют в 50 мл метиленхлорида и промывают 20 мл воды, 20 мл 2 н. раствора лимонной кислоты, 20 мл 1 М раствора бикарбоната натрия и 20 мл рассола. Органический слой сушат сульфатом натрия и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме и полученный остаток кристаллизуют смесью этилацетат-гексан, получают 295 г желаемого продукта в виде белого твердого вещества, т.пл. 170 - 180°C.

По методике примера 465 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида получают соединения примеров 466 - 480, 267, 274 (см. в конце текста).

Пример 481.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-3-фтор-2-метилбензамид.

К раствору 1,50 г 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина в 25 мл метиленхлорида добавляют 1,23 г N,N-диизопропилэтиламина. Смесь охлаждают ледяной баней и добавляют раствор 3,08 г [4-[(2-метил-5-фторбензоил)амино]-2-хлорбензоилхлорида в 50 мл метиленхлорида. Гомогенную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляют воду, органический слой отделяют и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия и дважды пропускают через слой водного силиката магния. Метиленхлорид упаривают в вакууме и получают 3,81 г стеклообразного продукта. Образец кристаллизуют этилацетатом. Получают кристаллический продукт, т. пл. 200-205°C.

Пример 482. N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с] [1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид.

К раствору 1,84 г 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина в 25 мл метиленхлорида добавляют 1,30 г N,N-диизопропилэтиламина. Смесь охлаждают ледяной баней и добавляют раствор 3,45 [4-[(2-метил-5-фторбензоил)амино]-2-хлорбензоилхлорида в 50 мл метиленхлорида. Гомогенную реакционную массу, полученную

через 5 мин, перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляют воду, органический слой отделяют и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия и пропускают через слой водного силиката магния. Метиленхлорид упаривают в вакууме и получают 4,60 г стеклообразного продукта. Образец кристаллизуют этилацетатом, получают кристаллический продукт, т. пл. 191-195°C.

Пример 483. 4-(5Н-Пирроло[2,1-с] [1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензойная кислота.

Раствор 0,92 г
10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и 1,19 г
монометилтерефталойлхлорида в 20 мл пиридина кипятят в течение 2 часов. Смесь охлаждают и добавляют 1 н. соляную кислоту до получения рН 5. Смесь фильтруют и промывают водой осадок, получают 1,53 г твердого продукта. После перекристаллизации из смеси метиленхлорид-гексан получают кристаллический продукт, т. пл. 186-188°C - метиловый эфир 4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензойной кислоты.

Смесь 1,83 г полученного эфира, 8 мл 2 н. раствора NaOH и 14 мл метанола кипятят в течение 0,5 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток концентрируют эфиром и водный слой подкисляют 2 н. лимонной кислотой. Смесь фильтруют и твердый остаток промывают водой и сушат (в вакууме при 60°C). Получают 1,61 г кристаллического продукта, т. пл. 210-214°C.

Пример 484.

N-(2-Метилфенил)-4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензамид

Смесь 0,332 г
4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензойной кислоты, 0,111 г триэтиламина, 0,107 г о-толуидина и 0,15 мл диэтилфосфорилцианида в 20 мл метиленхлорида нагревают на паровой бане в течение ночи. Смесь промывают водой, 1М раствором бикарбоната натрия, 1н. соляной кислотой, рассолом и сушат сульфатом натрия. Раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают досуха. Остаток кристаллизуют из смеси метиленхлорид-гексан, получают 0,23 г белых кристаллов, т. пл. 228-231°C.

Пример 485.

N-(2,5-Диметилфенил)-4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензамид

Смесь 0,332 г
4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензойной кислоты, 0,222 г триэтиламина, 0,157 г 2,5-диметиланилина и 0,15 мл диэтилфосфорилцианида в 20 мл метиленхлорида нагревают на паровой бане в течение 3 ч. Смесь промывают водой, 1М раствором бикарбоната натрия, 1 н. соляной кислотой, рассолом и сушат сульфатом натрия. Раствор фильтруют через тонкий слой водного силиката магния и осадок на фильтре промывают метиленхлоридом. Фильтрат концентрируют досуха. Остаток кристаллизуют из смеси

метиленхлорид-гексан, получают 0,11 г белых кристаллов, т. пл. 239-240°C.

Пример 486.

N-[4-[(4,5-Дигидро-6Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]

бензодиазепин-6-ил)карбонил)фенил]-2-метилбензоат.

Смесь 0,246 г
[4-(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида, 0,14 г 4,5-дигидро-6Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а] [1,5]бензодиазепина и 2 мл пиридина нагревают на паровой бане в течение 4,5 ч и выдерживают (на масляной бане) при 110°C в течение ночи. Смесь нейтрализуют 1 н. раствором соляной кислоты и фильтруют. Твердый продукт промывают метиленхлоридом и фильтрат упаривают в вакууме. Получают 0,151 г продукта. Масс-спектр (FAB): 424,2 (М + Н).

Пример 487.

N-[4-(Пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-ил)карбонил)фенил]-2,3-дихлорбензамид.

В соответствии с методикой Примера 157 0,47 г 4,5-дигидро-5-(4-аминобензоил)пирроло[1,2-а] хиноксалина, 346 мкл триэтиламина и 5 мл метиленхлорида охлаждают ледяной баней и добавляют 0,415 г 2,3-дихлорбензоилхлорида в 2 мл метиленхлорида. После перемешивания в течение ночи к реакционной массе добавляют еще 346 мкл триэтиламина и 0,415 г 2,3-дихлорбензоилхлорида. Смесь перемешивают в течение 2 ч, разбавляют 50 мл метиленхлорида и раствор промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1М водным раствором бикарбоната натрия и рассолом (по 20 мл каждого). Органический слой сушат сульфатом натрия и фильтруют через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют досуха. Полученный остаток хроматографируют на тонком слое силикагеля, элюент этилацетат-гексан (1:1), получают 0,100 г белого твердого соединения, т. пл. 230-240°C.

Пример 488.

10-[4-[(2-Хлорфенил)сульфонил]амино]бензоил]-10,11-

дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.
К раствору 0,418 г
2-хлорбензолсульфонилхлорида в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и 346 мкл триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и разбавляют 50 мл метиленхлорида. Смесь промывают водой, 2 н. раствором лимонной кислоты, 1М водным раствором бикарбоната натрия и рассолом (по 20 мл каждого). Органический слой сушат сульфатом натрия и фильтруют через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют досуха. Полученный остаток хроматографируют на тонком слое силикагеля (4 пластины), элюент этилацетат-гексан (1:1), получают твердый продукт. Кристаллизация из этилацетата приводит к 0,165 г белого кристаллического продукта, т. пл. 206-210°C.

Пример 489.

Метиловый эфир 4-(5Н-пирроло[2,1-с] [1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)бензойной кислоты.

К холодному раствору 0,50 г

10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)
(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина и 346
мкл триэтиламина в 5 мл метиленхлорида
добавляют 0,394 г
монометилтерефталатхлорида. Смесь
перемешивают в течение ночи в атмосфере
аргона и разбавляют 50 мл метиленхлорида.
Смесь промывают водой, 2 н. раствором
лимонной кислоты, 1М водным раствором
бикарбоната натрия и рассолом (по 20 мл
каждого). Органический слой сушат
сульфатом натрия и фильтруют через тонкий
слой водного силиката магния, а остаток на
фильтрате промывают метиленхлоридом.
Фильтрат концентрируют досуха. Полученный
остаток кристаллизуют этилацетатом,
получают 0,50 г белого кристаллического
продукта, т. пл. 224-228°C.

Пример 490.

N-[(Диметиламино)метил]-N-(5Н-пирроло[2,1-с]
[1,4]
бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,
4-дихлорбензамид.

К суспензии 0,072 г гидрида натрия (60% в
масле) в 10 мл тетрагидрофурана в
атмосфере аргона добавляют 0,71 г N-[4-(5Н-
пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илк
арбонил)фенил]-2,4- дихлорбензамида и
полученную смесь перемешивают при
комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к
смеси добавляют
N,N-диметилметиленаммониййодид и смесь
перемешивают еще 20 ч. Реакционную массу
разбавляют диэтиловым эфиром (30 мл),
фильтруют и фильтрат концентрируют в
вакууме. Остаток растирают с гексаном и
получают 0,76 г белого твердого продукта, т.
пл. 126-128 °С.

Пример 491.

10-[4-[(Дифенилфосфинил)амино]бензоил]-10,
11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазеп
ин.

Смесь 0,10 г
10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирро
ло [2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0,06 г
триэтиламина и 0,12 г
дифенилфосфинилхлорида в 2 мл
метиленхлорида перемешивают при
комнатной температуре в течение 2 ч и затем
добавляют 1 н. раствор гидроксида натрия.
Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракт
промывают рассолом и сушат сульфатом
натрия. Растворитель упаривают и остаток
растирают в смеси эфир-гексан, получают
0,16 г твердого продукта белого цвета.

Пример 492.

10-[4-[(Дифеноксифосфинил)амино]
бензоил]-10,11-
дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.
К раствору 0,10 г
10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-
пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0,06 г
триэтиламина в 2 мл метиленхлорида
добавляют 0,14 г
дифеноксифосфинилхлорида и полученную
смесь перемешивают при комнатной
температуре в течение 2 ч и затем добавляют
1 н. раствор гидроксида натрия. Смесь
экстрагируют этилацетатом и экстракт
промывают рассолом и сушат сульфатом
натрия. Растворитель упаривают и остаток
растирают в смеси эфир-гексан, получают
0,20 г твердого продукта белого цвета.

Пример 493.

10-[4-[[2,5-(Дихлорфенил)сульфонил] амино]

бензоил]-10,11-
дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.
Смесь 0,10 г

10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-
пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0,05 г
триэтиламина и 0,083 г
дихлорбензолсульфонилхлорида в 2 мл
метиленхлорида перемешивают при
комнатной температуре в течение 1 ч и затем
добавляют 4 мг

4-(N,N-диметиламино)пиридина. После
перемешивания еще в течение одного часа
добавляют 93 мг
дихлорбензолсульфонилхлорида и 50 мг
триэтиламина. Смесь перемешивают при
комнатной температуре 2 дня и затем

добавляют 1 н. раствор NaOH. Смесь
экстрагируют этилацетатом и экстракт
промывают 50%-ным раствором хлорида
аммония, рассолом и сушат сульфатом
натрия. Растворитель упаривают, получают
0,30 г твердого продукта. Этот продукт
растворяют в смеси 5 мл тетрагидрофурана,
1 мл метанола, 1 мл 1 н. раствора NaOH и
полученную смесь перемешивают в течение
18 ч при комнатной температуре.
Органический растворитель упаривают и
смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт
промывают бикарбонатом натрия, рассолом и
сушат сульфатом натрия. Полученный после
упаривания растворителя остаток (0,16 г)
растирают с эфиром, выделяют 0,14 г желтого
твердого продукта.

Пример 494.

10-[4[[Фенилметил)сульфонил]
амино]бензоил]-10,11-
дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.
К раствору 0,10 г

10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирро
ло[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 0,06 г
триэтиламина в 2 мл метиленхлорида
добавляют 0,10 г о-толуолсульфонилхлорида
и полученную смесь перемешивают при
комнатной температуре в течение 2 ч и затем
добавляют 1 н. раствор гидроксида натрия.

Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракт
промывают рассолом и сушат сульфатом
натрия. Растворитель упаривают и остаток
(0,20 г) хроматографируют на силикагеле,
элюент этилацетат-гексан, (3:2). Получают
0,080 г белого твердого продукта и 0,08 г

10-[4-[[бис(фенил-метил)сульфонил]амино]бе
нзоил-10,11-дигидро-5Н- пирроло[2,1-с]
[1,4]бензодиазепина в виде белого твердого
вещества. Последнее соединение растворяют
в метаноле, добавляют 2 н. раствор NaOH и
нагревают на паровой бане, растворитель
упаривают и щелочной водный остаток
экстрагируют этилацетатом. Выделяют
дополнительное количество продукта.

Пример 495. Этиловый эфир

4-[(2-метилбензоил)амино] -3-хлорбензойной
кислоты.

Смесь 8,26 г этилового эфира
4-аминобензойной кислоты, 8,26 г
N-хлорсукцинимид в 50 мл метиленхлорида
кипятят в течение ночи. Смесь промывают
насыщенным раствором NaHCO₃ и сушат
сульфатом натрия. Раствор пропускают через
тонкий слой водного силиката магния и
осадок на фильтре промывают
метиленхлоридом. Фильтрат концентрируют и
добавляют гексан. При охлаждении получают
7,38 г этилового эфира
3-хлор-4-аминобензойной кислоты, т.пл. 82 -

83°C.

К последнему соединению (3.66 г) и 3.0 г диизопропилэтиламина в 50 мл метилхлорида добавляют 3.55 г 2-метилбензоилхлорида в 10 мл метилхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, промывают водой, NaHCO₃ и сушат сульфатом магния. Раствор пропускают через тонкий слой водного силиката магния и осадок на фильтре промывают метилхлоридом. Фильтрат концентрируют и разбавляют гексаном. После охлаждения получают 4.71 г кристаллического продукта, 129 - 130°C.

По методике примера 495 получают соединения примеров 496 - 516 (см. в конце текста).

Пример 517.

N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10H)-илкарбонил)фенил]-3-фтор-2-метилбензамид.

Раствор 2.87 г 3-фтор-2-метиленбензойной кислоты в 25 мл тионилхлорида кипятят в течение 1.75 ч и избыток тионилхлорида удаляют в вакууме. К остатку добавляют толуол и упаривают в вакууме (повторяют несколько раз), получают 3-фтор-2-метилбензоилхлорид.

К раствору 0.25 г 5,10-дигидро-5-(4-аминобензоил)-4H-пиразоло [5,1-с] [1,4] бензодиазепина и 0.0914 г триэтиламина в 6 мл метилхлорида в атмосфере аргона добавляют раствор 0.156 г 3-фтор-2-метилбензоилхлорида в 1.5 мл метилхлорида. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и промывают водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой обрабатывают активированным углем и фильтруют через сульфат магния. Фильтрат упаривают, добавляют этилацетат и растворитель упаривают. Получают 0.38 г белого кристаллического продукта, т.пл. 245 - 250°C. Масс-спектр: 441.1720 (M+H).

Пример 518.

N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10H)-илкарбонил)фенил]-3-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид.

Смесь 0.185 г 5,10-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепина, 0.391 г 4-[(5-фтор-2-метилбензоил)амино]-2-хлорбензоилхлорида и 0.158 г диизопропилэтиламина в 10 мл метилхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывают водой, 1 н. соляной кислотой, водой, 1 М раствором бикарбоната натрия, рассолом и сушат сульфатом натрия. Раствор пропускают через тонкий слой водного силиката магния и осадок на фильтре промывают метилхлоридом. Фильтрат снова пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат концентрируют и твердый остаток кристаллизуют этилацетатом, получают кристаллический продукт, т.пл. 137-140°C.

Пример 519.

N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10H)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-метилбензамид.

По методике примера 518 смесь 0.185 г 5,10-дигидро-4H-пиразоло [5,1-с] [1,4]бензодиазепина, 0.369 г

4-[(2-метилбензоил)амино]-2-хлорбензоилхлорида и 0.158 г диизопропилэтиламина в 10 мл метилхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Получают кристаллический продукт (из этилацетата), т.пл. 241-244°C.

Пример 520. N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10H)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2,4-дихлорбензамид.

По методике примера 518 смесь 0.185 г 5,10-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с] [1,4] бензодиазепина, 0.472 г 4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-2-хлорбензоилхлорида и 0.158 г диизопропилэтиламина в 10 мл метилхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Получают кристаллический продукт (0.27 г), в виде светло-желтой стеклообразной массы.

Элементный анализ: Вычислено: C 58.7; H 3.4; N 11.0; Cl 20.8;

Найдено: C 57.3; H 3.3; N 9.5; Cl 21.3;

Пример 521.

5,10-Дигидро-5-(4-нитро-2-хлорбензоил)-4H-пиразоло[5,1-с] [1,4] бензодиазепин.

К раствору 1.85 г 5,10-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4] бензодиазепина и 1.60 г диизопропилэтиламина в 50 мл метилхлорида при охлаждении ледяной баней по каплям добавляют раствор 2.64 г 4-нитро-2-хлорбензоилхлорида в 25 мл метилхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и выливают в воду. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и сушат сульфатом магния. Раствор пропускают через тонкий слой водного силиката магния и фильтрат упаривают. Остаток кристаллизуют смесью метилхлорид-гексан, получают 3.0 г кристаллического продукта, т.пл. 197 - 199°C.

Пример 522.

5,10-Дигидро-5-(4-амино-2-хлорбензоил)-4H-пиразоло[5,1-с] [1,4]бензодиазепин.

Смесь 0.553 г 5,10-дигидро-5-(4-амино-2-хлорбензоил)-4H-пиразоло[5,1-с] [1,4] бензодиазепина, 1.70 г дигидрата хлорида олова в 20 мл этанола нагревают при 70-80°C при 1 ч. Смесь охлаждают, подщелачивают 1 М раствором NaHCO₃ и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч. Смесь доводят до pH 5 с помощью уксусной кислоты и экстрагируют (несколько раз) этилацетатом. Объединенные экстракты сушат сульфатом натрия, фильтрат упаривают и остаток растворяют в метилхлориде и полученный раствор пропускают через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме, получают 0.40 г стеклообразной массы, т.пл. 98-117°C.

Элементный анализ: Вычислено: C 62.9; H 4.7; N 16.3; Cl 11.6;

Найдено: C 62.4; H 4.3; N 15.6; Cl 11.7;

В соответствии с методикой примера 465 получены соединения примеров 523 - 529 (см. в конце текста).

Пример 530. N-[4-(5H-Пирроло [2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-метилбензамид.

К смеси 1,38 г 5,10-дигидро-5H-пирроло

[2,1-с][1,4] бензодиазепина, 1,11 г N,N-диизопропилэтиламина в 50 мл метиленхлорида добавляют 2,61 г 4-[(2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензоилхлорида в 25 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем промывают водой и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушат сульфатом натрия и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают, получают стеклообразанный продукт (3,62 г). Образец в 1,8 г этого продукта кристаллизуют этилацетатом, получают 1,4 г кристаллического продукта, т. пл. 176-178°C.

В соответствии с методикой примера 530 получены соединения примеров 531 - 579 (см. в конце текста).

Пример 580.

2,4-Дихлор-N-[4-[(3-формил-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-ил)карбонил]фенил]бензамид.
К раствору 0,48 г 2,4-дихлор-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил)карбонил]фенил]бензамида в 2 мл N,N-диметилформамида при 0°C медленно добавляют 0,3 мл POCl₃. Реакционную массу перемешивают при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Конечную смесь гасят льдом и подщелачивают с помощью 1 н. раствора NaOH до pH 12. Полученный осадок собирают, промывают водой и сушат в вакууме. Получают 0,55 г твердого продукта. После дополнительной промывки смесью эфир-изопропанол, 1:1, получают 0,5 г белого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация) - вычислено: 503.0774; найдено: 503.- 789.

Пример 581.

2,4-Дихлор-N-[4-[[[3-гидроксиметил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил)карбонил]фенил]бензамид.

К суспензии 0,3 г NaBH₄ в 1 мл тетрагидрофурана добавляют 0,42 г 2,4-дихлор-N-[4-[(3-формил-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-ил) карбонил] фенил] бензамида и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и затем гасят водой. Тетрагидрофуран упаривают в вакууме и водный остаток обрабатывают 5 мл 1 н. раствора NaOH и экстрагируют 50 мл этилацетата. Органический экстракт промывают рассолом, сушат сульфатом натрия и упаривают. Получают 0,47 г пены. С помощью препаративной тонкослойной хроматографии при элюировании смесью этилацетат-гексан, 2:1, получают 0,24 г твердого белого продукта. Масс-сектр (FAB): 488 MH⁺-ОН).

Пример 582.

2,4-Дихлор-N-[4-[[[3-(1Н-имидазол-1-илметил))-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-ил)карбонил]фенил]бензамид

К суспензии 0,28 г хлоргидрата N,N-диметилглицина в 5 мл тетрагидрофурана добавляют 0,21 г триэтиламина и 0,35 г карбонилдимимидозола. Полученную смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 30 мин и затем кипятят 18 ч. Тетрагидрофуран упаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате и промывают водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Полученный остаток промывают смесью эфир-гексан (1:1), получают 0,17 г белого твердого вещества. Масс-спектр (FAB):556 (M+H).

Пример 583. α-Хлор-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил] бензацетамид.

К раствору 0,61 г

10,11-дигидро-1-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина в 8 мл метиленхлорида добавляют 0,30 г триэтиламина, а затем 0,47 г ±2-хлор-2-фенилацетилхлорида в 2 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем разбавляют 10 мл 50%-ного раствора NaHCO₃. Метиленхлорид упаривают и остаток экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, а затем сушат сульфатом натрия и фильтруют через тонкий слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают и полученный остаток перемешивают со смесью эфир-гексан, получают 0,98 г розового твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 456 (M+H).

Пример

584 α-[[2-(Диметиламино)этил]тио]-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]бензацетамид

Смесь 0,14

г α-хлор-N-[4-[(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н) илкарбонил]фенил]бензацетамида, 0,47 г хлоргидрата 2-диметиламиноэтантола в 2 мл метилового спирта, 0,30 г триэтиламина и 3 мл

1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-1(1Н)-пиримидинона выдерживают при 60°C в течение 48 ч. Метилловый спирт упаривают и остаток разбавляют водой. Полученную суспензию фильтруют и остаток промывают водой. Твердый остаток растворяют в этилацетате и промывают насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом и сушат сульфатом натрия. Смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме, получают остаток, который перемешивают со смесью этилацетат-гексан. Получают 0,15 г бежевого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 525 (M+H).

Пример 585. α-

-[N-(Ацетамидо)амино]-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]бензацетамид.

Смесь 0,14

г α-хлор-N-[4-[(5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепин-10(11Н)илкарбонил]фенил] бензацетамида, 0,17 г хлоргидрата глицинамида, 0,15 г триэтиламина и 3 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-1(1Н)-пиримидинона выдерживают при 75°C в течение 2 дней. Метилловый спирт упаривают и остаток разбавляют водой. Полученную суспензию фильтруют и осадок промывают водой, а

затем растворяют в этилацетате и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, рассолом и сушат сульфатом натрия. Смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Получают остаток, который перемешивают со смесью эфир-гексан, получают 0.13 г желтовато-коричневого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 494 (M+H).

Пример

586. α -(Диметиламино)-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]бензацетамид.

Смесь α

-хлор-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)илкарбонил)фенил]бензацетамида и 1 мл метанола обрабатывают 0.5 мл диметиламина и 1 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-1(1H)-пиримидинона и перемешивают в течение 20 ч. Метиловый спирт упаривают и остаток разбавляют водой. Полученную суспензию фильтруют и осадок промывают водой, а затем растворяют в этилацетате и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, рассолом и сушат сульфатом натрия. Смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Получают остаток, который перемешивают со смесью эфир-гексан, получают 0.15 г бежевого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 465 (M+H).

Пример 587.

α -(Ацетилокси)-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]бензацетамид.

К раствору 0.30 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепина в 5 мл метиленхлорида добавляют 0.15 г триэтиламина, а затем 0.27 г хлорангидрида О-ацетилминдальной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем разбавляют 50%-ным раствором бикарбоната натрия. Метиленхлорид упаривают и полученный остаток экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом и сушат сульфатом натрия, после чего пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают, получают остаток, который перемешивают со смесью эфир-гексан, получают 0.54 г бежевого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 480 (M+H).

Пример 588. (\pm) α -

Гидрокси-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]бензацетамид.

Раствор 0.34 г α -(ацетилокси)-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]бензацетамида в 2 мл 1 н. раствора NaOH и 4 мл метилового спирта перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляют 2 мл воды и упаривают в вакууме. Водную суспензию экстрагируют 30 мл этилацетата и экстракт промывают рассолом, сушат сульфатом натрия и фильтруют через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме и полученный остаток перемешивают со смесью эфир-гексан, выделяют 0.26 г твердого вещества кремового цвета. Масс-спектр (химическая ионизация): 438 (M+H).

Пример 589.

2-Хлор-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]ацетамид.

К раствору 0.91 г

10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепина в 10 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 0.46 г триэтиламина и 36 мг диметиламинопиридина, а затем медленно добавляют 0.42 г хлорацетилхлорида в 15 мл метиленхлорида. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем разбавляют 10 мл 50%-ного раствора бикарбоната натрия и метиленхлорид упаривают в вакууме. Полученную суспензию фильтруют, осадок промывают 50%-ным раствором бикарбоната натрия, водой, этилацетатом (2 x 2 мл), эфиром (2 x 5 мл) и сушат в вакууме. Получают 1.14 г бежевого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 380 (M+H).

Пример 590.

20 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-4-морфолинацетамид.

К суспензии 0.19 г

25 2-хлор-N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]ацетамида в 1 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 0.44 г морфолина, а затем 1 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиридина она и перемешивают в течение 20 ч. Метиленхлорид упаривают, остаток разбавляют водой. Полученную суспензию фильтруют и осадок растворяют в 15 мл этилацетата и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, получают 0.23 г бесцветной смолы, которую перемешивают со смесью этилацетат-гексан. Выделяют 0.21 г белого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 431 (M+H).

Пример 591. N-[(2-Хлорфенил)метил]

40 -N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-4-морфолинацетамид.

Смесь 0.11 г N-[4-(5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-4-морфолинацетамида,

45 56 мг О-хлорбензилбромида и 0.41 г K₂CO₃ в 5 мл ацетонитрила кипятят в течение 18 ч. Добавляют еще 0.30 мг

О-хлорбензоилбромида и 0.4 ммоль гидроксида натрия и нагревают в течение 24 ч. Реакционную массу разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат сульфатом натрия и упаривают.

50 Получают 0.18 г остатка, который очищают хроматографированием на силикагеле, элюент этилацетат-метиленхлорид (1:1).

55 Выделяют 80 мг почти белого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 555 (M+H).

Пример 592. Этиловый эфир

10-[4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-3-метилбензоил]-10,11-дигидро-5H-

60 пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты.

К раствору 0.30 г этилового эфира 10,11-дигидро-10-(4-амино-3-метилбензоил)-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты в 20 мл метиленхлорида добавляют 0.15 г

N,N-диизопропилэтиламина и 0.24 г 2,4-дихлорбензоилхлорида. Реакционную массу промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушат сульфатом натрия. Органический слой пропускают через слой водного силиката магния. К фильтрату при кипении добавляют гексан, выделяют 0.24 г твердого продукта, т. пл. 174-184°C.

Пример 593. Метилловый эфир 10-[4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-бензоил]-10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты.

К 50 мл абсолютного метилового спирта добавляют 0.15 г металлического натрия. После завершения растворения добавляют 1.0 г

N-[[3-(трихлорацетил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамида и полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют метиленхлорид, а затем Na₂SO₄. Органический слой фильтруют через водный силикат магния. К фильтрату при кипении добавляют гексан, выделяют 0.29 г твердого продукта.

Пример 594.

N-[4-[[3-(Трифторацетил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил]фенил]-2-(трифторметил)бензамид.

К раствору 1.0 г N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]-2-(трифторметил)бензамида в 10 мл метиленхлорида добавляют 1.0 мл трифторуксусного ангидрида, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную массу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия, фильтруют и при кипении добавляют гексан. Выделяют твердый продукт, который кристаллизуют из смеси метиленхлорид-гексан, получают 0.89 г твердого продукта, т.пл. 248-250°C.

Пример 595.

N-[4-[[3-(Трифторацетил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил-3-хлорфенил]-2-метилбензамид.

К раствору 0.30 г N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил)карбонил-3-хлорфенил]-2-метилбензамида в 25 мл метиленхлорида добавляют 0.5 мл трифторуксусного ангидрида и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную массу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия, фильтруют через водный слой силиката магния и к фильтрату при кипении добавляют гексан, получают 0.22 г бесцветного твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): M+551.

Пример 596. Этиловый эфир 10-[4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-бензоил]-10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты.

К 50 мл абсолютного этилового спирта добавляют 0.30 г металлического натрия. После завершения растворения добавляют 2.0 г

N-[[3-(трихлорацетил)-5Н-пирроло[2,1-с]

[1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамида и полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме и остаток растворяют в метиленхлориде и промывают водой. Органический слой сушат сульфатом натрия и фильтруют через водный силикат магния. К фильтрату при кипении добавляют гексан, выделяют твердый продукт, который кристаллизуют смесью метиленхлорид-гексан, получают 0.57 г твердого соединения. Масс-спектр: (M⁺) - 548.2.

Пример 597.

N-[4-[[3-Трихлорацетил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил]фенил]-2-(трифторметил)бензамид.

К раствору 0.48 г N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]-2-(трифторметил)бензамида в 20 мл метиленхлорида добавляют 0.4 г трифторуксусного ангидрида, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную массу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия, пропускают через слой водного силиката магния. К фильтрату при кипении добавляют гексан. Выделяют 0.37 г твердого продукта, т. пл. 219-221°C.

Пример 598.

N-[4-[[3-Трихлорацетил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид.

К раствору 4.76 г N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамида в 150 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 3.75 г трихлоруксусного ангидрида, а затем перемешивают в течение 18 ч. Реакционную массу промывают водой и насыщенным раствором NaHCO₃, сушат сульфатом натрия и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме, получают 2.91 г твердого продукта.

Пример 599.

N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]-2,3,5-трихлорбензамид.

По методике примера 8 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепина обрабатывают 0.483 г 2,3,5-трихлорбензоилхлорида, получают стеклообразную массу, которую кристаллизуют этилацетатом. Выделяют 0.686 г кристаллического продукта, т. пл. 231-234°C.

Пример 600.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]тетрагидрофуран-2-карбоксамид.

По методике примера 8 0.50 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепина обрабатывают 0.267 г тетрагидрофуран-2-карбонилхлорида, получают стеклообразную массу, которую кристаллизуют этилацетатом. Выделяют 0.22

г кристаллического продукта, т. пл. 208-214°C. По методике примера 297 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида получены соединения примеров 601 - 659 (см. в конце текста).

Пример 660.

N-[4-[[[3-[(Диметиламино)метил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)ил-]карбонил]фенил]-2-метиленамид.

К раствору 0.842 г 2-метил-N-[4-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)ил-] карбонил] фенил]бензамида в 25 мл смеси метанол-тетрагидрофуран, 1:1, при перемешивании и при 0°C добавляют 10 мл 35%-ного формальдегида и 10 мл 30%-ного N,N-диметиламина. Затем добавляют 2 капли уксусной кислоты и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток растворяют в хлороформе и промывают водой. Органический слой сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный остаток хроматографируют на силикагеле, элюент этилацетат: гексан, 10:1, получают 0.800 г желаемого продукта, M⁺H - 479.

По методике примера 660 с использованием соответствующего замещенного бензамида получают соединения примеров 661 - 669 (см. в конце текста).

Пример 670.

N-[4-[(3-Ацетил-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)ил-]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид.

Раствор 0.954 г N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)ил-] карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамида в 25 мл метиленхлорида и 5 мл уксусного ангидрида при перемешивании кипятят в течение 24 ч. Летучие компоненты упаривают в вакууме, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан, 7:1, получают 0.800 г белого твердого продукта. Масс-спектр: M⁺H - 519.

Пример 671.

1-[2-Нитро-5-(этоксикарбонил)бензил]-пиррол-2-карбальдегид.

К суспензии 2.2 г гидрида натрия (60% в масле, промыт гексаном) в тетрагидрофуране при перемешивании и при 0°C добавляют 4.5 г пиррол-2-карбальдегида в 25 мл тетрагидрофурана. По окончании добавления в атмосфере азота медленно добавляют раствор 15 г этилового эфира 4-нитро-3-бромметилбензойной кислоты.

Реакционную массу перемешивают при 20°C в течение 8 ч и осторожно гасят водой. Затем реакционную массу экстрагируют хлороформом, промывают водой, сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 12 г требуемого твердого продукта. Масс-спектр: M⁺H - 349.

Пример 672.

1-[2-Нитро-5-(этоксикарбонил)бензил]-пиррол-2-карбальдегид.

По методике примера 671 с использованием этилового эфира

3-нитро-4-бромметилбензойной кислоты получают 13.0 г названного соединения в виде твердого продукта. Масс-спектр: M⁺H - 349.

5 Пример 673. Этиловый эфир 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-7-карбоновой кислоты.

10 Раствор 10.0 г 1-[2-нитро-5-(этоксикарбонил)бензил]-пиррол-2-карбальдегида в 150 мл абсолютного этанола, содержащего 1.0 г 10%-ного Pd/C, гидрируют в аппарате Парра в течение 16 ч при давлении водорода 40 фунтов/кв. дюйм. Реакционную массу фильтруют через диатомовую землю и фильтрат концентрируют в вакууме. Получают 5.5 г желаемого твердого продукта. Масс-спектр: M⁺H - 255.

15 Пример 674. Этиловый эфир 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-8-карбоновой кислоты.

20 Гидрирование в условиях примера 673 1-[2-нитро-4-(этоксикарбонил)бензил]-пиррол-2-карбальдегида приводит к 5.0 г желаемого твердого продукта. Масс-спектр: M⁺H - 255.

25 Пример 675. Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-[4-[(2-метилбензоил)амино]-бензоил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-7-карбоновой кислоты.

30 Раствор 1.2 г этилового эфира 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-7-карбоновой кислоты в 100 мл метиленхлорида охлаждают до 0°C и добавляют 10 мл триэтиламина, а затем 1.5 г 4-[(2-метилбензоил)амино]бензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрируют в вакууме. Получают остаток, который распределяют между водой и хлороформом. Органический сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент 40% этилацетата-гексан. Выделяют 1.0 г желаемого соединения в виде твердого вещества. Масс-спектр: M⁺H - 494.

35 Пример 676. Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-[4-[(2-метилбензоил)амино]-бензоил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-8-карбоновой кислоты.

40 По методике примера 675 с использованием этилового эфира 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-8-карбоновой кислоты получают 1.2 г названного соединения в виде твердого вещества. Масс-спектр: M⁺H - 494.

45 Пример 677. 10,11-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин

50 Образец 292 г гидрида натрия в масле в атмосфере аргона промывают пентаном. Остаток разбавляют 17 мл диоксана и затем добавляют 1.35 г 10,11-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина. Реакционную массу

60 медленно нагревают до окончания выделения водорода. К охлажденной реакционной массе добавляют раствор 1.36 г п-нитробензоилхлорида в 45 мл диоксана и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. В вакууме упаривают растворитель и остаток нагревают

в хлороформе и фильтруют горячим, осадок на фильтре промывают горячим хлороформом. Объединенные хлороформенные слои промывают водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , обрабатывают активированным углем, фильтруют через слой сульфата магния и фильтрат упаривают в вакууме, получают 1.82 г коричневого твердого остатка, который очищают быстрой хроматографией, элюент хлороформ-метанол. Выделяют 630 мг желаемого соединения в виде твердого вещества. Масс-спектр (HR FAB): (M+H) = 335.3433.

Пример 678.

10,11-Дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4] бензодиазепин.

Смесь 0.550 г 10,11-дигидро-10-(4-нитробензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4] бензодиазепина и 1.86 г $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ в 22 мл этилового спирта кипятят в атмосфере аргона в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой и затем добавляют 10%-ный раствор NaHCO_3 до получения щелочной реакционной массы. Добавляют дополнительное количество этилового спирта и реакционную массу упаривают в вакууме. Полученный остаток растирают несколько раз в смеси хлороформ-метанол, 1: 1, и фильтруют. Фильтраты объединяют, обрабатывают активированным углем и фильтруют через диатомовую землю. Фильтрат упаривают в вакууме и получают 680 г бежевого кристаллического продукта. Последний перемешивают в этаноле, в воде и в 10%-ном растворе NaHCO_3 до pH 8 в течение 5 ч и экстрагируют хлороформом три раза. Объединенные экстракты обрабатывают активированным углем, фильтруют через сульфат магния и упаривают в вакууме, получают 370 мг бежевого кристаллического продукта. Масс-спектр (химическая ионизация) (CH_4): $\text{MH}^+ = 305$.

Пример 679. N-[4-(5Н-Имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид.

Суспензию 0.330 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 15 мл диоксана перемешивают и немного нагревают до получения почти полного растворения. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 43 мг гидрида натрия в масле. Смесь немного нагревают. Выделение газа прекращается через несколько минут. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и добавляют 153 мкл 2,4-дихлорбензоилхлорида в 2.5 мл диоксана. Добавляют еще 3.5 мл диоксана и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Летучие компоненты упаривают и полученный остаток распределяют между водой и хлороформом. Органический слой отделяют и водную фазу экстрагируют два раза хлороформом. Объединенные органические слои обрабатывают активированным углем и фильтруют через сульфат магния. Фильтрат упаривают в вакууме, получают бежевую пену, которую очищают быстрой хроматографией на силикагеле, элюент хлороформ, содержащий 3-7% метанола. Выделяют 310 мг бежевой пены.

Пример 680.

6,7-Дигидро-5-(2-хлор-4-нитробензоил)-5Н-пирроло [1,2-а] [1,5]бензодиазепин.

К раствору 0.28

5 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепина в 6 мл метиленхлорида добавляют 0.30 г триэтиламина, а затем 0.50 г 2-хлор-4-нитробензоилхлорида в 0.5 мл метиленхлорида. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасят 5 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Метиленхлорид упаривают в вакууме и полученный остаток разбавляют 5 мл воды и экстрагируют 20 мл этилацетата. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и упаривают в вакууме. Получают 0.59 г желтой пены, которую растирают со смесью эфир-гексан. Выделяют 0.56 г желаемого почти белого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация):

368 (M+H) (Cl^{35})

370 (M+H) (Cl^{37}).

Пример 681.

6,7-Дигидро-5-(4-амино-2-хлорбензоил)-5Н-пирроло [1,2-а] [1,5]бензодиазепин.

К раствору 0.50 г

25 6,7-дигидро-5-(2-хлор-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5] бензодиазепина в 10 мл этилового спирта и 2 мл тетрагидрофурана добавляют 2.35 г $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ и полученную смесь перемешивают при 55°C в течение 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме, полученный остаток перемешивают с 20 мл 1 н. раствора NaOH и 40 мл этилацетата в течение 15 мин. Фильтрат пропускают через диатомовую землю. Фильтрующий слой промывают этилацетатом (2 x 10 мл) и объединенные экстракты промывают рассолом, сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Выделяют 0.47 г твердого остатка, который растирают со смесью эфир-гексан. Получают 0.43 г светло-желтого кристаллического продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 338 (M+H) (Cl^{35})

340 (M+H) (Cl^{37}).

Пример 682.

N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-3-фтор-2-метилбензамид.

К смеси 0.10 г

50 6,7-дигидро-5-(4-амино-2-хлорбензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5] бензодиазепина и 0.06 г триэтиламина в 6 мл метиленхлорида добавляют 0.08 г 3-фтор-2-метилбензоилхлорида в 5 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляют 2 мл 1 н. раствора NaOH. Летучие компоненты упаривают в вакууме и остаток растворяют в 2 мл тетрагидрофурана и 1 мл метанола. Смесь перемешивают в течение 2 ч и упаривают. Полученный остаток растворяют в 2 мл 1 н. раствора NaOH и 5 мл воды. Смесь экстрагируют этилацетатом (15 мл) и экстракт промывают рассолом и сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме и остаток растирают со смесью диэтиловый эфир-гексан. Получают 0.15 г белого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 474 (M+H, Cl^{35}); 476 (M+H) (Cl^{37}).

Пример 683.

N-[4-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5] бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,4-дихлорбензамид,

К смеси 0.10 г

6,7-дигидро-5-(4-амино-2-хлорбензоил)-5Н-пирроло[1,2-а] [1,5] бензодиазепина и 0.06 г триэтиламина в 5 мл метиленхлорида добавляют 0.10 г 2,4-дихлорбензоилхлорида в 0.5 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляют 2 мл 1 н. раствора NaOH. Летучие компоненты удаляют в вакууме и к остатку добавляют 2 мл тетрагидрофурана и 1 мл метанола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и летучие компоненты упаривают. К полученному остатку добавляют 2 мл 1 н. раствора NaOH и 5 мл воды. Смесь экстрагируют этилацетатом (15 мл) и экстракт промывают рассолом и сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме и остаток растирают со смесью диэтиловый эфир-гексан. Получают 0.15 г белого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 510 (M+N, C³⁵).

Пример 684.

N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-(1Н-[1,2,4]-триазол-1-ил)ацетамид.

К суспензии 0.20 г 1,2,4-триазолнатрия в 1 мл

1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1Н)-пиримидинона добавляют 0.10 г

2-хлор-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с] [1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]ацетамида в 1 мл

1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1Н)-пиримидинона, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят 15 мл воды и полученный твердый остаток собирают, промывают водой и гексаном. Получают 0.70 мг желаемого соединения в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета. Масс-спектр (химическая ионизация): 413 (M+N).

Пример 685.

N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-(2-формил-1-пирроло)ацетамид.

К суспензии 72 г гидрата натрия (60 мас.%) в 5 мл тетрагидрофурана добавляют 0.14 г пиррол-2-карбальдегида. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляют 984 мг 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1Н)-пиримидинона и 0.19 г 2-хлор-N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил] ацетамида. Смесь перемешивают при комнатной температуре, добавляют воду и упаривают в вакууме тетрагидрофуран. Полученную суспензию фильтруют и остаток промывают водой и гексаном. Собранный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат:гексан, 3:2. Получают 50 мг розового твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 439 (M+N).

Пример 686.

N-[4-(3-Хлор-4Н-пиразоло[5,1-с] [1,4]бензодиазепин-5(10Н)-

илкарбонил)фенил]-2-метил-5-фторбензамид. Смесь 356 мг

N-[4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10

Н)-илкарбонил]-3-хлорфенил]

-5-фтор-2-метилбезамида и 122 мг

N-хлорсукцинимид в 5 мл метиленхлорида кипятят на паровой бане в течение 3 ч. Реакционную смесь промывают насыщенным раствором NaHCO₃, водой и рассолом, затем сушат сульфатом магния и пропускают через слой водного силиката магния. Фильтрат упаривают в вакууме и получают 190 мг желаемого продукта в виде твердого вещества.

Соединения примеров 687 -707 получены в соответствии с методикой примера 465 (см. в конце текста).

Пример 708. Метиловый эфир 4-[2-(2-хлорфенил)-2-циано-2-(4-морфолинил)-этил]бензойной кислоты.

Образец 0.876 г 60%-ного гидрида натрия в масле промывают гексаном, а затем добавляют 60 мл сухого N,N-диметилформамида. Реакционную массу перемешивают в течение 1 ч в атмосфере аргона при комнатной температуре после добавления

α-(2-хлорфенил)-4-морфолинацетонитрила.

Затем к реакционной смеси добавляют 4.8 г метилового эфира 4-(бромметил)бензойной

кислоты и продолжают перемешивают в течение 3 ч. Добавляют несколько капель

уксусной кислоты к ледяной воде и гасят реакцию. Реакционная масса имеет pH 3-4 и с

помощью насыщенного раствора NaHCO₃ величину pH доводят до 6-7. После

охлаждения образуется твердый осадок, который фильтруют, промывают водой и

сушат. Получают 5.92 г желтого твердого продукта. Кристаллизация в метиленхлориде

приводит к 2.10 г желаемого соединения в виде кристаллического вещества, т. пл. 116 -

118°C.

Пример 709. Метиловый эфир 4-[2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил] бензойной кислоты.

Смесь 1.0 г метилового эфира [4-(2-хлорфенил)-2-циано-2-

(4-морфолининил)этил]бензойной кислоты и 14 мл воды кипятят в течение 20 мин, а затем

выливают в размолотый лед. После перемешивания в течение 15 мин полученный

осадок собирают, промывают водой и сушат на воздухе. Выделяют 0.63 г бежевого

твердого продукта, т.пл. 40-42°C.

Пример 710.

4-[2-(2-Хлорфенил)-2-оксоэтил]бензойная кислота.

Смесь 18.78 г метилового эфира 4-[2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил]бензойной

кислоты в 288.8 мл метилового спирта, 72.7 мл воды и 5.2 г NaOH кипятят в течение 3 ч,

а затем подкисляют 2 н. раствором лимонной кислоты. Реакционную смесь упаривают в

вакууме. Водную фазу экстрагируют метиленхлоридом и подкисляют 1 н. соляной

кислотой. Полученный твердый остаток собирают и сушат в вакууме. Получают 17.72

г желаемого продукта, т.пл. 168 - 172°C.

Пример 711.

3-Метокси-4-нитробензоилхлорид.

Суспензию 1.0 г

3-метокси-4-нитробензойной кислоты и 1.40 мл тионилхлорида кипятят в течение 2 ч.

Смесь охлаждают при комнатной температуре, добавляют 2 мл изо-октана и

смесь упаривают в вакууме. Получают

твердый остаток, который промывают изо-октаном (2 x 2 мл), сушат в вакууме, выделяют 1.08 твердого вещества кремового цвета.

Пример 712.

10,11-Дигидро-10-(4-нитро-3-метоксибензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 0.55 г 10,11-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина в 8 мл метиленхлорида добавляют 0.55 г триэтиламина, а затем 0.97 г 3-метокси-4-нитробензоилхлорида.

Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасят 10 мл 1 н. раствора NaOH. Метиленхлоридный слой упаривают и полученную суспензию отфильтровывают. Осадок промывают 1 н. раствором NaOH (2 x 5 мл), водой (3 x 5 мл) и гексаном (2 x 5 мл). Собранный твердый продукт сушат в вакууме, выделяют 1.13 г почти белого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 364 (M+H).

Пример 713.

10,11-Дигидро-10-(4-амино-3-метоксибензоил)-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

Смесь 0.91 г

10,11-дигидро-10-(4-нитро-3-метоксибензоил)-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепина, 4.51 г SnCl₄ • 2 H₂O, 6 мл этилового спирта, 6 мл тетрагидрофурана и 16 мл метиленхлорида перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме и остаток растворяют в 80 мл этилацетата. Раствор обрабатывают 50 мл 1 н. раствора NaOH и перемешивают в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтруют через диатомовую землю и фильтрующий слой промывают этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные этилацетатные растворы промывают рассолом, сушат сульфатом натрия, фильтруют через водный силикат магния и упаривают в вакууме. Получают 0.99 г остатка, который перемешивают со смесью эфир-гексан. Выделяют 0.90 г кремового твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 334 (M+H).

Пример 714.

10,11-Дигидро-10-[4-[(3-метилпропилоксикарбонил)амино]бензоил]-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 0.15 г

10,11-дигидро-10-[4-[(3-метилпропилоксикарбонил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 2 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 0.10 г триэтиламина, а затем 0.10 г изобутилхлорформиата. Реакционную массу перемешивают в течение 3 ч и затем гасят 1 н. раствором NaOH. Органический слой упаривают в вакууме и полученный остаток перемешивают в 5 мл тетрагидрофурана в течение 1 ч, а затем упаривают в вакууме. Полученный остаток экстрагируют смесью этилацетат-метиленхлорид, промывают рассолом, сушат сульфатом натрия, фильтруют через слой водного силиката магния и упаривают в вакууме. Получают остаток, который перемешивают со смесью этилацетат-метиленхлорид. Выделяют 0.22 г твердого продукта кремового цвета. Масс-спектр (химическая ионизация): 404 (M+H).

Пример 715.

10,11-Дигидро-10-[4-(пентаноил)аминобензоил]-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 0.15 г 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 2 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 0.10 г триэтиламина, а затем 0.09 г хлорангидрида валериановой кислоты. Полученную реакционную массу перемешивают в течение 3 ч и затем гасят 4 мл 1 н. раствора NaOH. Метиленхлорид упаривают в вакууме и остаток растворяют в течение 1 ч в 5 мл тетрагидрофурана и упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют смесью этилацетат-метиленхлорид, промывают рассолом и органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют через водный силикат магния, упаривают в вакууме. Получают 0.23 г остатка, который растирают со смесью эфир-гексан. Выделяют 0.19 г белого твердого продукта.

Пример 716.

10,11-Дигидро-10-[4-[3-метилбутаноил)амино-3-метоксибензоил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 0.10 г

10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина в 1 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 0.06 г триэтиламина, а затем 0.05 г хлорангидрида изо-валериановой кислоты. Полученную реакционную массу перемешивают в течение 3 ч и затем гасят 1 н. раствором NaOH. Органический слой упаривают в вакууме и остаток перемешивают в течение 1 ч в 5 мл тетрагидрофурана и упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют смесью этилацетат-метиленхлорид, промывают рассолом и органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют через водный силикат магния, упаривают в вакууме. Получают 0.15 г остатка, который перемешивают со смесью эфир-гексан. Выделяют 0.13 г светло-желтого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 418 (M+H).

Пример 717.

10,11-Дигидро-10-[3-метокси-4-[(бутилсульфонил)амино]бензоил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин.

К раствору 0.10 г

10,11-дигидро-10-(4-амино-3-метоксибензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензодиазепина в 2 мл метиленхлорида при перемешивании добавляют 60 мг триэтиламина, а затем 56 мг н.-бутилсульфонилхлорида. После перемешивания полученной реакционной массы в течение 2 ч растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в метиловом спирте, перемешивают в течение 1 ч и упаривают в вакууме. Получают остаток, который обрабатывают 2 мл раствора NH₄Cl и экстрагируют 15 мл этилацетата. Органический экстракт промывают насыщенным раствором NaHCO₃, рассола, сушат сульфатом натрия, фильтруют через водный силикат магния и фильтрат упаривают. Полученный остаток перемешивают со смесью эфир-гексан. Выделяют 0.14 г светло-желтого твердого продукта. Масс-спектр (химическая ионизация): 418 (M+H).

Оценка биологической активности.

Оценка связывания с печеночными V₁-рецепторами крыс.

Мембраны клеток печени крыс, которые представляют собой вазопрессиновые

V₁-подвиды рецепторов, выделяют методом градиентной плотности сахарозы, который описан Lesko et al., (1973). Эти мембраны быстро суспендируют в 50.0 mM Tris.HCl буфера, pH 7.4, содержащего 0.2% бычьего сывороточного альбумина (БСА) и 0.1 mM фенилметилсульфонилфторида (ФМСФ), и до использования в опытах держат в замороженном состоянии при -70 °C. Для изучения связывания в лунки 96-луночного микротитровального планшета добавляют следующие компоненты: 100 мкл 100.0 mM Tris.HCl буфера, содержащего 10 mM MgCl₂, 0.2% инактивированного при нагревании БСА и смесь протеазных ингибиторов: лейпептина, 1.0 мг %; апротинина, 1.0 мг %; 1,10-фенантролина, 2.0 мг %; трипсиновый ингибитор, 10.0 мг % и 0.1 mM ФМСФ, 20 мкл [фенилаланин-3,4,5-³H]вазопрессина (S. A. 45.1 Ci/ммоль) при 0.8 nM, и реакцию инициируют добавлением 80 мкл тканевых мембран, содержащих 20 мкг тканевого белка. Планшеты выдерживают в покое на скамье при комнатной температуре в течение 120 мин до установления равновесия. Неспецифические образцы оценивают в присутствии 0.1 мкМ немеченого антагониста фенилаланилвазопрессина, добавленного в объеме 20.0 мкл.

Исследуемые соединения солибилизируют в 50% диметилсульфоксида (ДМСО) и добавляют в объем 20.0 мкл до конечного инкубационного объема 200 мкл. По окончании связывания содержимое каждой лунки фильтруют с использованием коллектора клеток Брандела (Brandel, Gaithersburg, MD). Радиоактивность, задержанную на диске фильтра комплексом лиганд-рецептор, оценивают с помощью сцинтилляционного счетчика Packard LS с эффективностью по тритию 65%. Полученные данные анализируют для оценки величины IC₅₀ с помощью программы для конкуренции LUNDON-2 (LUNDON SOFTWARE, OH).

Оценка связывания с почечными медуллярными V₂-рецепторами крыс.

Медуллярные ткани почек крыс отсекают, разрезают на небольшие кусочки и пропитывают 0.154 M раствором хлорида натрия, содержащего 1.0 mM ЭДТУ, при многократной замене жидкой фазы, до тех пор, пока раствор не будет содержать крови. Ткань гомогенизируют в 0.25 M растворе сахарозы, содержащем 1.0 mM ЭДТУ и 0.1 mM ФМСФ, с помощью гомогенизатора Potter-Elvehjem с тefлоновым пестиком. Гомогенат фильтруют через многослойную (4 слоя) марлю. Фильтрат снова гомогенизируют с помощью (Dounce ??) гомогенизатора с хорошо притертым пестиком. Полученный гомогенат центрифугируют при 1500 g в течение 15 мин. Содержащий ядра осадок выгружают, а надосадочную жидкость снова центрифугируют при 40000 g в течение 30 мин. Полученная пеллета содержит темную внутреннюю часть и светло-розовую внешнюю часть. Розовую внешнюю часть суспендируют в небольшом количестве 50.0 mM Tris.HCl буфера, pH 7.4. Содержание белка определяют по методу Лаури (Lowry et al., J. Biol. Chem., 1953). До проведения эксперимента суспензию мембран хранят при -70 °C в 50.0 mM Tris. HCl, содержащем 0.2% инактивированного БСА и 0.1 mM ФМСФ, в 1.0

мл аликвоте, содержащей 10.0 мг белка на 1 мл суспензии.

Для изучения связывания в лунки 96-луночного микротитровального планшета добавляют следующие компоненты: 100 мкл 100.0 mM Tris.HCl буфера, содержащего 10 mM MgCl₂, 0.2% инактивированного при нагревании БСА и смесь протеазных ингибиторов: лейпептина, 1.0 мг %; апротинина, 1.0 мг %; 1,10-фенантролина, 2.0 мг %; трипсиновый ингибитор, 10.0 мг % и 0.1 mM ФМСФ, 20 мкл [³H] Аргинин⁸, вазопрессина (S. A. 75/0 Ci/ммоль) при 0.8 nM, и реакцию инициируют добавлением 80 мкл тканевых мембран (200.0 мкг тканевого белка). Планшеты выдерживают в покое на скамье при комнатной температуре в течение 120 мин до установления равновесия. Неспецифическое связывание оценивают в присутствии 0.1 мкМ немеченого лиганда, добавленного в объеме 20.0 мкл.

Исследуемые соединения солибилизируют в 50% диметилсульфоксида (ДМСО) и добавляют в объем 20.0 мкл до конечного инкубационного объема 200 мкл. По окончании связывания содержимое каждой лунки фильтруют с использованием коллектора клеток Брандела (Brandel, Gaithersburg, MD). Радиоактивность, задержанную на диске фильтра комплексом лиганд-рецептор, оценивают с помощью сцинтилляционного счетчика Packard LS с эффективностью по тритию 65%. Полученные данные анализируют для оценки величины IC₅₀ с помощью программы для конкуренции LUNDON -2 (LUNDON SOFTWARE, OH). Результаты исследования представлены в Таблице XIII.

Оценка связывания меченого лиганда с оболочками тромбоцитов человека.

(а) Подготовка оболочек тромбоцитов.

Замороженную обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) (Источник тромбоцитов: Hudson Valley Blood Services, Westchester Medical Centre, Valhalla, NY) и оттаивают при комнатной температуре. Гробирки, содержащие ОТП центрифугируют при 16000 g в течение 10 мин при 4 °C и надосадочную жидкость выгружают. Тромбоциты ресуспендируют в равном объеме 50.0 mM Tris.HCl буфера, pH 7.5, содержащего 120 mM NaCl и 20.0 mM ЭДТУ. Суспензию снова центрифугируют при 16000 g в течение 10 мин. Такую стадию промывки повторяют более одного раза. Промывную жидкость выбрасывают, а лизированные пеллеты гомогенизируют в буфере Tris.HCl с низкой ионной силой, 5.0 mM, pH 5.5, содержащие 5.0 mM ЭДТУ. Гомогенат центрифугируют при 39000 g в течение 10 мин. Полученную пеллету снова суспендируют в буфере Tris.HCl, 70.0 mM, pH 7.5, и снова центрифугируют при 39000 g в течение 10 мин. Конечную пеллету снова суспендируют в 50.0 mM буфере Tris.HCl, pH 7.4, содержащего 120 mM NaCl и 5.0 mM KCl. Получают 1.0 - 2.0 мг белка на 1 мл суспензии.

(б) Связывание с вазопрессиновым V-рецептором в оболочке тромбоцитов человека.

Мембраны тромбоцитов

В лунки 96-луночного микротитровального планшета добавляют 100 мкл 50.0 mM Tris.HCl буфера, содержащего 10 mM MgCl₂, 0.2% БСА и смесь протеазных ингибиторов

(лейпептина, апротинина и др.). Затем добавляют 20 мкл [³H] Лиганда. (Manning или Arg⁸ Vasopressin) до получения конечной концентрации в интервале от 0.01 до 10.0 нМ. Связывание инициируют добавлением 80.0 мкл суспензии тромбоцитов (приблизительно 100 мкг белка). Все реагенты перемешивают путем отсасывания пипеткой несколько раз вверх и вниз. Неспецифическое связывание измеряют в присутствии 1.0 мкМ немеченого лиганда (Manning или Arg⁸ Vasopressin). Смесь выдерживают в покое при комнатной температуре в течение 90 мин. После этого инкубат быстро фильтруют с вакуумным отсосом через фильтры GF/B с использованием клеточного коллектора Брандела. Определяют содержащуюся на фильтрованном диске радиоактивность путем добавления сцинтиллянта с помощью сцинтилляционного счетчика.

Связывание с мембранами мышечных клеток фибропласта линии (LV-2), трансфекцированных ц-ДНК экспрессирующим V₂-вазопрессиновым рецептором человека.

(а) Подготовка мембран.

Колбы на 175 мл, содержащие разросшиеся до слияния клетки, очищают от культуральной среды путем отсасывания. Колбы, содержащие разросшиеся клетки, заливают (2x5 мл) фосфатным солевым буфером (ФСБ) и каждый раз жидкость отсасывают. Наконец, в колбы добавляют по 5 мл разлагающего свободные ферменты основного раствора Хэнка (Specificity Media, Inc., Lafayette, NJ) и колбы оставляют в покое на 2 ч. Содержимое всех колб выливают в пробирку для центрифугирования и центрифугируют при 300 g в течение 15 мин. Раствор Хэнка отсасывают и клетки гомогенизируют с политроном при отстаивании # 6 в течение 10 сек в 10.0 mM Tris.HCl буфере, pH 7.4, содержащем 0.25 M сахарозы и 1.0 M ЭДТУ. Гомогенат центрифугируют при 1500 g в течение 10 мин для удаления разрушенных мембран. Надосадочную жидкость центрифугируют при 100000 g в течение 60 мин до образования пеллет рецепторного белка. Затем пеллеты ресуспендируют в небольшом объеме 50.0 mM Tris.HCl буфере, pH 7.4. содержание белка определяют по методу Лаури и рецепторные мембраны суспендируют в 50.0 mM Tris.HCl буфере, содержащем 0.1 mM ФСМФ и 0.2% бычьего сывороточного альбумина (БСА). Получают содержание рецепторного белка 27: мг на мл суспензии.

(б) Связывание рецептора.

Для изучения связывания в лунки 96-луночного микротитровального планшета добавляют следующие компоненты: 100 мкл 100.0 mM Tris.HCl буфера, содержащего 10 mM MgCl₂, 0.2% инактивированного при нагревании БСА и смесь протеазных ингибиторов: лейпептина, 1.0 мг %; апротинина, 1.0 мг %; 1,10-фенантролина, 2.0 мг %; трипсиновый ингибитор, 10.0 мг % и 0.1 mM ФМСФ, 20 мкл [³H] Аргинина⁸ вазопрессина (S. A. 75/0 Ci/ммоль) при 0.8 нМ, и реакцию инициируют добавлением 80 мкл тканевых мембран (200.0 мкг тканевого белка). Планшеты выдерживают в покое на скамье при комнатной температуре в течение 120 мин до установления

равновесия. Неспецифичное связывание оценивают в присутствии 0.1 мкМ немеченого лиганда, добавленного в объеме 20.0 мкл.

Исследуемые соединения солибилизируют в 50% диметилсульфоксида (ДМСО) и добавляют в объем 20.0 мкл до конечного инкубационного объема 200 мкл. По окончании связывания содержимое каждой лунки фильтруют с использованием коллектора клеток Брандела (Brandel, Gaithersburg, MD). Радиоактивность, задержанную на диске фильтра комплексом лиганд-рецептор, оценивают с помощью сцинтилляционного счетчика Packard LS с эффективностью по тритию 65%. Полученные данные анализируют для оценки величины IC₅₀ с помощью программы для конкуренции LUNDON-2 (LUNDON SOFTWARE, OH) (таблица XIII приложена в конце описания.)

Вазопрессиновая V₂-антагонистическая активность у находящихся в сознании гидратных крыс.

Находящихся в сознании гидратных крыс обрабатывают изучаемыми соединениями в дозе от 0.01 до 100 мг/кг орально или с носителем. В каждом опыте используют от двух до четырех крыс. Через час в дозе 0.4 мг/кг внутривенно вводят аргинин вазопрессина (АВП, антидиуретический гормон, АДГ), растворенный в арахисовом масле. Двум крысам в каждом опыте вводят только носитель (арахисовое масло) без аргинина вазопрессина, и используют их в качестве контроля с водой. Через 12 мин каждой крысе дают 30 мг/кг деионизированной воды орально с помощью желудочного зонда и помещают по отдельности в герметическую камеру для изучения метаболизма, снабженную воронкой и градуированным стеклянным цилиндром для сбора мочи в течение 4 ч. Замеряют объем мочи и анализируют осмолярность с помощью осмометра Fiske One-Ten (Fiske Assoc. Norwood., MA, USA). Содержание натрия, калия и хлоридов в моче анализируется с помощью ион-специфических электродов в анализаторе Бекмана Beckman ЕЗ (Электролит 3).

В приведенных ниже результатах испытаний пониженный объем мочи и пониженная осмолярность относительно АВП-контроля указывает на наличие активности. Результаты этого опыта для конкретных соединений настоящего изобретения показаны в таблице XIV (приложена в конце описания).

Вазопрессиновая V₁-антагонистическая активность у находящихся в сознании крыс.

Находящихся в сознании крыс фиксируют в лежачем положении с помощью эластичных лент. Площадь у основания хвоста локально анестезируют путем подкожного введения 2% прокаина (0.2 мл). С использованием асептической методики извлекают вентральную хвостовую артерию и в нижнюю брюшную артерию пропускают канюлю, сделанную из трубок из ПЭ 10 и 20 (тепловое соединение). Канюлю закрепляют, гепаринизируют (ед/см³), запечатывают и рану закрывают одним или двумя хирургическими швами Dexon 4 - 0. Хвостовую вену также канюлируют аналогичным способом для внутривенного введения лекарства. Длительность хирургического вмешательства составляет приблизительно 5

мин. При необходимости проводится дополнительное местное анестезирование (2% прокаин или лидокаин).

Животных помещают в ограничивающие пластиковые камеры в вертикальном положении. Канюлю присоединяют к датчику давления Statham P23Db и записывают перепады кровяного давления. Увеличение систолического кровяного давления в ответ на инъекции аргинина вазопрессина в 0.01 и 0.2 международных единиц (м. ед.) записывается до введения любого лекарства (соединения), после чего каждой крысе вводят дозу изучаемого соединения или орально 0.1 - 100 мг/кг (10 см³/кг) или внутривенно 0.1 - 30 мг/кг (1 см³/кг). Инъекции вазопрессина повторяют через 30, 60, 90, 120, 180, 240 и 300 мин. степень подавления соединением рассчитывается из расчета, что долекарственная вазопрессинная сосудосуживающая реакция составляет 100%.

Результаты этого опыта для конкретных соединений настоящего изобретения представлены в Таблице XV.

Результаты этого опыта для конкретных соединений настоящего изобретения - доза, максимальный процент ингибирования и время в минутах, представлены в таблице XVI (приложены в конце описания).

Связывание рецептора окситоцина.

(а) Подготовка мембран.

Самкам крыс Sprague-Damley весом приблизительно 200 - 250 г вводят внутримышечно (в.м.) 0.3 мг/кг диэтилстилбестрола (ДЭС). Крыс умерщвляют через 18 ч под анестезией пентобарбиталом. Затем вскрывают матки, очищают от жира и соединительных тканей и промывают 5 мл нормального физиологического раствора. Ткани от шести крыс гомогенизируют в 50 мл 0.01 М Tris.HCl, содержащего 0.5 М дитиотреитола и 1.0 М ЭДТУ с pH 7.4, с использованием политрона при выседании 6 с тремя фазами в 10 с каждая. Гомогенат пропускают через два (2) слоя марли и фильтрат центрифугируют при 1000 g в течение 10 мин. Чистую надосадочную жидкость удаляют и снова центрифугируют при 16500 g в течение 30 мин. Полученную пеллету, содержащую рецепторы окситоцина, снова суспендируют в 50.0 М Tris.HCl, содержащем 5.0 М MgCl₂ при pH 7.4, получают концентрацию белка 2.5 мг/мл суспензии тканей. Этот препарат используют в последующих оценках связывания с [³H]Окситоцином.

(б) Связывание меченого лиганда.

Связывание 3,5-³H]Окситоцина (³H]ОТ) с его рецепторами проводят в микротитровальных планшетах с использованием [³H]ОТ при различных концентрациях в 50.0 М буфере для оценки Tris.HCl, pH 7.4, содержащем 5.0 М MgCl₂ и смесь протеазных ингибиторов: БСА, 0.1 мг; аprotинина, 1.0 мг; 1,10-фенантролина, 2.0 мг; трипсина, 10.0 мг; и ФМСФ, 0.3 мг на 100 мл буферного раствора. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 1.0 немеченого ОТ. Реакцию связывания останавливают через 60 мин, при 22 °С, путем фильтрования через фильтры из стекловолокна с использованием коллектора клеток Брандела (Brandel, Gaithersburg, MD).

Конкурентные опыты проводят при равновесном состоянии с использованием 1.0 нМ [³H]ОТ при различных концентрациях проявляющих агентов. Концентрации агентов, проявляющих 50% [³H]ОТ на его сайтах (IC₅₀) рассчитывают с помощью компьютерной программы LUNDON-2 (LUNDON SOFTWARE INC., Ohio, USA).

Результаты этого анализа для конкретных соединений представлены в таблице XVII (приложена в конце описания).

Соединения настоящего изобретения могут быть использованы в форме солей, получаемых из физиологически и фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Эти соли включают, но не ограничиваются только ими, соли неорганических кислот, таких как соляная, серная, азотная, фосфорная кислоты и такие органические кислоты, как уксусная, щавелевая, янтарная и малеиновая кислоты. Другие соли включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, кальций или магний, или соли органических оснований. Соединения также могут быть использованы в форме эфиров, карбаматов и других привычных "пролекарственных форм", которые при введении в организме превращаются в активный остаток *in vivo*.

Когда соединения используются для рассмотренных выше целей, то они могут быть смешаны с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, например, с растворителями, разбавителями и другими подобными носителями, и они могут быть введены орально в таких формах как таблетки, капсулы, диспергирующиеся порошки, гранулы или суспензии, содержащие приблизительно от 0.05 до 5% суспендирующего агента, сиропы, содержащие, например, приблизительно от 20 до 50% этанола и т.д., или парентерально в форме стерильных растворов для инъекций или суспензий, содержащих приблизительно от 0.05 до 5% суспендирующего агента в изотоничной среде. Такие фармацевтические препараты могут содержать, например, приблизительно от 0.05 до 0% активного ингредиента в смеси с носителем, более предпочтительно приблизительно от 5 до 60 мас. %.

Эффективные дозы активного ингредиента могут изменяться в зависимости от конкретного соединения, способа введения и серьезности состояния. Однако, в общем случае, удовлетворительные результаты получают при использовании соединений настоящего изобретения при дневной дозировке приблизительно от 0.5 до 500 мг/кг тела животного, предпочтительно при разделении на два или четыре дозы в день, или в виде формы с постепенным выделением активного ингредиента. Для большинства крупных животных общая дневная доза составляет приблизительно от 1 до 100 мг, предпочтительно приблизительно от 2 до 80 мг. Дозирующие формы, приемлемые для внутреннего использования содержит приблизительно от 0.5 до 500 мг активного соединения, тщательно смешанного с твердым или жидким фармацевтически приемлемым носителем. Этот интервал доз может быть отрегулирован для получения оптимальной терапевтической

реакции. Например, может быть введено несколько отдельных дозировок в день или доза может быть пропорционально уменьшена в зависимости от терапевтической ситуации.

Активные соединения могут быть введены орально, а также внутривенно, внутримышечно или подкожно. Твердыми носителями могут быть крахмал, лактоза, дикальций фосфат, микрокристаллическая целлюлоза, сахароза и каолин, тогда как жидкие носители представляют собой воду, полиэтиленгликоль, неионные поверхностно-активные вещества и пищевые масла, такие как кукурузное, арахисовое и кунжутное масла, в зависимости от природы активного ингредиента и желаемого способа введения. Адъюванты, которые обычно используются при приготовлении фармацевтических композиций, представляют собой отдушки, красящие агенты, консервирующие агенты, а также антиоксиданты, например, витамин Е, аскорбиновая кислота, ВНТ и ВНА.

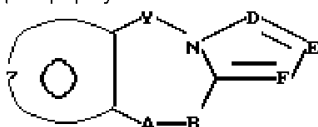
Предпочтительными фармацевтическими композициями с точки зрения простоты приготовления и применения является твердые композиции, особенно таблетки и наполненные твердым веществом или жидкостью капсулы. Предпочтительно оральное введение соединений.

Рассматриваемые соединения могут быть введены парентерально или внутривенно. Растворы или суспензии активных соединений в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой соли могут быть получены в воде, смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсия также может быть приготовлена в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и использования такие препараты содержат консервирующие агенты, предупреждающие рост микроорганизмов.

Фармацевтические формы, приемлемые для инъекций, включают водные стерильные растворы или дисперсии или стерильные порошки для незапланированного приготовления, стерильных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна иметь текучесть, обеспечивающую легкое введение с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях производства и при хранении, а также должна быть защищена от заражения микроорганизмами, такими как бактерии или грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, например, это может быть вода, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль), приемлемые смеси этих соединений, а также растительные масла.

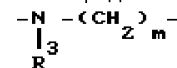
Формула изобретения:

1. Трициклические диазепиновые антагонисты вазопрессина и окситоцина общей формулы I



где Y представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n = 0 или 1;

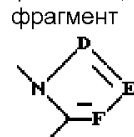
A - B представляет собой



где m = 1, 2;
фрагмент

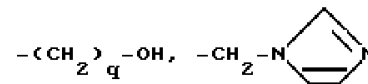
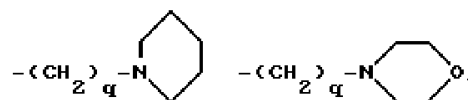
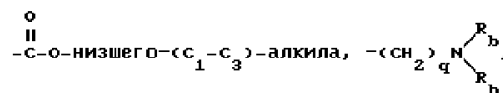


представляет собой: (1) конденсированный фенил, (2) 5-членное ароматическое (ненасыщенное) гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом S;



представляет собой 5-членное ароматическое (ненасыщенное) конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее атом азота,

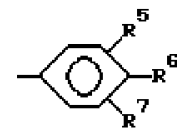
где D, E и F выбираются из числа атомов углерода или азота и где атомы углерода могут быть необязательно замещены заместителями, выбираемыми из атома галогена, $-COCF_3$,



$-CHO$, где q = 1, заместители R_b независимо друг от друга выбираются из $-CH_3$ или $-C_2H_5$; заместитель R^3 представляет собой фрагмент формулы

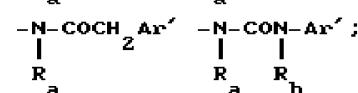
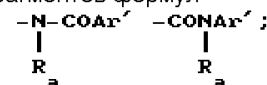


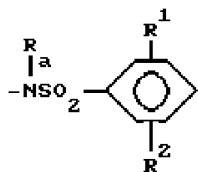
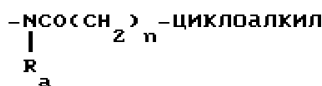
где заместитель Ar представляет собой остаток



где R^5 и R^7 независимо выбираются из атома водорода, нижнего $-(C_1-C_3)$ -алкила, нижней (C_1-C_3) -алкоксигруппы и атома галогена;

заместитель R^6 выбирается из (a) фрагментов формул





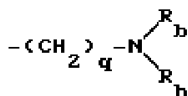
линейный или разветвленный,



линейный или разветвленный,

где циклоалкил определяется как C₆-циклоалкил;

заместители R_a независимо друг от друга выбираются из атома водорода, CH₃ или



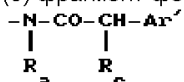
q = 1;

R_b принимает значения, определенные выше;

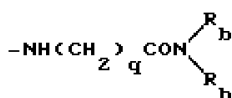
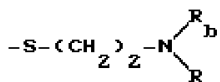
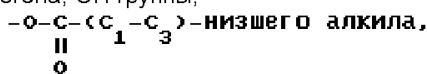
R¹ и R² независимо друг от друга выбираются из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, низшей

(C₁-C₃)-алкоксигруппы и атома галогена;

(б) фрагмент формулы

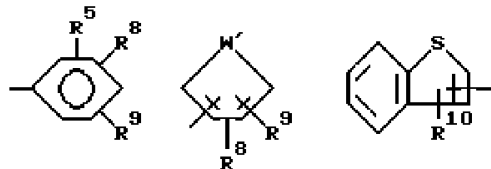


где заместитель R_c выбирается из атома галогена, OH-группы,



где заместители R_a и R_b принимают определенные выше значения;

Ar' выбирается из фрагментов формул



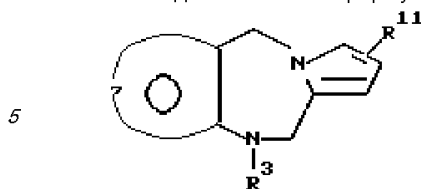
где W' является S;

заместители R⁸ и R⁹ независимо друг от друга выбирают из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, -S-низшего-(C₁-C₃)-алкила, атома галогена, OH, -NO₂, O-низшего (C₁-C₃)-алкила, CF₃;

заместитель R¹⁰ выбирается из числа атомов водорода, галогена, низшего (C₁-C₃)-алкила,

и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарственные формы.

2. Соединение по п.1 формулы



где фрагмент

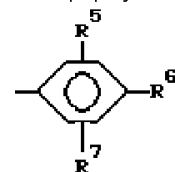


выбирается из числа фенильного или тиофенового колец;

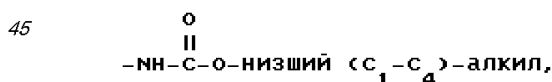
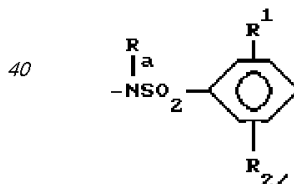
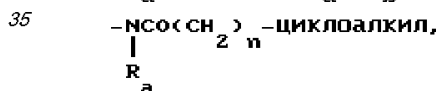
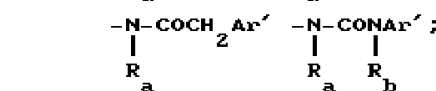
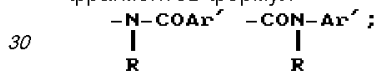
заместитель R³ представляет собой остаток



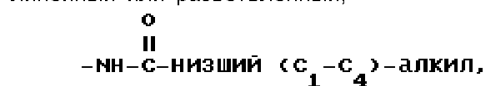
где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



где заместитель R⁶ выбирается из (а) фрагментов формул



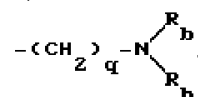
линейный или разветвленный,



линейный или разветвленный,

где циклоалкил является C₆-циклоалкилом;

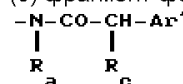
заместители R_a независимо друг от друга выбираются из атома водорода, CH₃ или



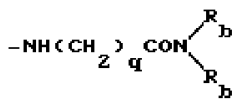
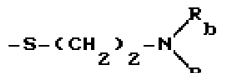
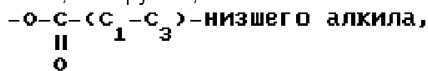
q = 1;

заместители R_b независимо друг от друга выбирают из CH₃, -C₂H₅;

(б) фрагмент формулы

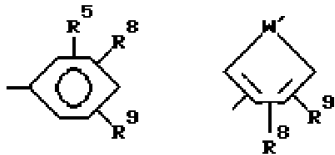


где заместитель R_c выбирается из атома галогена, OH-группы,



где R_a и R_b принимают определенные выше значения;

Ar' выбирается из фрагментов формул

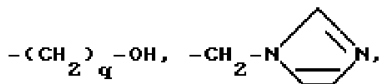
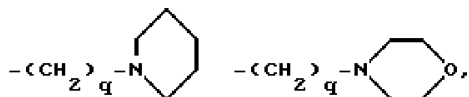
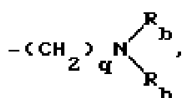
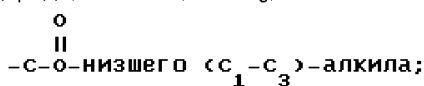


где W' является S;

заместители R^5 и R^7 выбираются из атома водорода, низшего (C_1-C_3)-алкила, низшей (C_1-C_3)-алкоксигруппы и атома галогена;

заместители R^8 и R^9 независимо друг от друга выбираются из атома водорода, низшего (C_1-C_3)-алкила, -S-низшего (C_1-C_3)-алкила, атома галогена, OH, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-(C_1-C_3)$ -низшего алкила, $-\text{CF}_3$;

заместитель R^{11} выбирается из атома водорода, галогена, COCF_3 ,

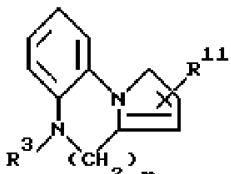


$-\text{CHO}$,

где $q = 1$,

и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1, выбираемое из соединений формулы

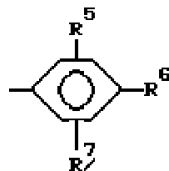


где $m = 1, 2$;

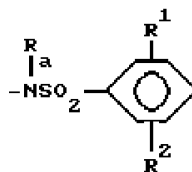
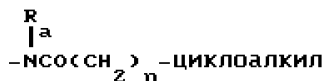
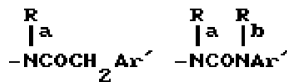
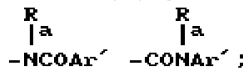
заместитель R^3 представляет собой остаток формулы



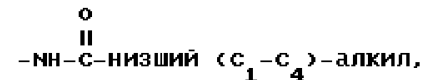
где заместитель Ar представляет собой остаток формулы



где заместитель R^6 выбирают из (а) фрагментов формул

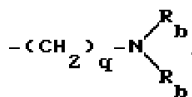


линейный или разветвленный,



линейный или разветвленный, где циклоалкил принимает значения C_6 -циклоалкил;

заместители R_a независимо друг от друга выбираются из атома водорода, CH_3 или

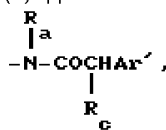


$q = 1$;

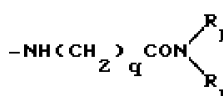
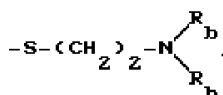
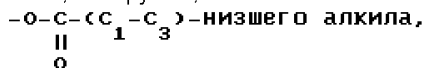
заместители R_b независимо друг от друга выбираются из $-\text{CH}_3$, C_2H_5 ;

заместители R^1 и R^2 независимо друг от друга выбираются из атома водорода, низшего (C_1-C_3)-алкила, низшей (C_1-C_3)-алкоксигруппы или атома галогена;

(б) фрагмента формулы

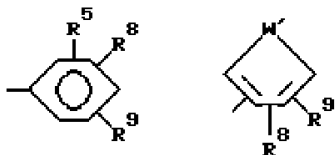


где заместитель R_c выбирается из атома галогена, OH-группы,



где заместители R_a и R_b принимают определенные выше значения;

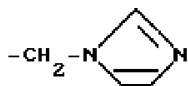
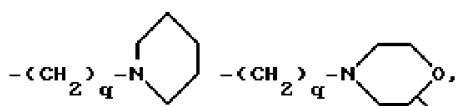
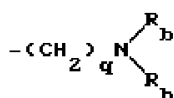
Ar' выбирается из фрагментов формул



заместители R⁵ и R⁷ выбирают из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, низшей (C₁-C₃)-алкоксигруппы и атома галогена;

заместители R⁸ и R⁹ независимо друг от друга выбирают из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, -S-низшего (C₁-C₃)-алкила, атома галогена, OH, -NO₂, O-низшего (C₁-C₃)-алкила, CF₃;

заместитель R¹¹ выбирается из атома галогена, COCF₃;

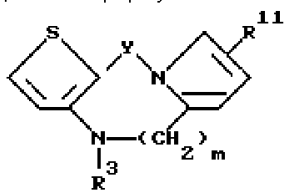


q = 1;

W' представляет S;

и его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п.1, выбираемое из соединений формулы



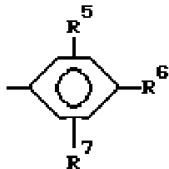
где Y представляет собой -(CH₂)_n;

n = 1, если m = 1, и m = 1 или 2, если n = 0;

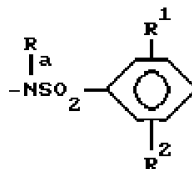
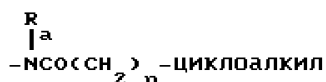
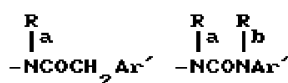
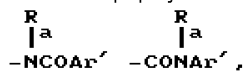
заместитель R⁵ представляет собой фрагмент формулы



где заместитель Ar представляет собой остаток, выбираемый из



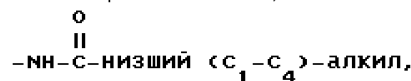
где заместитель R⁶ выбирается из (а) фрагментов формул



5

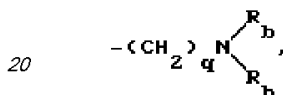


линейный или разветвленный,



линейный или разветвленный, где циклоалкил принимает значения C₆-циклоалкил;

заместители R_a независимо друг от друга выбираются из атома водорода, CH₃, или

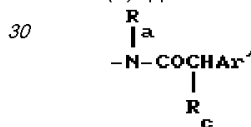


20

q = 1,

заместители R_b независимо друг от друга выбираются из -CH₃, C₂H₅;

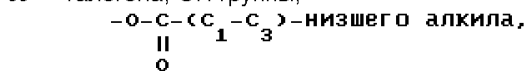
заместители R¹ и R² независимо друг от друга выбираются из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, низшей (C₁-C₃)-алкоксигруппы или атома галогена; (б) фрагмента формулы



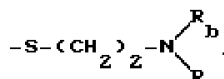
30

где заместитель R_c выбирается из атома

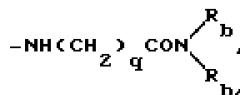
галогена, OH-группы,



35



40

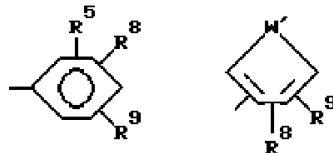


45

где заместители R_a и R_b принимают определенные выше значения;

Ar' выбирается из фрагментов формул

50



заместители R⁵ и R⁷ выбираются из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, низшей (C₁-C₃)-алкоксигруппы и атома галогена;

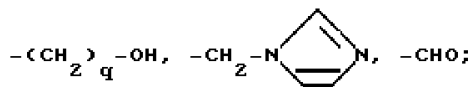
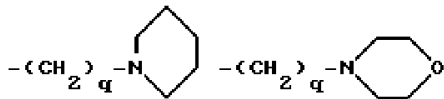
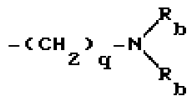
55

заместители R⁸ и R⁹ независимо друг от друга выбираются из атома водорода, низшего (C₁-C₃)-алкила, -S-низшего (C₁-C₃)-алкила, атома галогена, OH, -NO₂, O-низшего (C₁-C₃)-алкила, CF₃;

60

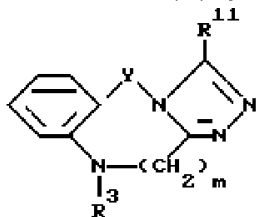
заместитель R¹¹ выбирается из атома водорода, атома галогена, COCF₃,





и его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п.1, выбираемое из числа соединений формулы



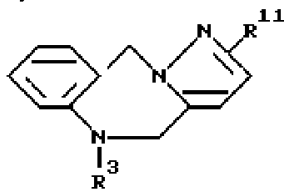
где Y представляет собой $-(\text{CH}_2)_n$;

$n = 1$, если $m = 1$, и $n = 2$, если $n = 0$;

заместители R^3 и R^{11} имеют значения, указанные выше,

и его фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по п.1, представленное формулой



где R^3 и R^{11} имеют значения, указанные выше,

и его фармацевтически приемлемые соли.

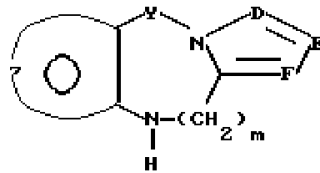
7. Соединение по п.1, которое представляет собой N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой N-[4-(5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид.

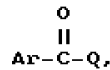
9. Соединение по п.1, которое представляет собой

N-[4-[[3-[(диметиламино)метил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил]-3-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид.

10. Способ получения соединения формулы I по п.1, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы



с соединением формулы



где заместители Z, Y, D, E, F, Ar и n охарактеризованы в п.1;

заместитель Q представляет собой атом галогена или активирующую группу, которую получают при превращении арилкарбоновой кислоты в смешанный ангидрид или при активировании с помощью пептидного реагента сопряжения,

с образованием соединения формулы I.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении вазопрессина для лечения заболеваний, характеризующихся избыточной почечной реабсорбцией воды, а также застойной сердечной недостаточности, цирроза печени, нефротического синдрома, повреждений центральной нервной системы, заболеваний легких и гипонатриемии у млекопитающих, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический носитель и эффективное количество соединения по п.1.

12. Способ лечения вазопрессинзависимых заболеваний путем введения непептидного антагониста вазопрессина, отличающийся тем, что используют соединения по п.1 в количестве, эффективном для облегчения заболевания.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанными заболеваниями являются состояния, характеризующиеся избыточной почечной реабсорбцией воды, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, повреждения центральной нервной системы, заболевания легких и гипонатриемия у млекопитающих.

Таблица 1

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера I4 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|--|
| I5 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| I6 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| I7 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид, т.пл. 200-202 °C |
| I8 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| I9 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 20 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 21 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид, т.пл. 216-220 °C |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица I (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| 22 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |
| 23 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 24 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 25 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 26 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-бензамид |
| 27 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 28 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 29 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-(метилтио)бензамид |
| 30 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 31 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| 32 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| 33 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 34 | N-[4-(пирроло[1,2-a]хиноксалин-5(4H)-илкарбонил)фенил]-бензацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица I (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 35 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензацетамид |
| 36 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензацетамид (желтая пена). Элементный анализ. Вычислено для $C_{27}H_{23}N_3O_2$: С 76.9, Н 5.5, N 10.0. Найдено: С 75.6, Н 6.0, N 9.4. |
| 37 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |

Таблица II

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 42

| Пример, № | Соединение |
|-----------|---|
| 43 | 2-хлор-N-[4-(1-хлорпирроло[1.2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид |
| 44 | 2,4-дихлор-N-[4-(1-хлорпирроло[1.2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид |
| 45 | 2,5-дихлор-N-[4-(1-хлорпирроло[1.2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид |

Таблица II (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|--|
| 46 | 2,3-диметил-N-[4-(1-хлорпирроло[1.2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид |
| 47 | 2,4-диметил-N-[4-(1-хлорпирроло[1.2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид |
| 48 | 2,5-диметил-N-[4-(1-хлорпирроло[1.2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]бензамид |

Таблица III

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 5I с использованием соответствующих замещенных ароилхлоридов

| Пример, № | Соединение |
|--|---|
| 52 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-о][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| 53 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 54 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид (тв. пена) |
| Элементный анализ - Вычислено для $C_{26}H_{18}Cl_3N_3O_2$: | |
| C 61.1; H 3.6; N 8.2; Cl 20.8; | |
| Найдено: C 60.0; H 3.5; N 7.7; Cl 20.3; | |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица III (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| 55 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-фторбензамид |
| 56 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 57 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 58 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 59 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид |
| 60 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |
| 61 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-трифторметилбензамид |
| 62 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 63 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 64 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]бензамид |
| 65 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 66 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 67 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метилтиобензамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица III (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|---|
| 68 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 69 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| 70 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| 71 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 72 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]фенилацетамид |
| 73 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-хлорфенилацетамид |
| 74 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метилбензацетамид |
| 75 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |
| 76 | N-[4-(3-Хлор-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10-(11Н)илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица IV

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 96 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|--|
| 97 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-хлорбензамид |
| 98 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 99 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2,4-дихлорбензамид, т.пл. 213-215°C. |
| 100 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 101 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 102 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2,3-диметилбензамид |
| 103 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-метоксибензамид |
| 104 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 105 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 106 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]бензамид |
| 107 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метилфенил]-2-метилтиобензамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица IY (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 108 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 109 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид(?) |
| 110 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-2(3?)-метил-3(2?)-тиофенкарбоксамид(?) |
| 111 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| 112 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 113 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]фенилацетамид |
| 114 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-2-хлорфенилацетамид |
| 115 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- бонил)-2-метилфенил]-2-метилфенилацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица У

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера I25 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|--|
| I26 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| I27 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| I28 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид |
| I29 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-2-фтсрбензамид |
| I30 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| I31 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица У (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| | бонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| I32 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| I33 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2,3-диметилбензамид |
| I34 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2-метоксибензамид |
| I35 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| I36 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| I37 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| I38 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]бензамид |
| I39 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| I40 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| I41 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2-метилтиобензамид |
| I42 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| I43 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- бонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| I44 | N-[4-(5H-имидазо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(I1H)-илкар- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица У (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|---|
| I45 | бонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |
| I46 | бонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |
| I47 | бонил)фенил]фенилацетамид N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |
| I48 | бонил)фенил]-2-хлорфенилацетамид N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |
| I49 | бонил)фенил]-2-метилфенилацетамид N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |
| I50 | бонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид N-[4-(5Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |
| | бонил)фенил]-2-метил-3-фуранацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица VI

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера I57 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|---|
| I58 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| I59 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| I60 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид, т.пл. 200-202 °С |
| I61 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| I62 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| I63 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| I64 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид, т. пл. 216-220 °С |
| I65 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица УІ (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| I66 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-трифторметоксибензамид |
| I67 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2,4-диметоксибензамид |
| I68 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2,6-диметоксибензамид |
| I69 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- бензамид |
| I70 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2,6-дихлорбензамид |
| I71 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2,6-диметилбензамид |
| I72 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-(метилтио)бензамид |
| I73 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| I74 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| I75 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| I76 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| I77 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- бензацетамид |
| I78 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-хлорбензацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица VI (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| I79 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-метилбензацетамид, желтая пена |
| I80 | N-[4-(пирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-илкарбонил)фенил]- 2-метил-3-тиофенацетамид |

Таблица VII

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера I87 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, N° | Соединение |
|------------|--|
| I88 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| I89 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| I90 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид |
| I91 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| I92 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| I93 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| I94 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид |
| I95 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |

Таблица VII (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 196 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 197 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 198 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метокси-4-хлорбензамид |
| 199 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 200 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метилтиобензамид |
| 201 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 202 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| 203 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| 204 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 205 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензацетамид |
| 205 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензацетамид |
| 207 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-3-тиофенацетамид |
| 208 | N-[4-(4H-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9H)-илкарбонил)фенил]-циклогексанкарбоксамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица УП (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 209 | N-[4-(4Н-Фуоро[2,3-е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-циклогексилацетамид |

Таблица VIII

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 214 с использованием соответствующего замещенного арилхлорида.

| Пример , N° | Соединение |
|-------------|---|
| 215 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-метоксилбензацетамид, т. пл. 185-188 °С. |
| 216 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 217 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид, бесцветная пена; Точный масс-спектр: 479.0896 (M+H) |
| 218 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 219 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(10Н)-илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица УШ (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|---|
| 220 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 221 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид |
| 222 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метоксилбензамид |
| 223 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 224 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 225 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 226 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]бензамид |
| 227 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 228 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 229 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метилтиобензамид |
| 230 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 231 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| 232 | N-[4-(4H-Пиразоло[5,1-c][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица УШ (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| 233 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 234 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-3-циклогексанкарбоксамид |
| 235 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензацетамид |
| 236 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензацетамид |
| 237 | N-[4-(4Н-Пиразоло[5,1-с][1,4]бензодиазепин-5(1ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |

Таблица IX

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 243 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | С о е д и н е н и е |
|-----------|--|
| 244 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| 245 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 246 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид |
| 247 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 248 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 249 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 250 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)- |

Таблица IX (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| | илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид |
| 251 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |
| 252 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 253 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 254 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 255 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 256 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 257 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метокси-4-хлорбензамид |
| 258 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензацетамид |
| 259 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-(метилтио)бензамид |
| 260 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 261 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| 262 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 263 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4] diazepin-10(9H)- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица IX (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 264 | илкарбонил)фенил]-3-хлорфенилацетамид N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2-метилбезацетамид |
| 265 | N-[4-(4Н-пирроло[1,2-а]тиено[2,3-е][1,4]дiazепин-10(9Н)- илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |

Таблица X

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 271 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|---|
| 272 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| 273 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 274 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид (твердая пена) т. пл. 105-190 °С. Элементный анализ: Вычислено для $C_{24}H_{17}N_3Cl_2O_2S$: С 59.8; Н 3.6; N 8.7; S 6.6; Cl 14.7. Найдено: С 59.6; Н 3.8; N 8.1; S 5.5; Cl 14.0. |
| 275 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 276 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 277 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 278 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(1ОН)- |

Таблица X (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|---|
| | илкарбонил)фенил]-3,2-диметилбензамид |
| 279 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |
| 280 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 281 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 282 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 283 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 284 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 285 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2-метилтиобензамид |
| 286 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбокаmid |
| 287 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбокаmid |
| 288 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксаmid |
| 289 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-3-хлорбензацетамид |
| 290 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензацетамид |
| 291 | N-[4-(5H-пирроло[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4] diazepin-4(IОH)- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица X (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| | илкарбонил)фенил]-2-метокси-4-хлорбензацетамид |
| 292 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензацетамид |
| 293 | N-[4-(5Н-пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(ОН)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |

Таблица XI

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 293 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|--|
| 299 | N-[4-[(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| 300 | N-[4-[(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 301 | N-[4-[(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XI (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 302 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 303 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 304 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 305 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2,3-диметилбензамид |
| 306 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метоксибензамид |
| 307 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-триформетилбензамид |
| 308 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 309 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 310 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 311 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 312 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метилтиобензамид |
| 313 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 314 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XI (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| 315 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метил-3-фурнакарбоксамид |
| 316 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-3-метил-2-фурнакарбоксамид |
| 317 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]бензацетамид |
| 318 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-хлорбензацетамид |
| 319 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метилбензацетамид |
| 320 | N-[4-[(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,5]бензодиазепин-5-ил)карбонил]фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XII

Соединения следующих Примеров получены по методике Примера 322 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример , № | С о е д и н е н и е |
|------------|--|
| 325 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензамид |
| 326 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,5-дихлорбензамид |
| 327 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид |
| 328 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,3-дифторбензамид |
| 329 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-метилбензамид |
| 330 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XII (продолжение)

| № Примера | С о е д и н е н и е |
|--------------|--|
| | илкарбонил)фенил]-2-метил-4-хлорбензамид |
| 331 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметилбензамид |
| 332 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид |
| 333 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензамид |
| 334 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметоксибензамид |
| 335 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,3-дихлорбензамид |
| 336 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,4-диметоксибензамид |
| 337 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметоксибензамид |
| 338 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метокси-4-хлорбензамид |
| 339 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-трифторметилбензамид |
| 340 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид |
| 341 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2,6-диметилбензамид |
| 342 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метилтиобензамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XII (продолжение)

| № Примера | Соединение |
|--------------|---|
| 343 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид |
| 344 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид |
| 345 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| 346 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид |
| 347 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид |
| 348 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метоксибензацетамид |
| 349 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метилбензацетамид |
| 350 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-хлорбензацетамид |
| 351 | N-[4-(4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,5]бензодиазепин-6(5H)-илкарбонил)фенил]-2-метил-3-тиофенацетамид |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

По методике Примера 4I7 получены следующие соединения.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|--|
| 4I8 | 4-[(3-Фтор-2-метилбензоил)амино]бензойная кислота, т.пл. 309-311 °С |
| 4I9 | 4-[(5-Фтор-2-метилбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, т.пл. 247-249 °С |
| 420 | 4-[(3-Фтор-2-метилбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, т.пл. 260-263 °С |
| 42I | 4-[[4-Фтор-3-(трифторметил)бензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 422 | 4-[[2-Фтор-3-(трифторметил)бензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 423 | 4-[(2,5-Дифторбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 424 | 4-[(2,5-Дихлорбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 425 | 4-[(2,3-Диметилбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 426 | 4-[(2,3-Дихлорбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 427 | 4-[(2,5-Диметилбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 428 | 4-[(2,3-Дифторбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота. |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

По методике Примера 429 получены следующие соединения.

| Пример , № | С о е д и н е н и е |
|------------|--|
| 430 | 4-[(2-метилбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, т. пл. 196-199 °С. |
| 431 | 4-[(2-метилбензоил)амино]-3,5-диметилбензойная кислота, т. пл. 286-289 °С. |
| 432 | 4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-3,5-диметилбензойная кислота, т. пл. 209-212 °С. |
| 433 | 4-[(2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензойная кислота, т. пл. 199-202 °С. |
| 434 | 4-[(2,5-дихлорбензоил)амино]-2-хлорбензойная кислота, |
| 435 | 4-[(3-фтор-2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензойная кислота, т. пл. 225-227 °С. |
| 436 | 4-[(5-фтор-2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензойная кислота, т. пл. 182-185 °С. |
| 437 | 4-[(2,3-диметилбензоил)амино]-3-хлорбензойная кислота, |
| 438 | 4-[(2,3-дихлорбензоил)амино]-3-хлорбензойная кислота, |
| 439 | 4-[(2,5-диметилбензоил)амино]-3-хлорбензойная кислота, |
| 440 | 4-[[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойная кислота, |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

№ Примера

С о е д и н е н и е

-
- | | |
|-----|---|
| 441 | 4-[[3-фторбензоил]амино]-2-хлорбензойная кислота, т. пл. 249-252 °С. |
| 442 | 4-[[2-(трифторметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойная кислота |
-

По методике Примера 443 получают следующие соединения.

Пример ,№

С о е д и н е н и е

-
- | | |
|-----|---|
| 444 | Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-(3-метил-4-нитробензоил)- 5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин-3-карбоновой кислоты т. пл. 200-202 °С. |
| 445 | Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-(2-метил-4-нитробензоил)- 5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин-3-карбоновой кислоты |
| 446 | Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-(2-хлор-4-нитробензоил)- 5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин-3-карбоновой кислоты |
| 447 | Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-(3-хлор-4-нитробензоил)- 5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин-3-карбоновой кислоты |
-

По методике Примера 448 получены следующие соединения.

Пример ,№

С о е д и н е н и е

-
- | | |
|-----|---|
| 449 | 10,11-Дигидро-10-(4-нитробензоил)-[3-(трихлорацетил)-5Н- пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин, т. пл. 122-123 °С. |
| 450 | 10,11-Дигидро-10-(2-хлор-4-нитробензоил)-[3-(трихлораце- тил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин, т.пл.149-151°С. |
-

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

По методике Примера 451 получены следующие соединения.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|---|
| 452 | 10,11-Дигидро-10-(2-хлор-4-нитробензоил)-[3-(трифторацетил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин, т. пл. 151-153 °С. |
| 453 | 10,11-Дигидро-10-(3-хлор-4-нитробензоил)-[3-(трифторацетил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин. |
| 454 | 10,11-Дигидро-10-(2-метил-4-нитробензоил)-[3-(трифторацетил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин. |

По методике Примера 455 получены следующие соединения.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|---|
| 456 | 10,11-дигидро-10-(2-метокси-4-нитробензоил)-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин |
| 457 | 10,11-Дигидро-10-(2-метил-4-нитробензоил)-5Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензодиазепин |
| 458 | 10,11-Дигидро-10-(3-метокси-6-хлор-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин |
| 459 | 10,11-Дигидро-10-(3-метокси-6-метил-4-нитробензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

-
- [2,1-с][1,4]бензодиазепин, т.пл. 197-199 °С.
- 462 10,11-Дигидро-10-(4-аминобензоил)[3-трифторацетил]-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин, т.пл. 200-206 °С.
- 463 Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-(4-амино-3-метоксибензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 210-211 °С.
- 464 Этиловый эфир 10,11-дигидро-10-(4-аминобензоил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 174-175 °С.
-

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Представленные ниже Примеры получены по методике Примера 465 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида.

| Пример, № | Соединение |
|-----------|--|
| 466 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-3-фтор-2-метилбензамид, т. пл. 194-208 °С. |
| 467 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,3-диметилбензамид, т. пл. 168-170 °С. |
| 468 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,3-дихлорбензамид, т. пл. 219-222 °С. |
| 469 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2,6-дихлорбензамид, т. пл. 174-182 °С. |
| 470 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-метилбензамид, т. пл. 190-150 °С. |
| 471 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2,4-дихлорбензамид, т. пл. 144-160 °С. |
| 472 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2,6-диметилфенил]-2-метилбензамид, аморф. тв. |
| 473 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2,6-диметилфенил]-2,4-дихлорбензамид, аморф. тв. |
| 474 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-3-(трифторметил)бензамид, аморф. тв. |
| 475 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-3-метилтиофен-2-карбоксамид, |
| 476 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-3-хлортиофен-2-карбоксамид, твердый продукт, масс-спектр (хим. ионизация): 448(M+H), |
| 477 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

-
- бонил)-2-метоксифенил]-2-метилбензамид, т.пл. 184-186 °С,
- 478 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-метоксифенил]-2,4-дихлорбензамид, т. пл. 192-
194 °С.
- 479 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-метоксифенил]-3-фтор-2-метилбензамид, т.пл.203-
204 °С.
- 480 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)фенил]-3-хлор-5-нитробензамид, т.пл.110-160 °С (тв.
аморф.)
- 267 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(10Н)-
илкарбонил)фенил]-2-метилбензамид, т.пл.162-188 °С, (тв.
аморф.)
- 274 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-а]тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(10Н)-
илкарбонил)фенил]-2,4-дихлорбензамид, т.пл.105-190 °С.
-

По методике Примера 495 получают следующие соединения.

| Пример , № | С о е д и н е н и е |
|------------|--|
| 496 | Этиловый эфир 4-[(2-хлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты |
| 497 | Этиловый эфир 4-[(2,5-дихлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты |
| 498 | Этиловый эфир 4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты |
| 499 | Этиловый эфир 4-[(3,5-дихлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты |
| 500 | Этиловый эфир 4-[(2-метил-4-хлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты |
| 501 | Этиловый эфир 4-[(2,3-диметилбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты |
| 502 | Этиловый эфир 4-[(2-метоксибензоил)амино]-3-хлорбен- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

- зойной кислоты
- 503 Этиловый эфир 4-[[2-(трифторметокси)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 504 Этиловый эфир 4-[(2-метокси-4-хлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 505 Этиловый эфир 4-[[2-(метилтио)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 506 Этиловый эфир 4-[(2-метилбензацетил)амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 507 Этиловый эфир 4-[[4-фтор-2-(трифторметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 508 Этиловый эфир 4-[[4-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 509 Этиловый эфир 4-[[2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 510 Этиловый эфир 4-[(3-фтор-2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 511 Этиловый эфир 4-[(2,3-дихлорбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 512 Этиловый эфир 4-[(4-фтор-2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 513 Этиловый эфир 4-[(5-фтор-2-метилбензоил)амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 514 Этиловый эфир 4-[[2-фтор-5-(трифтоаметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 515 Этиловый эфир 4-[[2-(трифтоаметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты
- 516 Этиловый эфир 4-[[3-(трифтоаметил)бензоил]амино]-3-хлорбензойной кислоты

Пример , №

С о е д и н е н и е

-
- 523 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-С][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-фторбензамид, т.пл. 223-226°C
- 524 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-С][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-(тиометил)бензамид, белая пена,
- 525 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-С][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2,3-диметилбензамид, т.пл.189-192°C
- 526 N-[4-(5Н-Пирроло [2,1-С][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-хлорбензамид, т.пл. 198-203°C
- 527 N-[4-(5Н-Пирроло [2,1-С][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-4-фтор-2-хлорбензамид, т.пл. 139-141°C
- 528 N-[4-(5Н-Пирроло [2,1-С][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-(трифторметил)бензамид, белая пена,
- 529 N-[4-(5Н-Пирроло [2,1-С][1,4] бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2,6-дихлорбензамид, т.пл. 246-248°C
-

RU 2 1 2 6 0 0 6 C 1

RU 2 1 2 6 0 0 6 C 1

В соответствии с методикой Примера 530 получены соединения следующих Примеров.

| Пример , № | С о е д и н е н и е |
|------------|--|
| 531 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,3-диметилбензамид; |
| 532 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,5-диметилбензамид; |
| 533 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,6-диметилбензамид; |
| 534 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2-хлорбензамид; |
| 535 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,4-дихлорбензамид; |
| 536 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,5-дихлорбензамид; |
| 537 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-3,5-дихлорбензамид; |
| 538 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-3-фторбензамид, аморф. тв. продукт; |
| 539 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2-хлор-4-фторбензамид; |
| 540 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2-метил-4-хлорбензамид; |
| 541 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2-(метилтио)бензамид; |
| 542 | N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар- |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

- бонил)-2-хлорфенил]-2-хлорбензацетамид;
- 543 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2-метилбензацетамид;
- 544 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2-метилтиофен-3-карбоксамид;
- 545 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-3-метилтиофен-2-карбоксамид;
- 546 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-3-фтор-2-метилбензамид, т.пл. 230-
231 °С;
- 547 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид, т.пл. 173-
180 °С;
- 548 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2,3-дихлорбензамид;
- 549 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2,3-дифторбензамид;
- 550 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-4-фтор-2-метилбензамид;
- 551 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2-метоксибензамид;
- 552 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2-(трифторметокси)бензамид;
- 553 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2-метокси-4-хлорбензамид;
- 554 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2-хлорфенил]-2-(трифторметил)бензамид;

- 555 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-3-(трифторметил)бензамид;
- 556 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,6-дихлорбензамид;
- 557 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,3,5-трихлорбензамид;
- 558 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2-фтор-5-(трифторметил)бензамид;
- 559 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-4-фтор-2-(трифторметил)бензамид;
- 560 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид;
- 561 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2-хлорфенил]-2,5-дифторбензамид;
- 562 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2,3-дихлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид;
- 563 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2,3-дихлорфенил]-2,3-диметилбензамид;
- 564 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2,3-дихлорфенил]-3-фтор-2-метилбензамид;
- 565 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2,3-дихлорфенил]-2,4-дихлорбензамид;
- 566 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2,3-дихлорфенил]-2,3-дихлорбензамид;
- 567 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-2,3-дихлорфенил]-2-метилбензамид;
- 568 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкар-

- бонил)-2,5-дихлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид;
- 569 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2,3-диметилбензамид;
- 570 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-3-фтор-2-метилбензамид;
- 571 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2,4-дихлорбензамид;
- 572 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2,3-дихлорбензамид;
- 573 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2-метилбензамид;
- 574 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2,3-дихлорбензамид;
- 575 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2,5-дихлорбензамид;
- 576 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2-(метилтио)бензамид;
- 577 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2-хлорбензамид;
- 578 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2-(трифторметил)бензамид;
- 579 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкар-
бонил)-2,5-дихлорфенил]-2-(трифторметокси)бензамид;

По методике Примера 297 с использованием соответствующего замещенного ароилхлорида получены соединения следующих примеров

| Пример ,№ | С о е д и н е н и е |
|-----------|---|
| 601 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2,5-дихлорфенил]-2,3-диметилбензамид; |
| 602 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2,5-дихлорфенил]-2-хлорбензамид; |
| 603 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2,5-дихлорфенил]-2,4-дихлорбензамид; |
| 604 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2,5-дихлорфенил]-3,5-дихлорбензамид; |
| 605 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2,5-дихлорфенил]-2-метил-4-хлорбензамид; |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

- 606 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-метоксибензамид;
- 607 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-(трифторметокси)бензамид;
- 608 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-(трифторметил)бензамид;
- 609 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,4-дихлорбензамид, аморф. тв., т.пл. 134-137 °С;
- 610 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-(метилтио)бензамид;
- 611 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-фтор-2-метилбензамид, аморф. белый тв., т.пл. 136-138 °С;
- 612 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид, аморф. тв., т.пл. 132-135 °С;
- 613 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-4-фтор-2-метилбензамид;
- 614 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-4-фтор-2-(трифторметил)бензамид;
- 615 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,3-дихлорбензамид;
- 616 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,3-дифторбензамид;
- 617 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-фтор-5-(трифторметил)бенз-

- амид;
- 618 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид;
- 619 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-4-фтор-2-(трифторметил)бензамид;
- 620 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,5-дифторбензамид;
- 621 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,3-дифторбензамид;
- 622 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2,5-диметилбензамид;
- 623 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксамид;
- 624 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-метил-3-тиофенкарбоксамид;
- 625 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-метил-3-фуранкарбоксамид;
- 626 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-3-метил-2-фуранкарбоксамид;
- 627 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-хлорбензацетамид;
- 628 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-2-метилбензацетамид;
- 629 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-хлорфенил]-4-фтор-3-(трифторметил)бензамид;

- 630 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-3-фтор-2-метилбензамид;
- 631 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2,3-дихлорбензамид;
- 632 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2,3-дифторбензамид;
- 633 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-4-фтор-2-метилбензамид;
- 634 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид;
- 635 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-фтор-5-(трифторметил)бензамид;
- 636 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-метилбензамид;
- 637 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-хлорбензамид;
- 638 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2,3-диметилбензамид;
- 639 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2,5-диметилбензамид;
- 640 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-метоксибензамид;
- 641 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-(трифторметокси)бензамид;
- 642 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-метокси-4-хлорбензамид;
- 643 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-

- 5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2,6-дихлорбензамид;
- 644 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-(метилтио)бензамид;
- 645 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2-(трифторметил)бензамид;
- 646 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-3-(трифторметил)бензамид;
- 647 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-хлорфенил]-2,3,5-трихлорбензамид;
- 648 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-метоксифенил]-3-фтор-2-метилбензамид;
- 649 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-метоксифенил]-5-фтор-2-метилбензамид;
- 650 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-метоксифенил]-4-фтор-2-метилбензамид;
- 651 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-метоксифенил]-2,4-дихлорбензамид;
- 652 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-метоксифенил]-2,3-диметилбензамид;
- 653 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-3-метоксифенил]-3-фтор-5-(трифторметил)-бензамид;
- 654 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-метоксифенил]-3-фтор-2-метилбензамид;
- 655 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-метоксифенил]-5-фтор-2-метилбензамид;
- 656 N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-метоксифенил]-4-фтор-2-метилбензамид;

№ Примера

С о е д и н е н и е

- | | |
|-----|--|
| 657 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-метоксифенил]-2,4-дихлорбензамид; |
| 658 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-метоксифенил]-2,3-диметилбензамид; |
| 659 | N-[4-[(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][1,5]-бензодиазепин-5-ил)карбонил]-2-метоксифенил]-3-фтор-5-(трифторметил)-бензамид; |

По методике Примера 660 с использованием соответствующего замещенного бензамида получают соединения следующих примеров.

Пример , №

С о е д и н е н и е

- | | |
|-----|--|
| 66I | N-[4-[[3-(1-пиперидинилметил)-5Н-пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепин-10(11Н)-ил]карбонил]фенил]-2-метилбенз- |
|-----|--|

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

- амид; тв. продукт, масс-спектр M^+H - 518;
- 662 N-[4-[[3-(4-морфолинометил)-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]фенил]-2-метилбензамид; тв. продукт, масс-спектр M^+H - 521;
- 663 N-[4-[[3-[[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]метил]-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]фенил]-2-метилбензамид; тв. продукт, масс-спектр M^+H - 610;
- 664 N-[4-[[3-[(Диметиламино)метил]-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид, тв. продукт, масс-спектр M^+H - 535;
- 665 N-[4-[[3-(1-пирролидинилметил)-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид, тв. продукт, масс-спектр M^+H - 561;
- 666 N-[4-[[3-(4-морфолинометил)-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид, тв. продукт, масс-спектр M^+H - 576;
- 667 N-[4-[[3-[(Диэтиламино)метил]-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]фенил]-2,4-дихлорбензамид, тв. продукт, масс-спектр M^+H - 562;
- 668 N-[4-[[3-[(Диметиламино)метил]-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]-3-хлорфенил]-5-фтор-2-метилбензамид, тв. продукт, масс-спектр M^+H - 531;
- 669 N-[4-[[3-[(Диметиламино)метил]-5H-пирроло[2,1-c][1,4]-бензодиазепин-10(11H)-ил]карбонил]-3-хлорфенил]-2-метилбензамид, тв. продукт, масс-спектр M^+H - 513;

методика Примера 465.

| Пример , № | С о е д и н е н и е |
|------------|--|
| 687 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-бромбензамид, белое твердое вещество; |
| 688 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-(ацетокси)бензамид, светло-желтое твердое вещество; |
| 689 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-гидроксибензамид, светло-желтое твердое вещество; |
| 690 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-1-нафтилкарбоксамид, белое твердое вещество; |
| 691 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-метилфенил]-2-метилбензамид, аморфное твердое вещество; |
| 692 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-4-фторбензамид, белое твердое в-во; |
| 693 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-(трифторметил)-4-фторбензамид, белое твердое вещество; |
| 694 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-метилфенил]-5-фтор-2-метилбензамид, т. пл. 180-182 °С; |
| 695 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-метоксифенил]-5-фтор-2-метилбензамид, аморфное твердое вещество; |
| 696 | N-[4-(5H-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-фтор-4-(трифторметил)бензамид, т. пл. 14-154 °С. |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

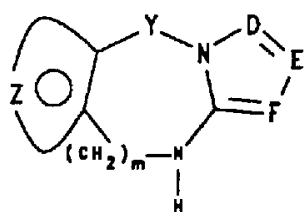
- 697 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-метилбензацетамид, белое стеклообр. вещество;
- 698 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид, белое твердое вещество, т. пл. 150-230 °С;
- 699 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид, белое стеклообр. соединение;
- 700 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-хлор-5-(метилтио)бензамид, белые кристаллы, т. пл. 124-134 °С;
- 701 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2,5-диметилбензамид, белые кристаллы, т. пл. 253-255 °С;
- 702 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-хлор-3,4-диметоксибензамид, желтая пена;
- 703 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-6-хлор-3-метоксифенил]-2-метилбензамид, кристаллический продукт, т. пл. 214-215 °С;
- 704 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)-2-метоксифенил]-2,5-диметилбензамид, белые кристаллы, т. пл. 174-175 °С;
- 705 N-[4-(5Н-Пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин-10(11Н)-илкарбонил)фенил]-2-хлор-3,4-диметоксибензамид, белые кристаллы, т. пл. 242-244 °С;

-
- 706 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)фенил]-2,5-диметоксибензамид, кристаллическое соединение, т. пл. 158-160 °С;
- 707 N-[4-(5H-Пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-10(11H)-илкарбонил)-3-хлорфенил]-2-(трифторметил)-4-фторбензамид, белая стеклообр. вещество.
-

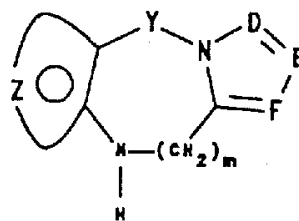
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

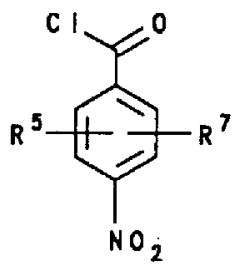
Схема I



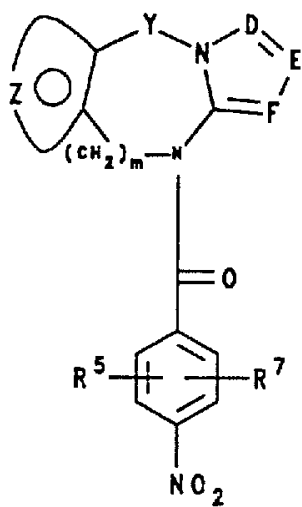
3 a



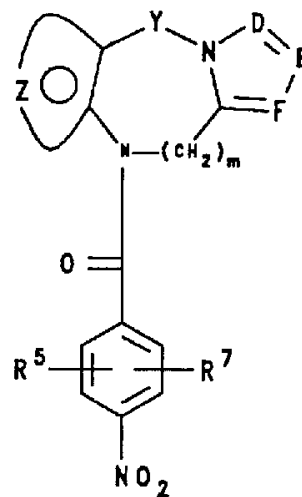
3 b



4



5 a



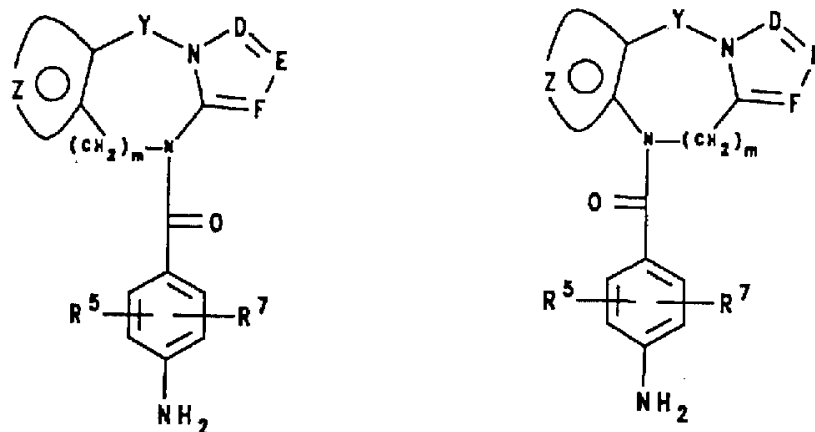
5 b



RU 2126006 C1

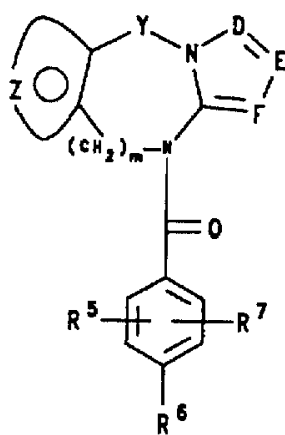
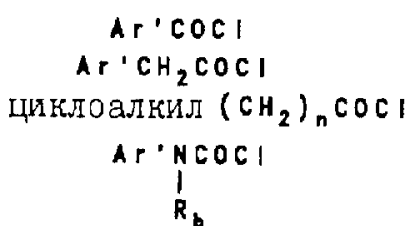
RU 2126006 C1

Схема I (продолжение)

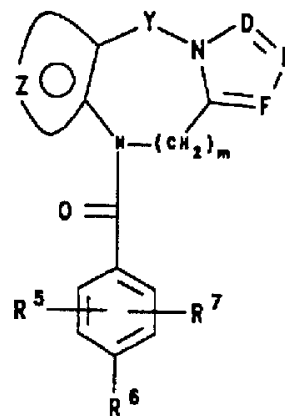


6a

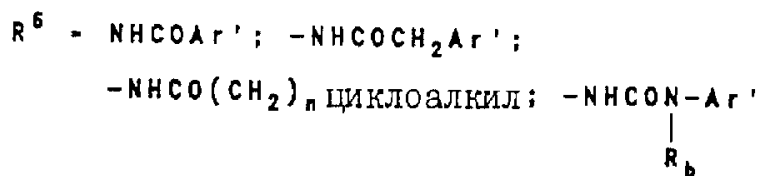
6b



8a



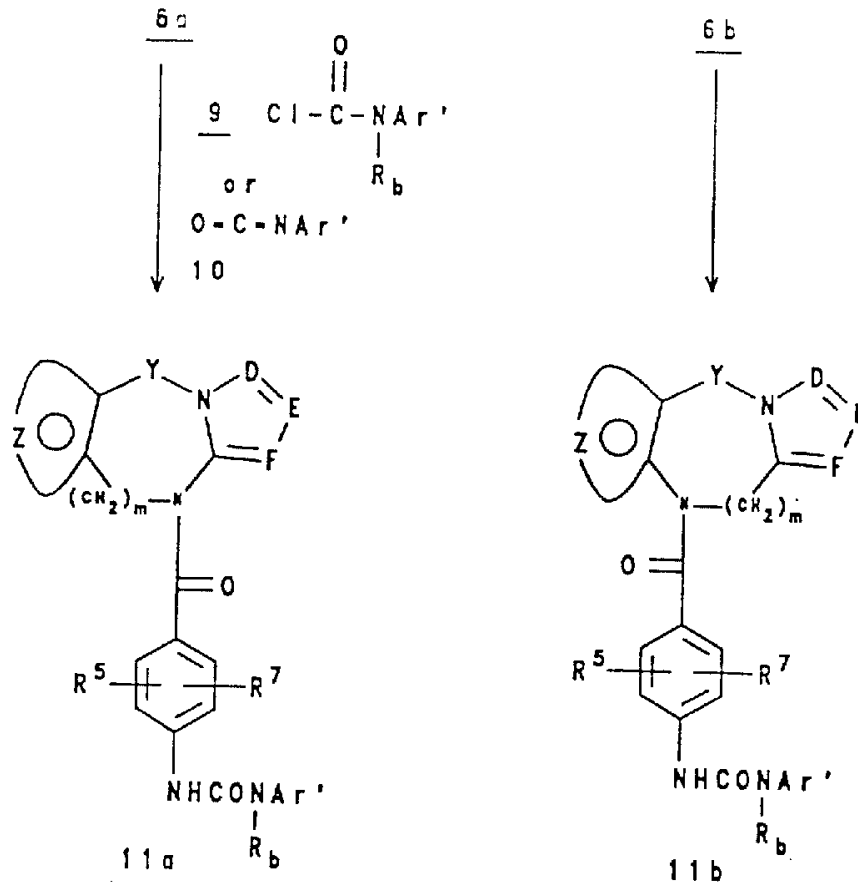
8b



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

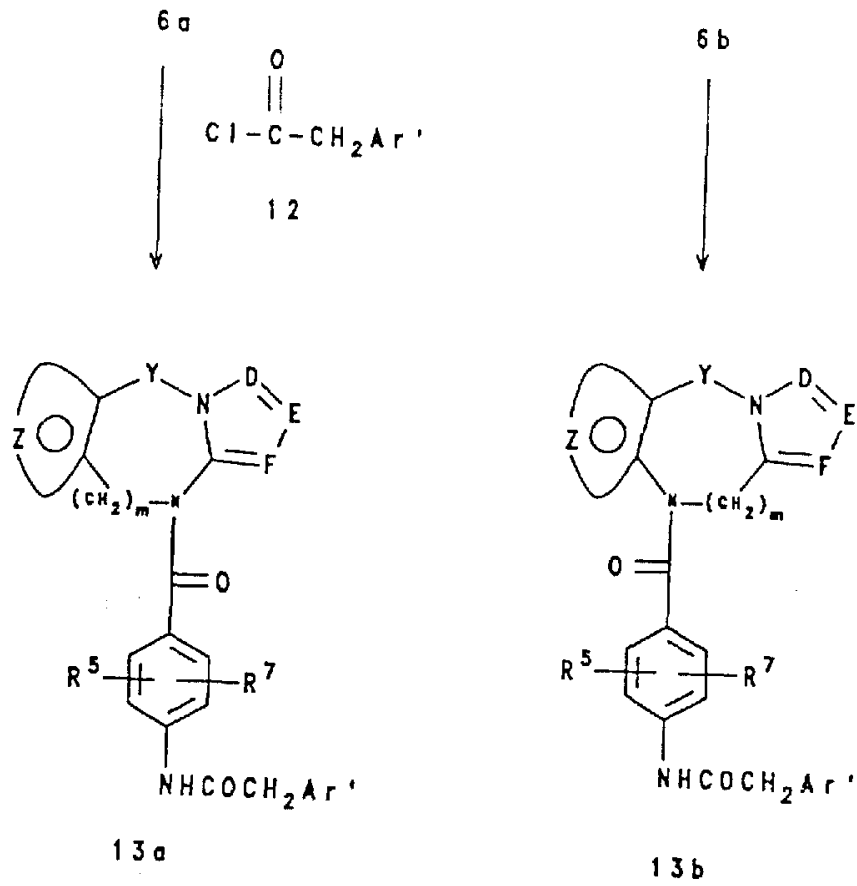
Схема 2



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Схема 3

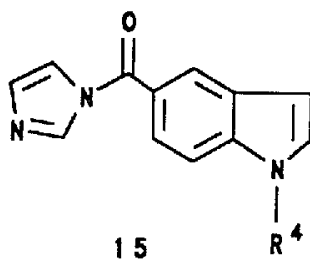
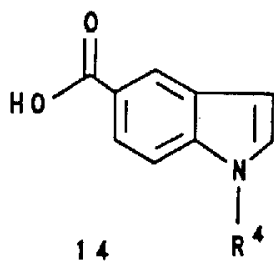


RU 2126006 C1

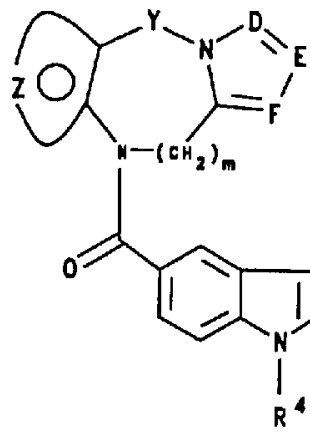
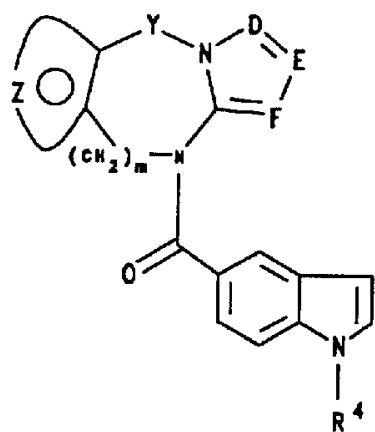
RU 2126006 C1

Схема 4

3a



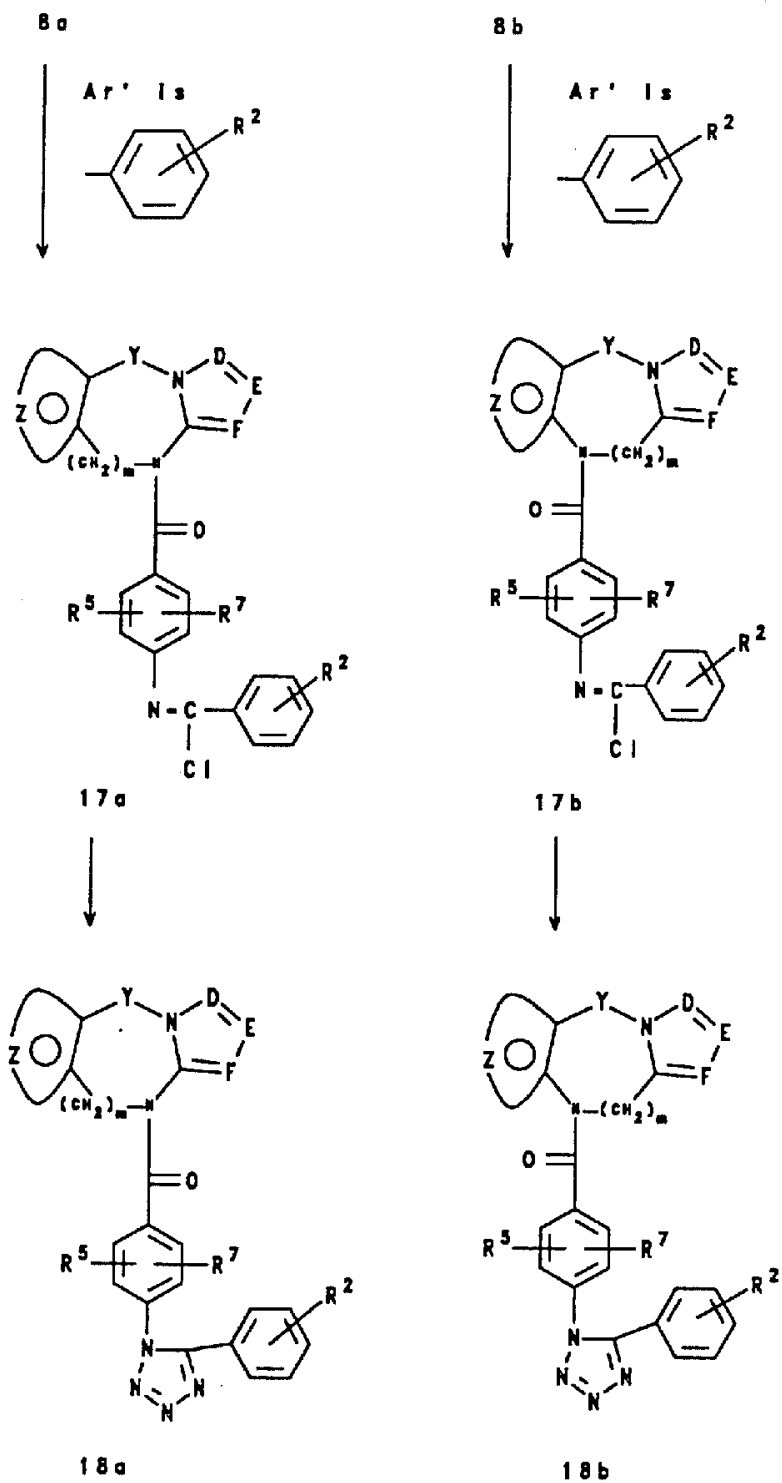
3b



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

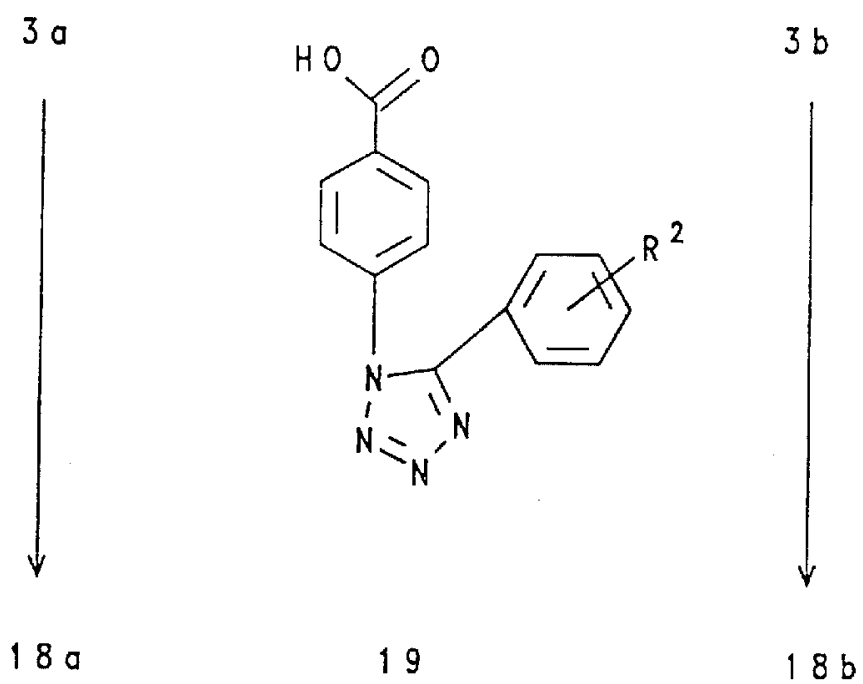
Схема 5



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

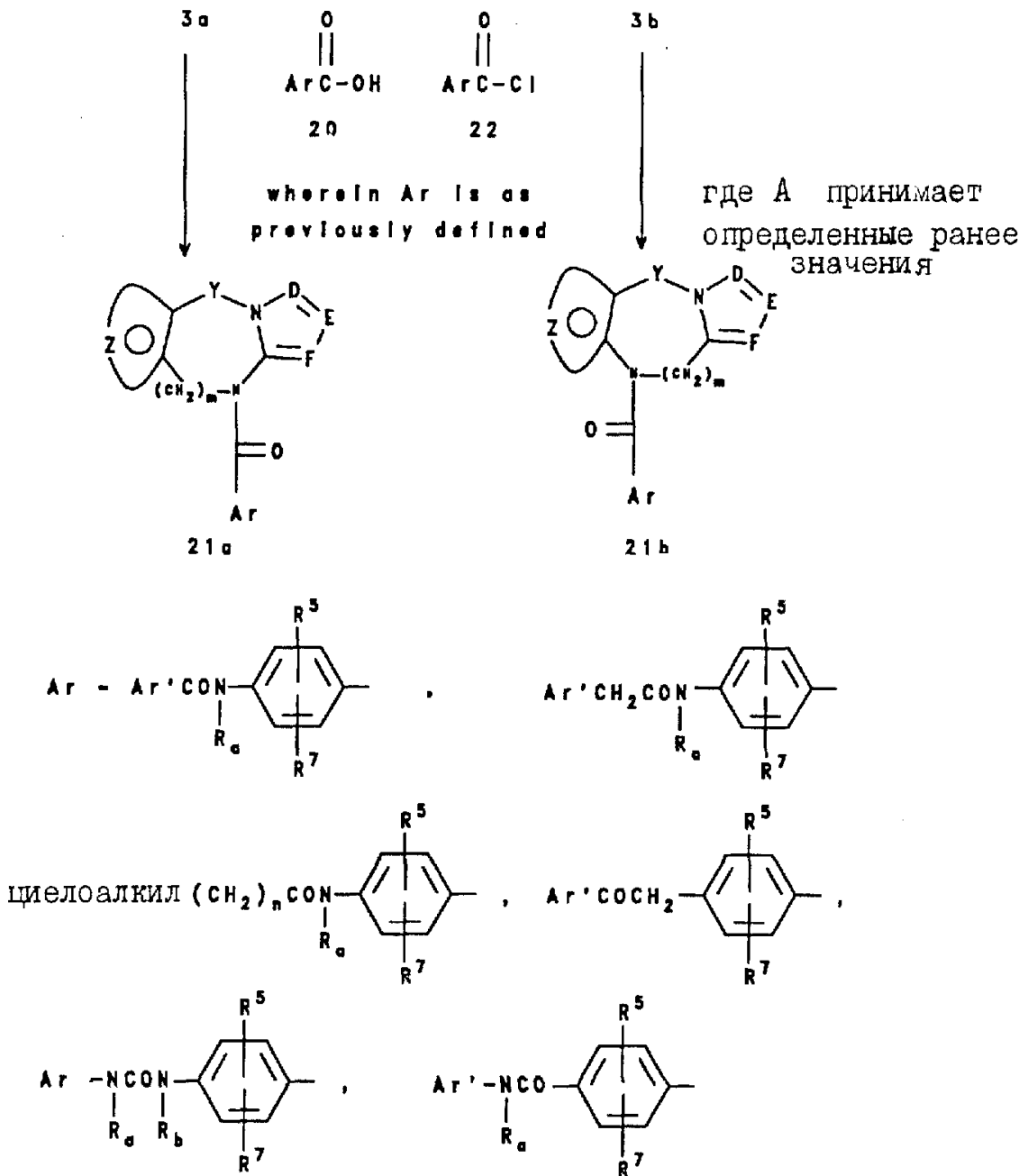
Схема 6



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

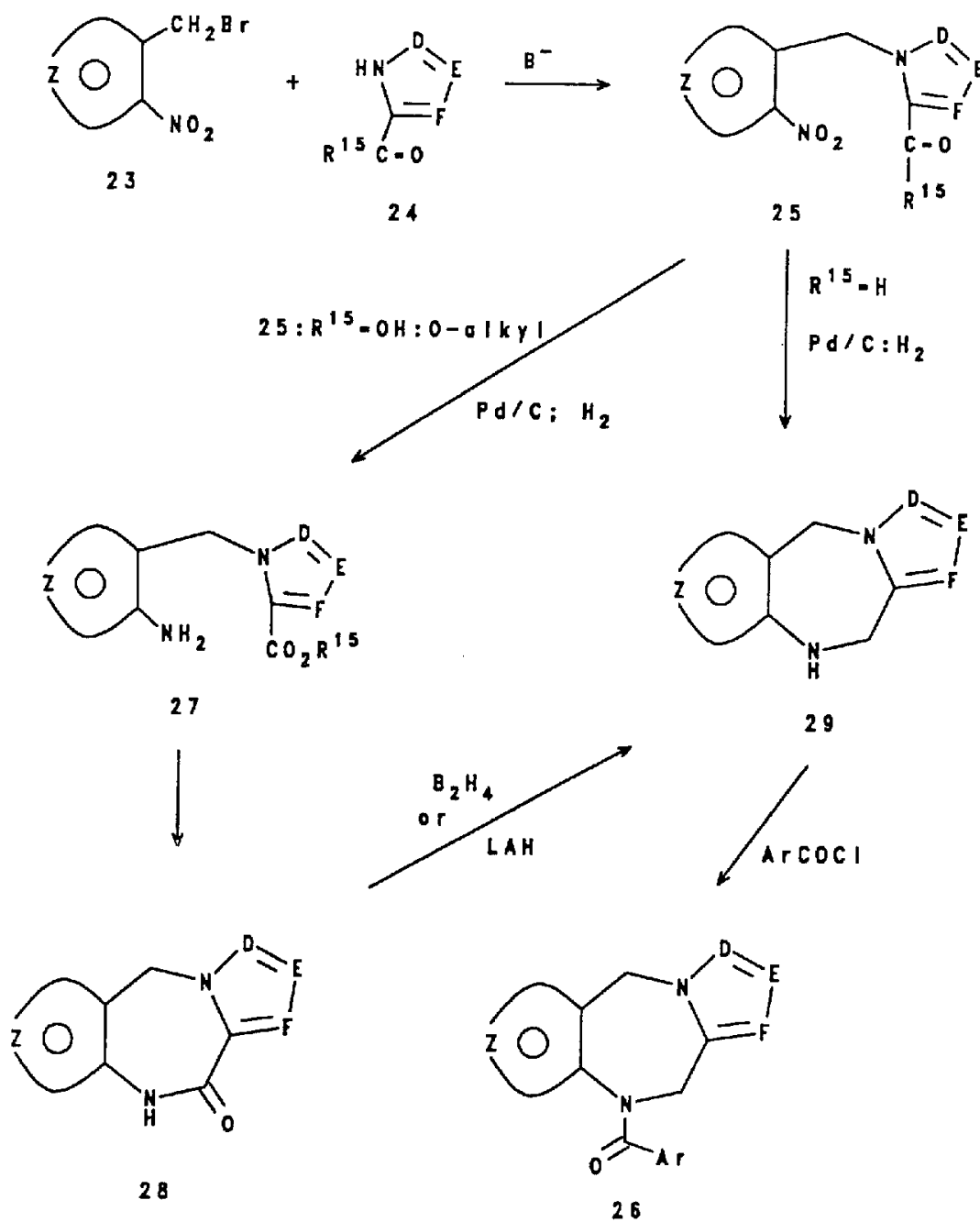
Схема 7



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

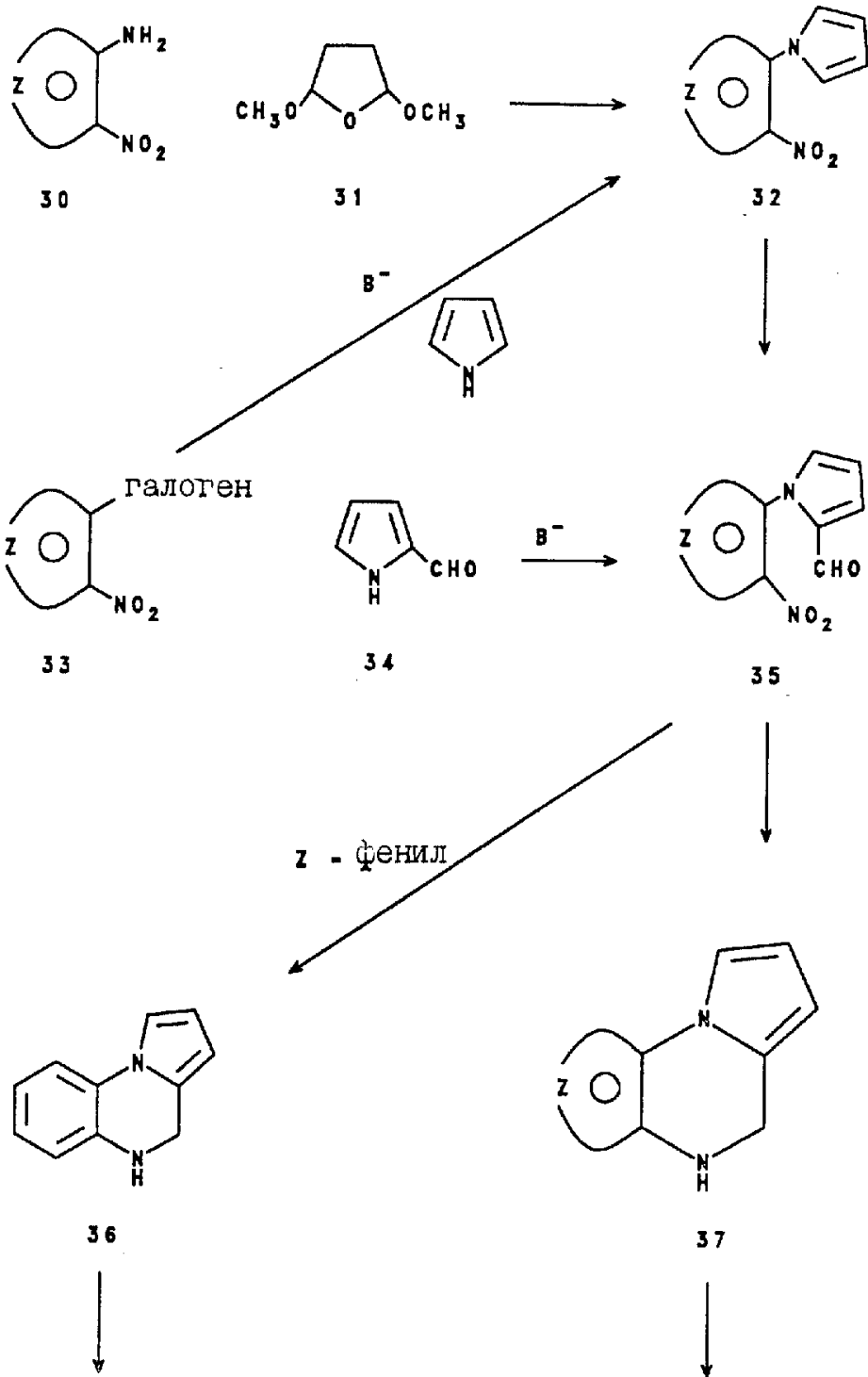
Схема 8



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

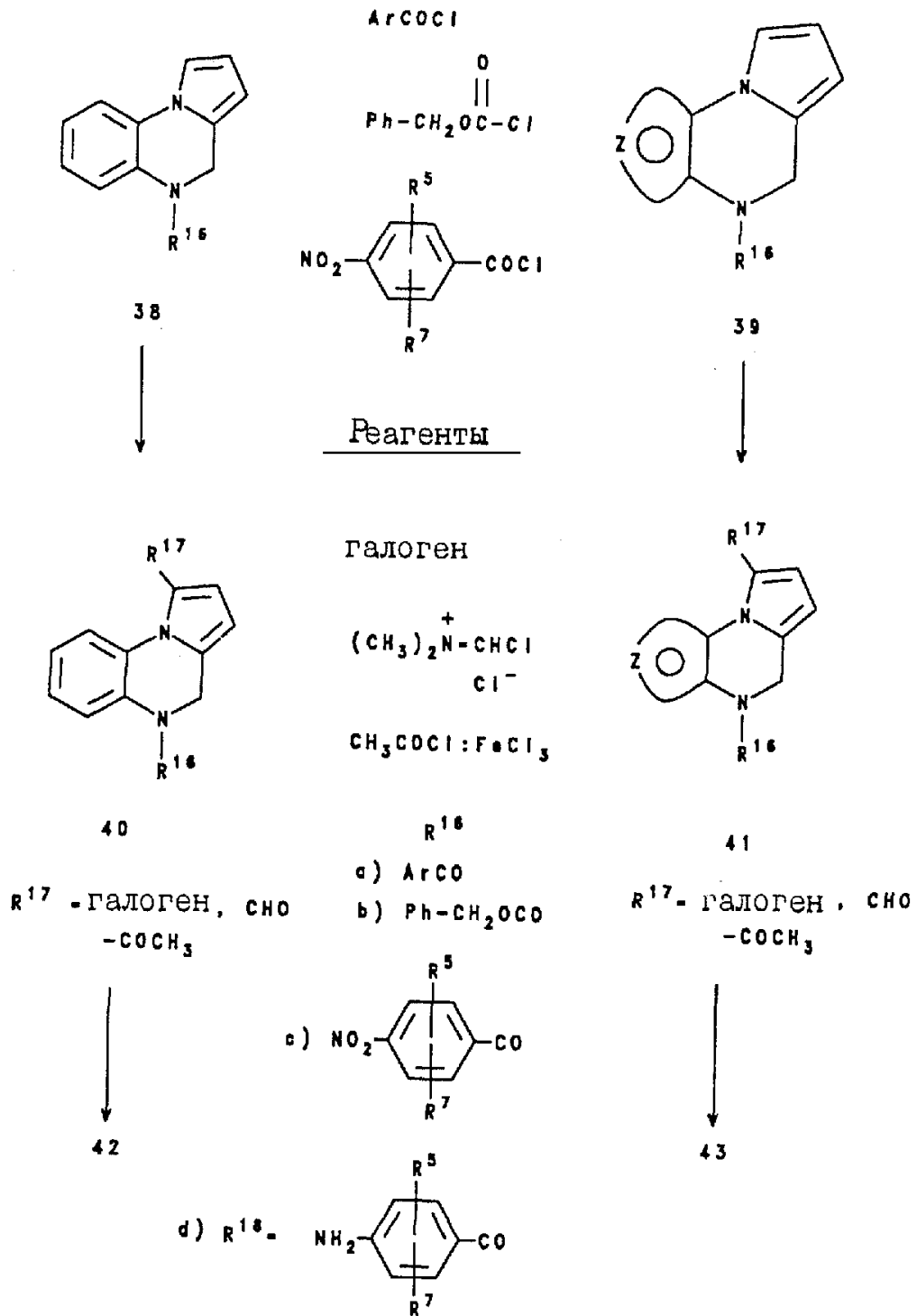
Схема 9



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

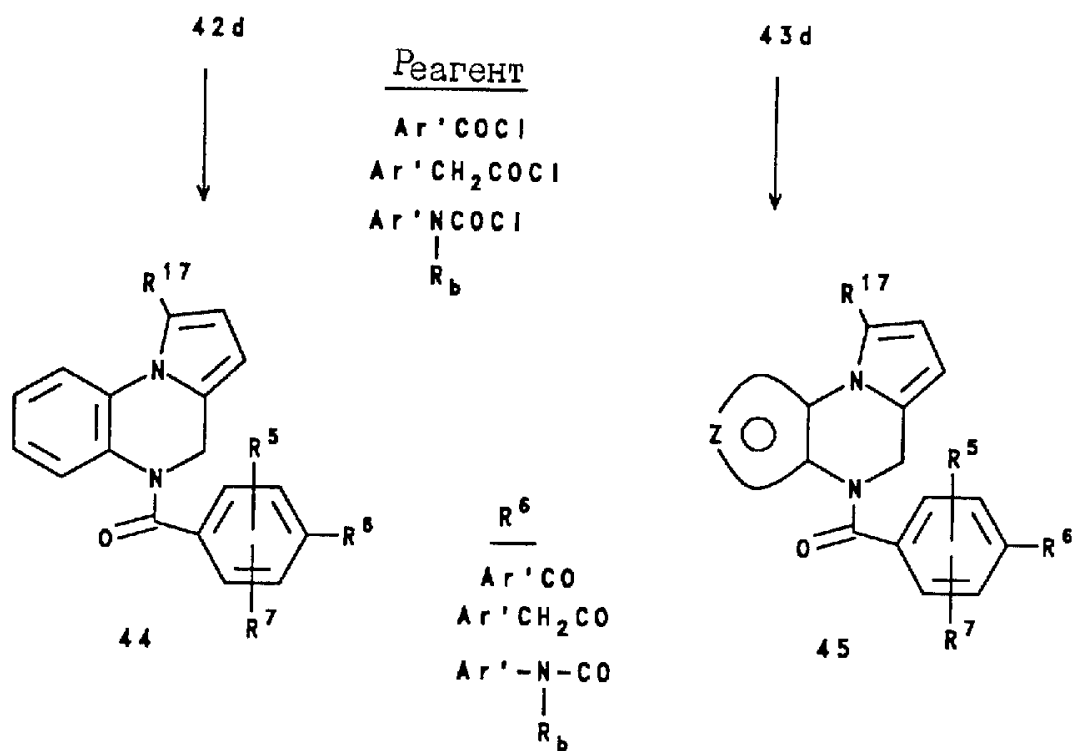
Схема 9 (продолжение)



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

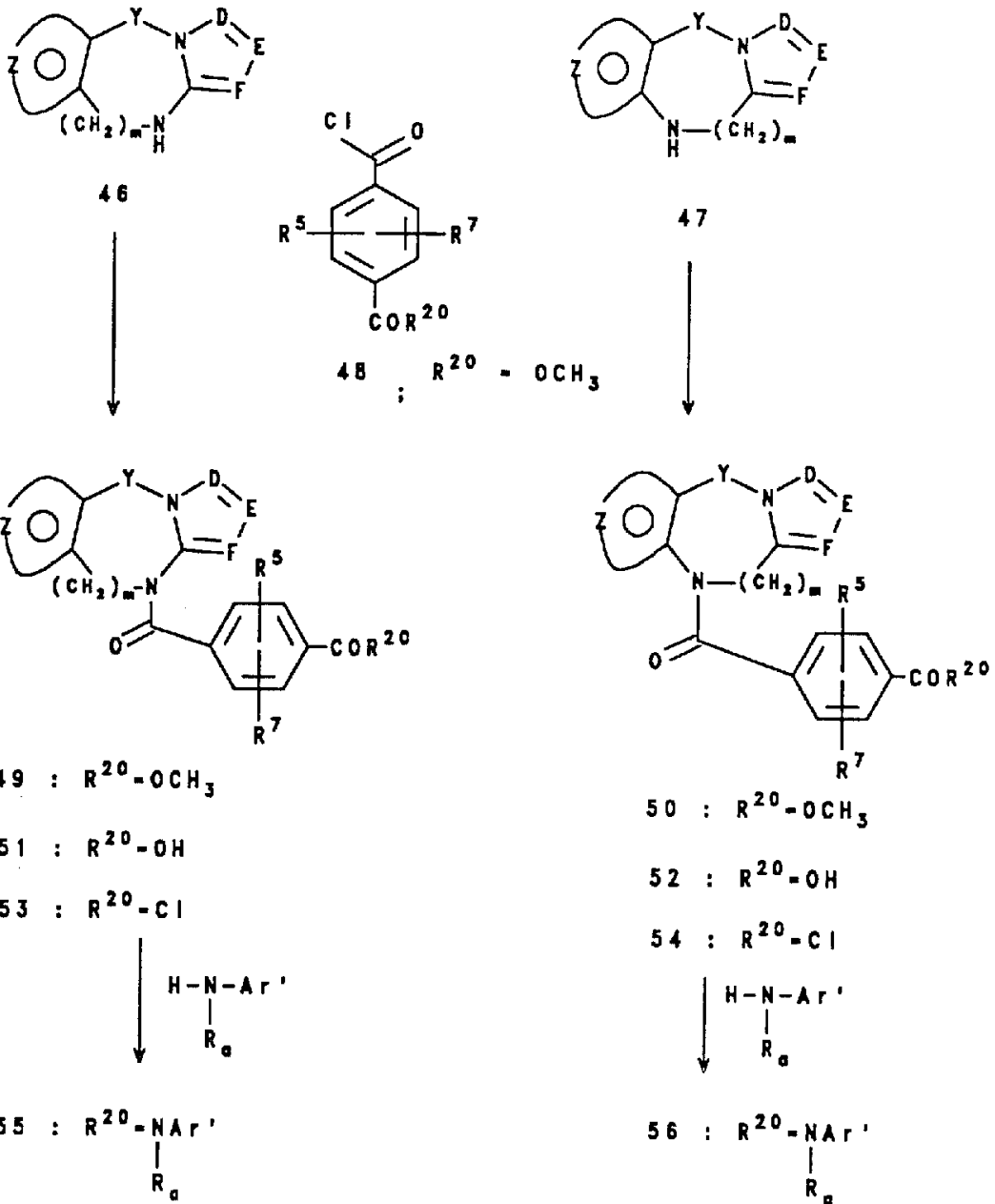
Схема 9 (продолжение)



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

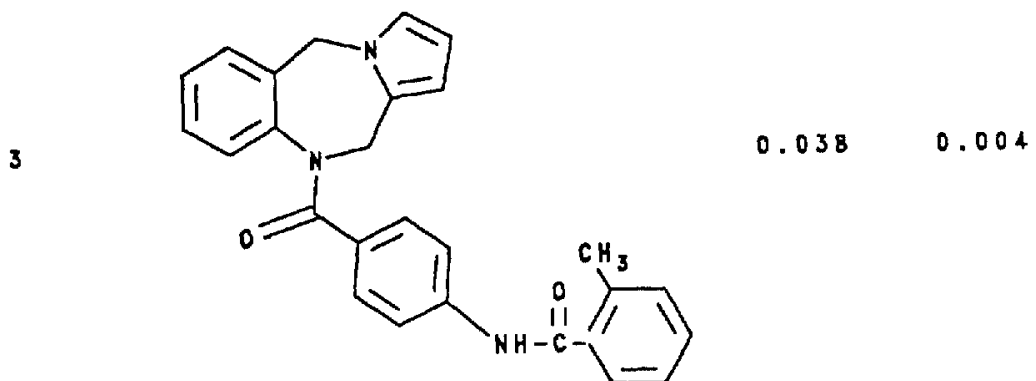
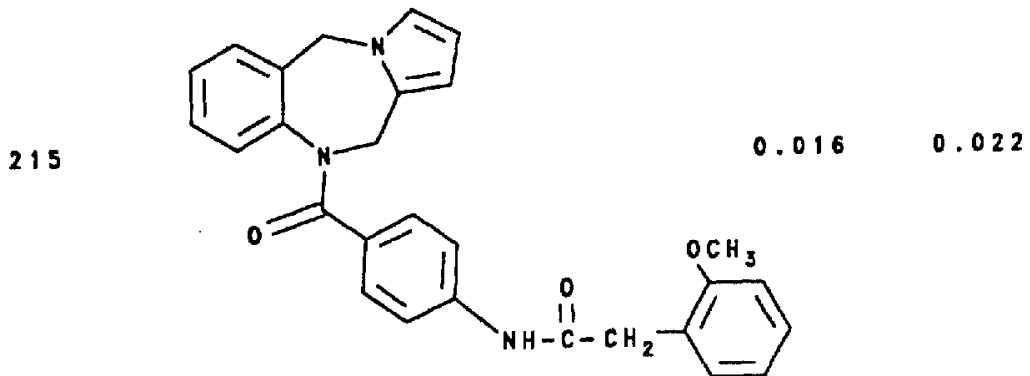
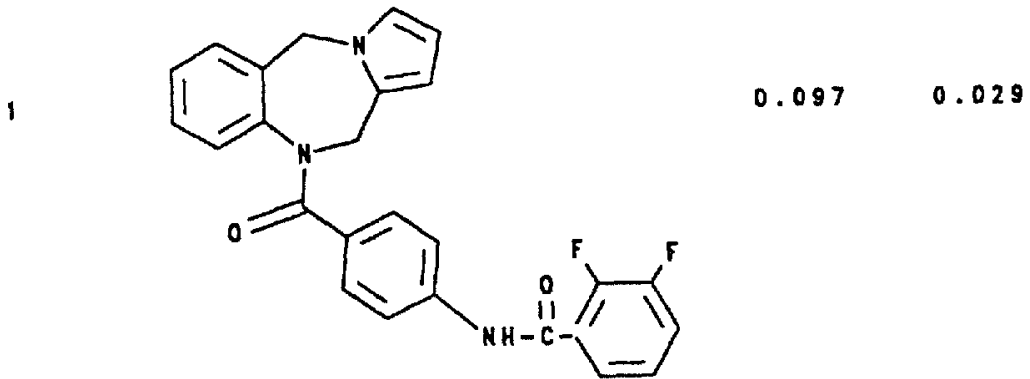
Схема 10



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| пример, N° | Структура | V_I IC_{50} (мкМ) | V_2 IC_{50} (мкМ) |
|------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
|------------|-----------|--------------------------|--------------------------|



RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|---|--|-------|-------|
| 4 | | 0.12 | 0.014 |
| 5 | | 0.015 | 0.025 |
| 6 | | 0.023 | 0.003 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|----|--|-------|-------|
| 7 | | 0.01 | 0.001 |
| 8 | | 0.056 | 0.035 |
| 14 | | 0.17 | 0.066 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|----|--|-----------------------|-------|
| 40 | | 2.4 | 0.12 |
| 41 | | 0.037 | 0.017 |
| 82 | | (10μM)23 × (10μM)71 × | |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|----|--|-----------------------|-------|
| 84 | | 0.045 | 0.077 |
| 85 | | 0.009 | 0.013 |
| 87 | | (10μM) 63x (10μM) 80x | |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|----|--|--------|--------|
| 89 | | 0.023 | 0.008 |
| 91 | | 0.026 | 0.022 |
| 93 | | 0.0009 | 0.0007 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 96 | | 0.056 | 0.011 |
| 116 | | 0.28 | 0.085 |
| 117 | | 2.77 | 0.377 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 354 | | 0.012 | 0.007 |
| 355 | | 0.165 | 0.35 |
| 356 | | 0.087 | 0.053 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 357 | | 0.019 | 0.017 |
| 358 | | 0.011 | 0.016 |
| 384 | | 0.188 | 0.059 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----------|--|-------|-------|
| 2 | | 0.031 | 0.014 |
| 9 | | 0.007 | 0.004 |
| 17 160 | | 1.2 | 0.11 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----------|--|-------|---------|
| 21 | | 0.93 | 0.087 |
| 36 179 | | 0.10 | 0.054 |
| 54 | | 0.31* | 0.007** |

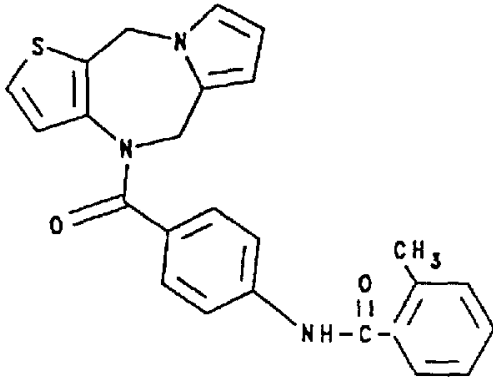
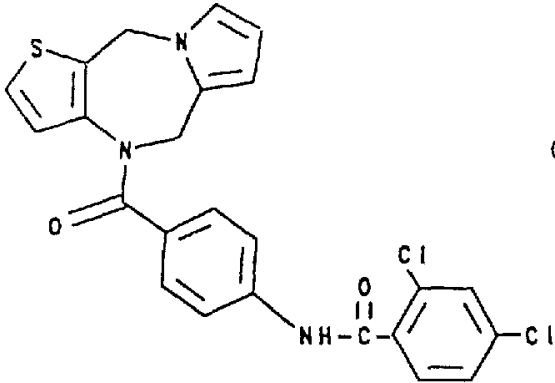
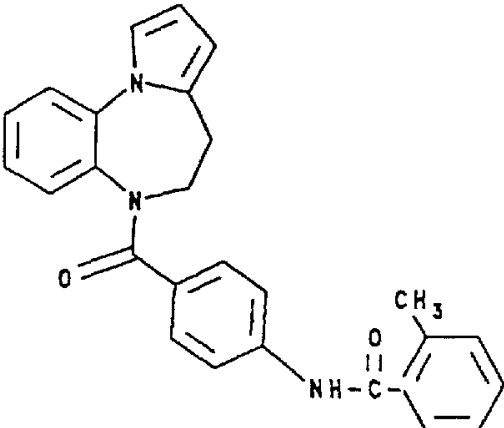
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|------------|--|----------------|-----------------|
| 99 | | 0.027 | 0.010 |
| 210 214 | | 0.058 | 0.016 |
| 217 | | 0.068 0.19* | 0.005 0.01** |

RU 2126006 C1

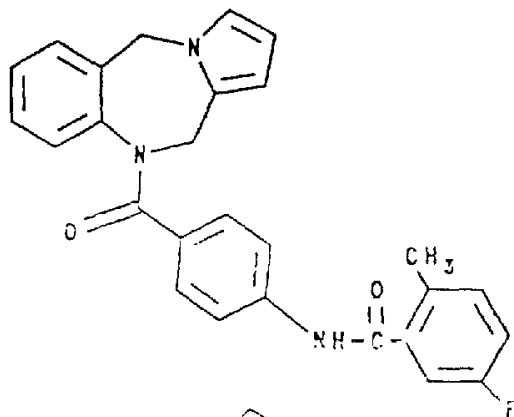
RU 2126006 C1

| | | | |
|------------|---|-------|---------|
| 267 271 |  | 0.22 | 0.028 |
| 274 |  | 0.24* | 0.031** |
| 297 298 |  | 0.27 | 0.033 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

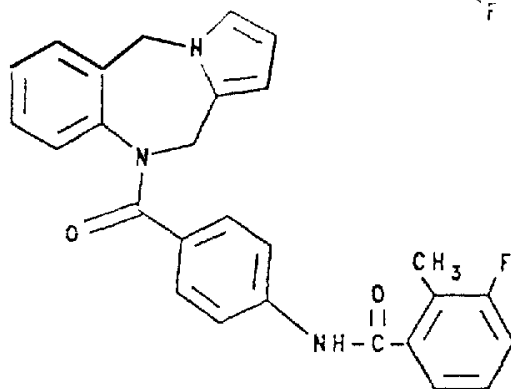
465



0.020*

0.0015**

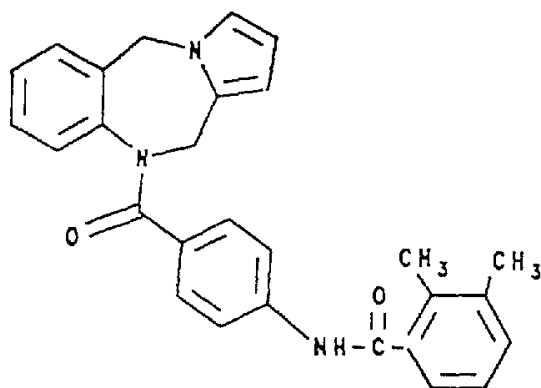
466



0.026

0.004

467



0.031

0.005

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------------|-------------|
| 471 | | 0.045 | 0.0083 |
| 472 | | 0.89 | (10 μM) 22x |
| 473 | | (10 μM) 90x | (10 μM) 56x |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|----------|
| 474 | | 0.087 | 0.038 |
| 476 | | 0.084 | 0.069 |
| 477 | | 0.003* | 0.0032** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|----------|
| 478 | | 0.032* | 0.0019** |
| 479 | | 0.023* | 0.008 |
| 480 | | 0.54* | 0.026** |

RU 2126006 C1

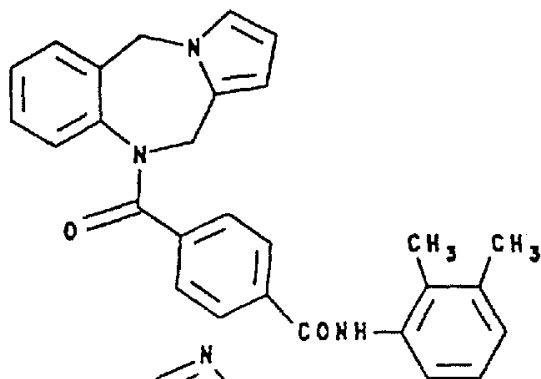
RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|--------|
| 481 | | 1.0 | 0.0034 |
| 482 | | 0.41 | 0.0023 |
| 484 | | 0.097 | 0.025 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

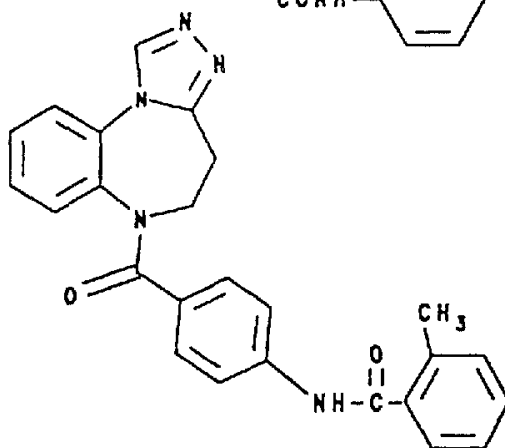
485



0.24

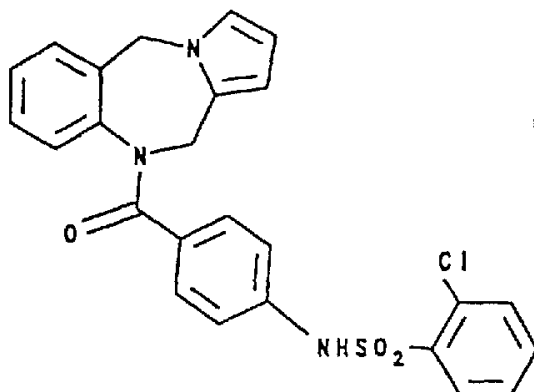
0.013

486



(10μM)39x (10μM)77x

488

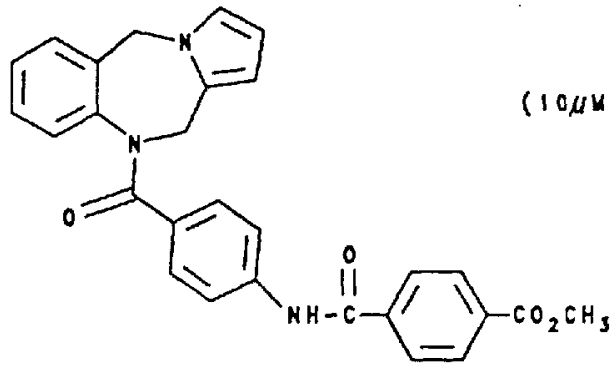


(10μM)96x (10μM)87x

RU 2126006 C1

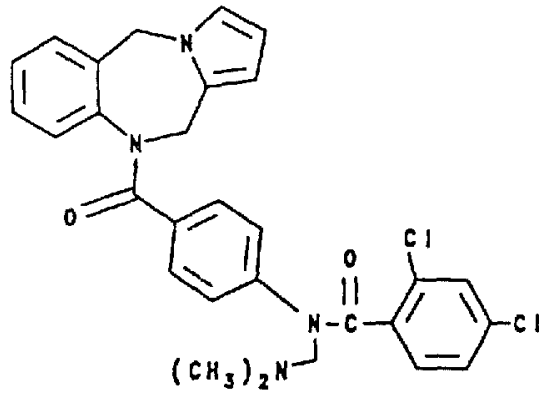
RU 2126006 C1

489



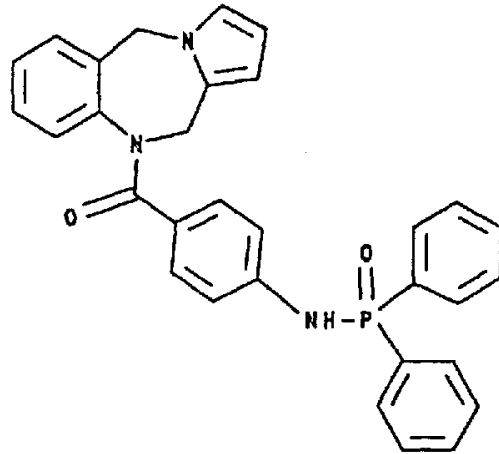
(10μM) 61x (10μM) 82x

490



0.014 0.005

491

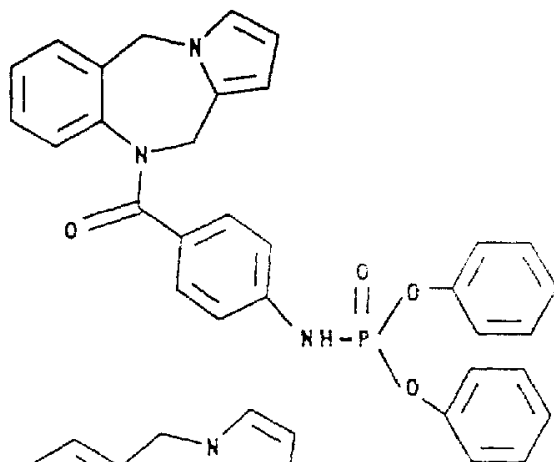


(10μM) 82x (10μM) 83x

RU 2126006 C1

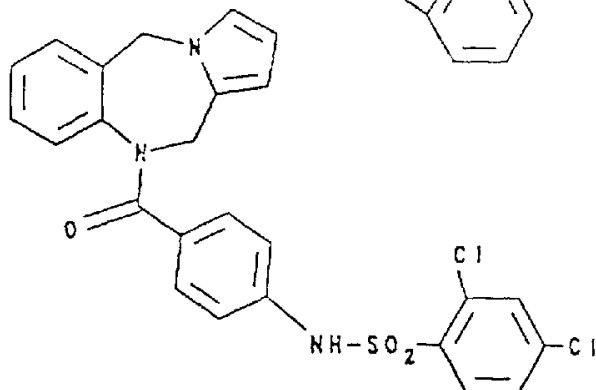
RU 2126006 C1

492



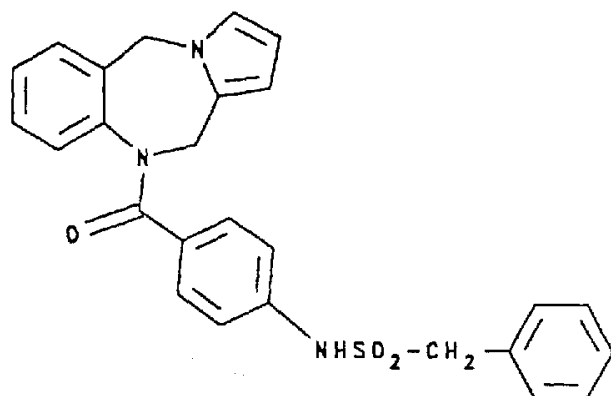
—
0.16 3.2

493



0.14 (10/11) 55x

494



0.11 5.8

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|----------|
| 517 | | 0.21 | 0.015 |
| 518 | | 0.22* | 0.0017** |
| 519 | | 0.12* | 0.0032** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|----------|
| 520 | | 0.35* | 0.0044** |
| 523 | | 0.11* | 0.0028** |
| 524 | | 0.17* | 0.0012** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|-----------|
| 525 | | 0.43* | 0.00042** |
| 526 | | 0.05* | 0.0033** |
| 527 | | 0.026* | 0.00067** |

RU 2126006 C1

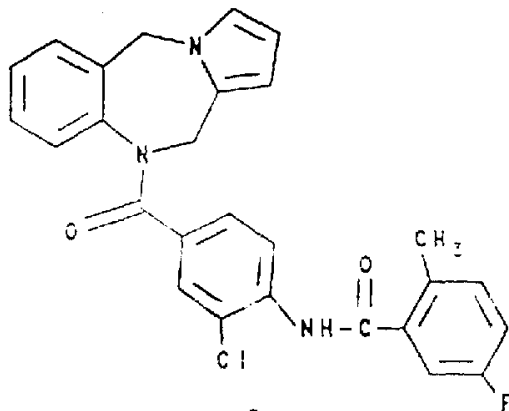
RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|---------|
| 528 | | 0.20* | 0.006** |
| 538 | | 0.052* | 0.001** |
| 546 | | 0.066* | 0.073** |

RU 2126006 C1

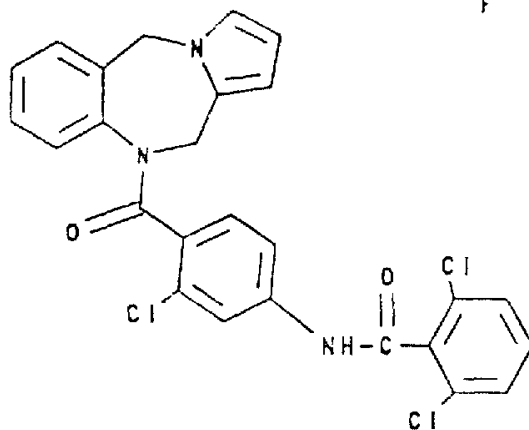
RU 2126006 C1

547



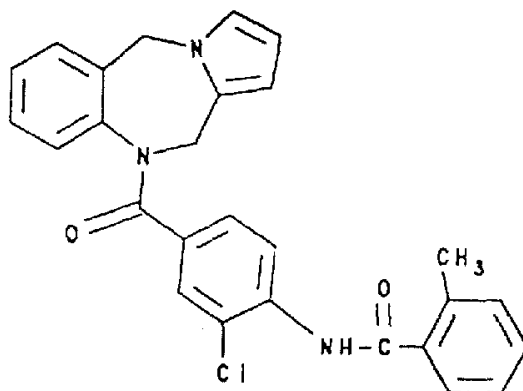
0.016* 0.004**

529



0.99* 0.002**

530



0.003* 0.0037

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 583 | | 0.054 | 0.027 |
| 584 | | 1.2 | 0.48 |
| 585 | | 0.28 | 0.083 |

RU 2126006 C1

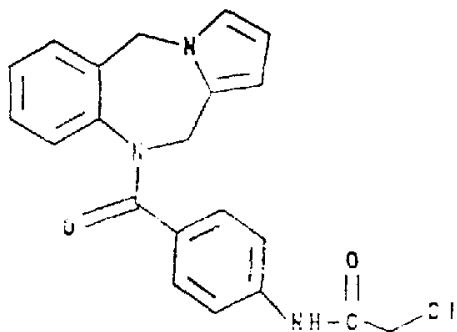
RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 586 | | 0.45 | 0.23 |
| 587 | | 0.067 | 0.022 |
| 588 | | 0.040 | 0.012 |

RU 2126006 C1

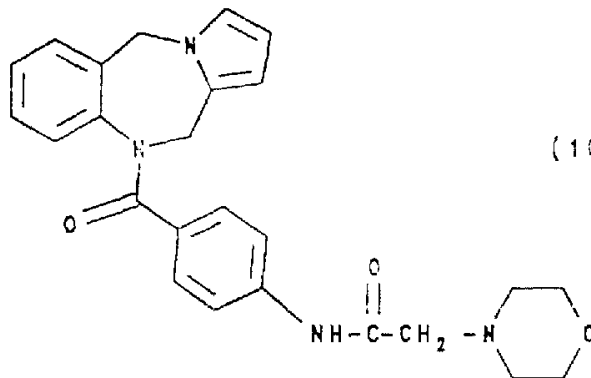
RU 2126006 C1

589



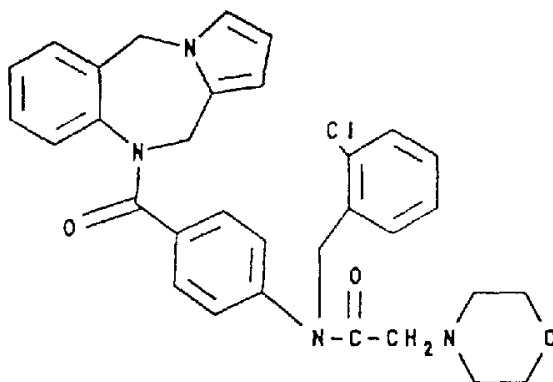
(10μM) 91x (10μM) 82x

590



(10μM) 89x (10μM) 81x

591



(10μM) 45x (10μM) 64x

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-----------------|-----------------|
| 592 | | 3.3 | 0.24 |
| 593 | | 0.21 | 0.042 |
| 594 | | (10 μ M)78* | (10 μ M)23* |

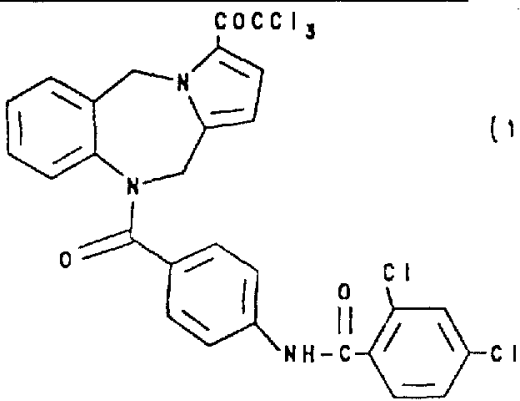
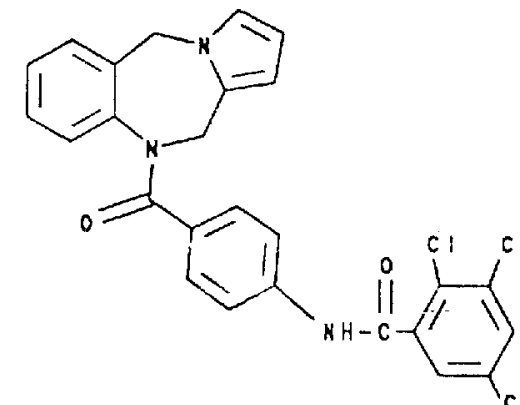
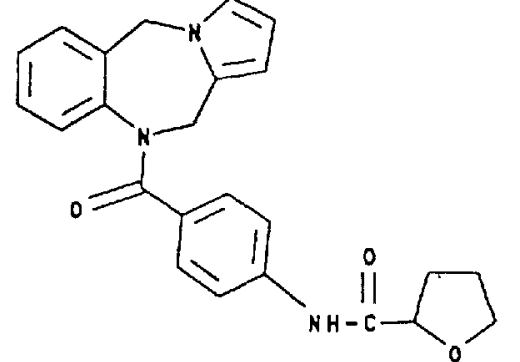
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------------|------------|
| 595 | | (10μM) 57x | (10μM) 93x |
| 687 | | 0.002* | 0.007** |
| 597 | | (10μM) 100x | (10μM) 97x |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | СОСCl ₃ | (10 μ M) 58x | (10 μ M) 93x |
|-----|---|------------------|------------------|
| 598 |  | | |
| 599 |  | 0.046 | 0.014 |
| 600 |  | 0.42 | 0.74 |

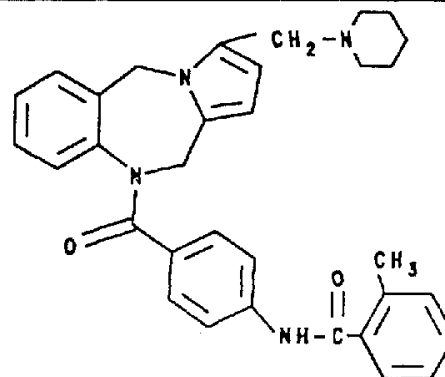
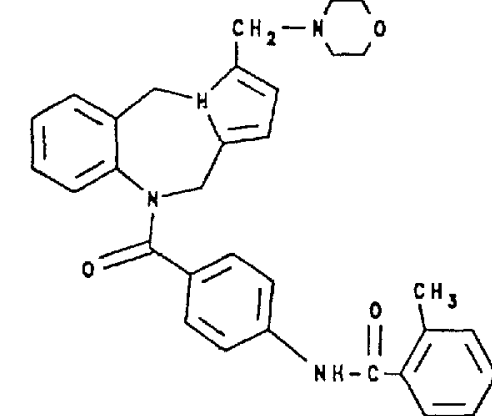
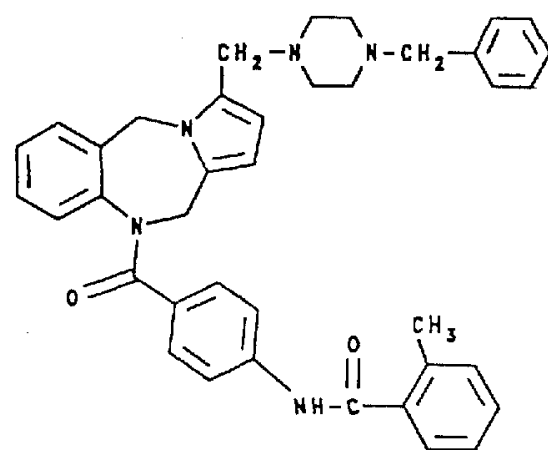
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|---------|
| 609 | | 2.4* | 0.021** |
| 611 | | 0.5* | 0.004** |
| 660 | | 0.073 | 0.064 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 661 |  | 0.057 | 0.057 |
| 662 |  | 0.04 | 0.035 |
| 663 |  | 0.009 | 0.025 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 664 | | 0.12 | 0.048 |
| 665 | | 0.056 | 0.039 |
| 666 | | 0.16 | 0.013 |

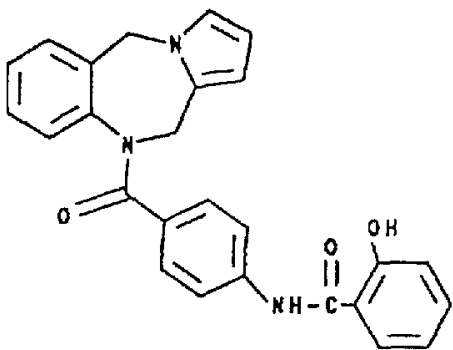
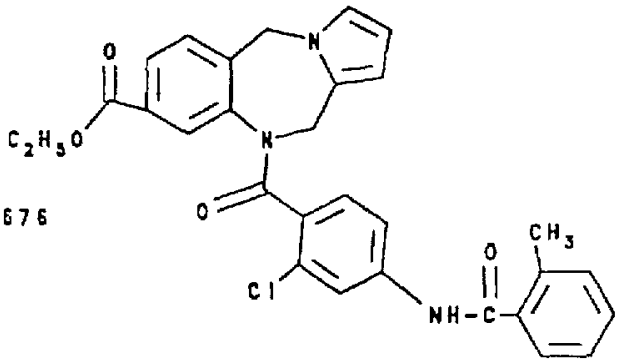
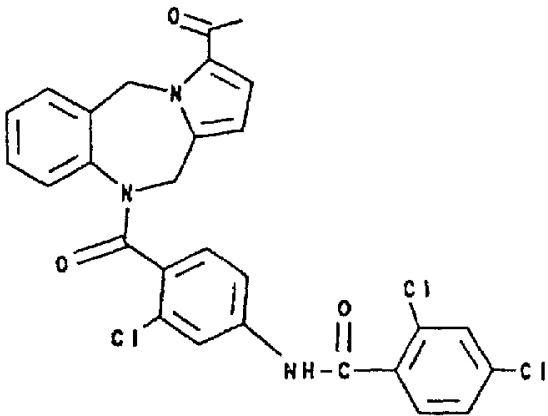
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|---------|
| 667 | | 0.17 | 0.013 |
| 668 | | 0.17* | 0.029** |
| 669 | | 0.071* | 0.035** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|---|------------------|------------------|
| 689 |  | 0.085* | 0.54** |
| 676 |  | (10 μ M) 41* | (10 μ M) 89* |
| 670 |  | 1.1 | 0.29 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|---------|
| 685 | | 0.061* | 0.061** |
| 612 | | 1.7* | 0.01** |

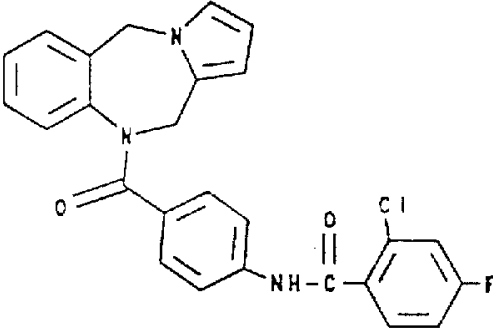
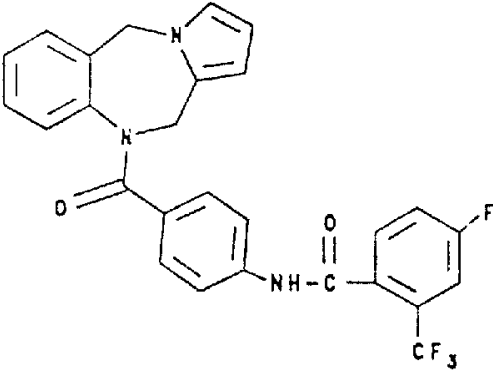
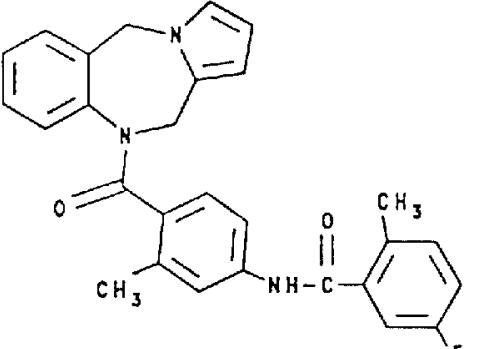
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|----------|
| 688 | | 0.069* | 0.034** |
| 690 | | 0.22* | 0.022** |
| 691 | | 0.072* | 0.0029** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|---|--------|----------|
| 692 |  | 0.007* | 0.004** |
| 693 |  | 0.021* | 0.005** |
| 694 |  | 0.12 | 0.0017** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|--------|----------|
| 695 | | 0.015* | 0.0018** |
| 696 | | 12.4* | 0.065** |
| 697 | | 0.62* | 0.003** |

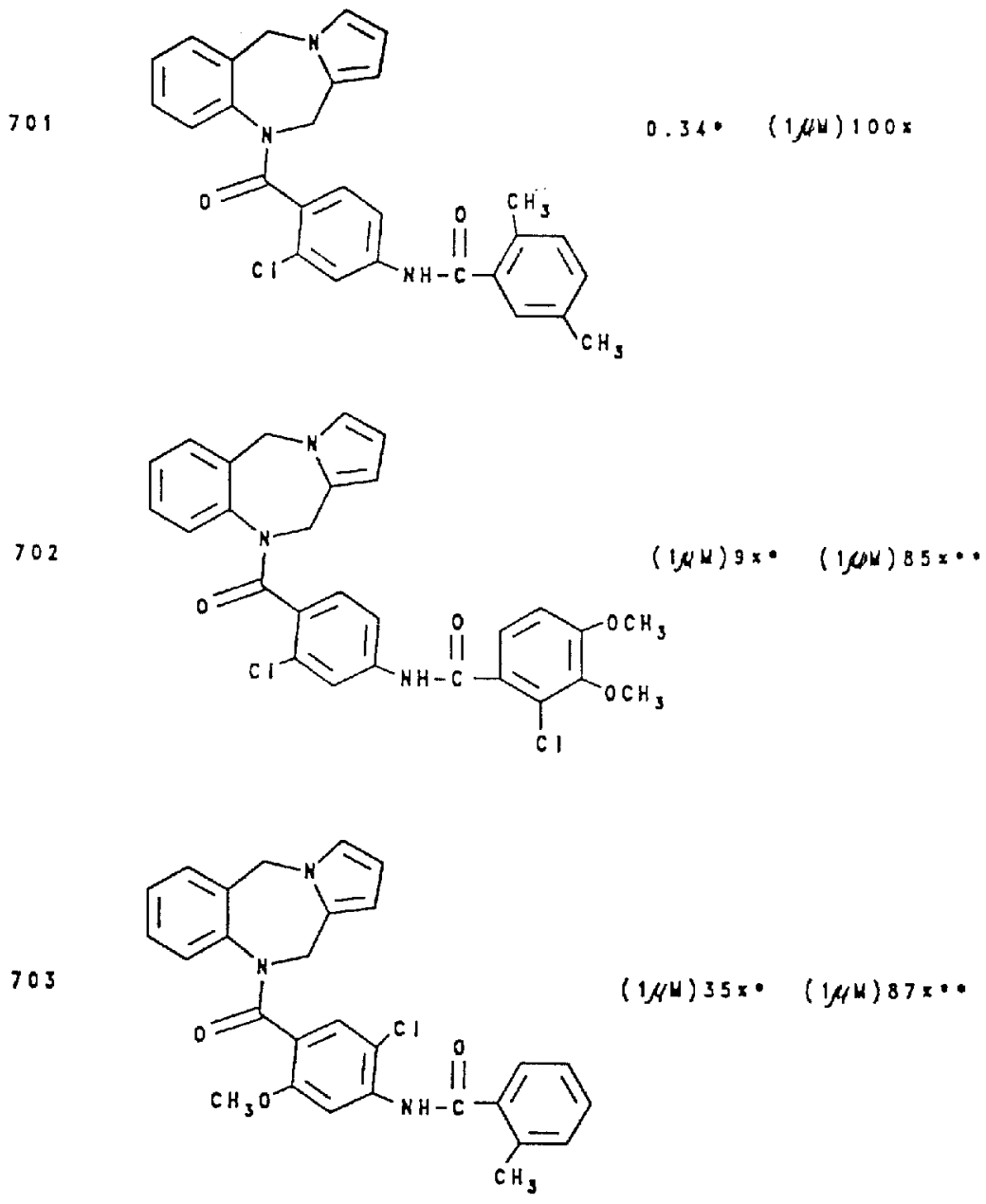
RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|-----------|--------------|
| 698 | | 1.3* | 0.013** |
| 699 | | (1μM)19x | (1μM)100x |
| 700 | | (1μM)77x* | (10μM)100x** |

RU 2126006 C1

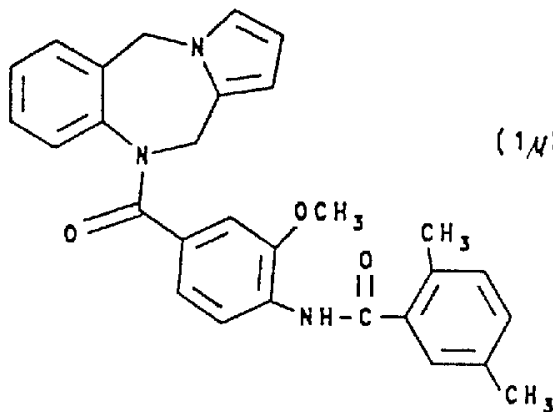
RU 2126006 C1



RU 2126006 C1

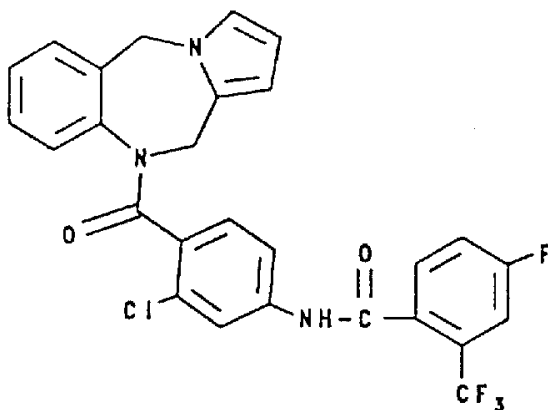
RU 2126006 C1

704



(1 μ M)100x* (1 μ M)92x**

707



0.20* 0.006**

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

| | | | |
|-----|--|---------|---------|
| 714 | | 0.023* | 0.041** |
| 715 | | 0.0078* | 0.073** |
| 716 | | 0.002* | 0.031** |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XIV

Активность V_2 -антагониста вазопрессина для находящихся
в сознании гидратных крыс

| Пример, № | Доза (мл/кг) | N | Объем мочи (мл/4 часа) | Осмолярность (мОсм/кг) |
|-----------|-----------------|----|---------------------------|---------------------------|
| * | | 78 | 13.3±0.3 | 229±6 |
| ** | | 6 | 12.1±1 | 497±53 |
| | | 4 | 12.4±0.8 | 361±30 |
| *** | | 76 | 2±0.2 | 1226±58 |
| 1 | 30 | 2 | 1.1 | 1504 |
| 215 | 30 | 2 | 0.7 | 1520 |
| 3 | 10 | 7 | 15.8±1 | 567±33 |
| | 3 | 8 | 9.6±0.9 | 584±56 |
| | 1 | 5 | 6.5±1 | 515±79 |
| 4 | 10 | 2 | 16.9 | 571 |
| | 3 | 4 | 9.5±1.2 | 646±115 |
| | 1 | 2 | 2 | 1129 |
| 5 | 30 | 2 | 7.7 | 955 |
| | 10 | 2 | 8.5 | 1079 |
| 6 | 30 | 5 | 17.9±1.3 | 616±87 |
| | 10 | 8 | 20.4±1.1 | 346±25 |
| | 3 | 4 | 15±1.6 | 519±30 |
| | 1 | 2 | 6 | 970 |
| 7 | 30 | 2 | 12.4 | 815 |
| | 10 | 2 | 9 | 780 |
| 8 | 30 | 2 | 9.1 | 1010 |
| | 10 | 2 | 3.4 | 1211 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XIV (продолжение)

| | | | | |
|----|----|---|----------|--------|
| 14 | 10 | 2 | 5.2 | 836 |
| | 3 | 2 | 4.5 | 1000 |
| 82 | 30 | 2 | 1.7 | 1808 |
| 84 | 30 | 2 | 6.5 | 425 |
| | 10 | 2 | 4.4 | 416 |
| 85 | 30 | 2 | 12.5 | 383 |
| | 10 | 2 | 2 | 1123 |
| 87 | 20 | 2 | 4.3 | 1300 |
| | 10 | 2 | 3 | 1488 |
| 89 | 30 | 2 | 3.3 | 1320 |
| 91 | 10 | 2 | 12.5 | 414 |
| | 3 | 2 | 2.3 | 1267 |
| 93 | 30 | 2 | 5.1 | 594 |
| 96 | 10 | 4 | 10.3±1.3 | 647±63 |
| | 3 | 2 | 4.4 | 716 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XIV (продолжение)

| | | | | |
|--------|----|---|----------------|---------------|
| 116 | 30 | 2 | 8 | 1295 |
| | 10 | 2 | 5.5 | 1242 |
| 354 | 10 | 2 | 8.8 | 1010 |
| 356 | 10 | 2 | 5.8 | 1023 |
| 358 | 30 | 2 | 5.5 | 875 |
| 2 | 10 | 2 | 9.3 | 1015 |
| 9 | 10 | 2 | 5.8 | 702 |
| 99 | 30 | 2 | 15.2 | 334 |
| 467 | 10 | 2 | 18 | 365 |
| 466 | 10 | 2 | 14.1 | 522 |
| 17,160 | 30 | 2 | 4.1 | 1374 |
| 489 | 10 | 2 | 6.1 | 1194 |
| 490 | 10 | 4 | 71.5 \pm 1.6 | 487 \pm 38 |
| 590 | 10 | 2 | 3 | 1355 |
| 581 | 10 | 4 | 4 \pm 1.2 | 941 \pm 219 |
| 469 | 10 | 2 | 11.3 | 548 |
| 599 | 10 | 2 | 18 | 407 |
| 470 | 10 | 3 | 17 | 387 |
| 484 | 10 | 2 | 8 | 785 |
| 485 | 10 | 2 | 4 | 961 |
| 471 | 10 | 4 | 14.1 \pm 1.9 | 507 \pm 38 |
| 479 | 10 | 2 | 6 | 1042 |
| 482 | 10 | 4 | 22 \pm 0.9 | 372 \pm 17 |
| 54 | 10 | 2 | 5 | 1275 |
| 274 | 10 | 2 | 3 | 1177 |
| 465 | 10 | 2 | 21.8 | 361 |
| 480 | 10 | 2 | 8.8 | 827 |
| 528 | 10 | 2 | 11.3 | 647 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XIV (продолжение)

| | | | | |
|---------|----|---|---------|----------|
| 529 | 10 | 2 | 10.5 | 569 |
| 520 | 10 | 2 | 18.5 | 394 |
| 519 | 10 | 2 | 19.9 | 399 |
| 523 | 10 | 2 | 5 | 1218 |
| 524 | 10 | 2 | 10 | 528 |
| 525 | 10 | 2 | 13 | 557 |
| 526 | 10 | 2 | 17.8 | 455 |
| 527 | 10 | 2 | 19.5 | 430 |
| 530 | 10 | 2 | 6 | 914 |
| 518 | 10 | 2 | 17.5 | 363 |
| 668 | 10 | 2 | 20.7 | 378 |
| 609 | | | | |
| 611 | | | | |
| 472 | 10 | 2 | 4.3 | 1453 |
| 582 | 10 | 2 | 9.5 | 604 |
| 473 | 10 | 2 | 2.3 | 1493 |
| 474 | 10 | 2 | 11.5 | 619 |
| 594 | 10 | 4 | 4.9±1.2 | 1172±182 |
| 586 | 10 | 2 | 4.3 | 1196 |
| 584 | 10 | 2 | 2.5 | 1718 |
| 595 | 10 | 2 | 8.3 | 1474 |
| 588 | 10 | 2 | 9.5 | 687 |
| 587 | 10 | 2 | 9 | 868 |
| 210,214 | 10 | 2 | 15.2 | 451 |
| 597 | 10 | 2 | 5.3 | 1250 |
| 517 | 10 | 2 | 14.7 | 411 |
| 217 | 10 | 2 | 14.3 | 466 |
| 585 | 10 | 2 | 3.3 | 1483 |
| 476 | 10 | 2 | 5 | 1233 |
| 593 | 10 | 2 | 11.8 | 577 |
| 596 | 10 | 2 | 2.8 | 1347 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица XIV (продолжение)

| | | | | |
|-----------|----|---|------|------|
| 297 (298) | 10 | 2 | 7 | 796 |
| 477 | 10 | 2 | 5.3 | 701 |
| 478 | 10 | 2 | 3 | 1399 |
| 481 | 10 | 3 | 17.2 | 473 |
| 267,271 | | | | |
| 592 | | | | |

- * Water-load control Контроль (вода)
 ** Water-load Контроль (вода + ДМСО, 10,0 и 20,0
 Control+DMSO(10%)
 (20%)
 *** AVP-control Контроль (АВП)

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

10 9009212 РУ

Таблица XV
Сосудосуживающая реакция вазопрессина (ВАЗ)

| Доза (мг/кг) | Доза ВАЗ ед./кг В.Б | Мин после дозы | Контроль до ВАЗ | Реакция после ВАЗ | Измене- ние | Среднее изменение | % ингибирования |
|-----------------|------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|----------------------|-----------------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 155 | 188 | 33 | 33.5 | |
| | | | 156 | 190 | 34 | | |
| | 0.02 | | 153 | 213 | 60 | 52.5 | |
| | | | 165 | 210 | 45 | | |
| Номер.1 | 0.01 | 30 | 161 | 165 | 4 | 4 | 88 |
| примера | | | 170 | 174 | 4 | | |
| | 0.02 | | 159 | 170 | 11 | 8 | 85 |
| | | | 167 | 172 | 5 | | |
| | 0.01 | 60 | 157 | 173 | 16 | 16.5 | 51 |
| | | | 164 | 181 | 17 | | |
| | 0.02 | | 157 | 182 | 25 | 20 | 62 |
| | | | 178 | 193 | 15 | | |
| | 0.01 | 90 | 151 | 176 | 25 | 21 | 37 |
| | | | 159 | 176 | 17 | | |
| | 0.02 | | 154 | 184 | 30 | 27 | 49 |
| | | | 165 | 189 | 24 | | |
| | 0.01 | 120 | 150 | 173 | 23 | 22.5 | 33 |
| | | | 157 | 179 | 22 | | |
| | 0.02 | | 150 | 191 | 41 | 37.5 | 29 |
| | | | 162 | 196 | 34 | | |
| | 0.01 | 180 | 148 | 177 | 29 | 29 | 13 |
| | | | 155 | 184 | 29 | | |
| | 0.02 | | 151 | 209 | 58 | 48 | 9 |
| | | | 165 | 203 | 38 | | |
| | 0.01 | 240 | 146 | 176 | 30 | 27 | 19 |
| | | | 151 | 175 | 24 | | |
| | 0.02 | | 151 | 200 | 49 | 39.5 | 25 |
| | | | 162 | 192 | 30 | | |
| | 0.01 | 300 | 146 | 176 | 30 | 32 | 4 |
| | | | 151 | 185 | 34 | | |
| | 0.02 | | 151 | 200 | 49 | 39.5 | 25 |
| | | | 162 | 192 | 30 | | |

Спонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 400, 480 г

RU ? 1 2 6 0 0 6 C 1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 131 | 168 | 37 | 31 |
| | | | 167 | 192 | 25 | |
| | 0.02 | | 131 | 190 | 59 | 50 |
| | | | 173 | 214 | 41 | |
| пример 2 10 i.v. | 0.01 | 30 | 127 | 135 | 8 | 6.5 |
| | | | 175 | 180 | 5 | |
| | 0.02 | | 135 | 144 | 9 | 8 |
| | | | 178 | 185 | 7 | |
| | 0.01 | 60 | 137 | 144 | 7 | 8 |
| | | | 172 | 181 | 9 | |
| | 0.02 | | 135 | 145 | 10 | 13 |
| | | | 176 | 192 | 16 | |
| | 0.01 | 90 | 124 | 138 | 14 | 10.5 |
| | | | 173 | 180 | 7 | |
| | 0.02 | | 132 | 147 | 15 | 15 |
| | | | 173 | 188 | 15 | |
| | 0.01 | 120 | 135 | 143 | 8 | 9.5 |
| | | | 167 | 178 | 11 | |
| | 0.02 | | 134 | 150 | 16 | 15 |
| | | | 170 | 184 | 14 | |
| | 0.01 | 180 | 124 | 142 | 18 | 14 |
| | | | 165 | 175 | 10 | |
| | 0.02 | | 129 | 150 | 21 | 22 |
| | | | 162 | 185 | 23 | |
| | 0.01 | 240 | 125 | 144 | 19 | 16.5 |
| | | | 164 | 178 | 14 | |
| | 0.02 | | 133 | 158 | 25 | 25 |
| | | | 167 | 192 | 25 | |
| | 0.01 | 300 | 127 | 145 | 18 | 17.5 |
| | | | 159 | 176 | 17 | |
| | 0.02 | | 134 | 170 | 36 | 31.5 |
| | | | 163 | 190 | 27 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 430, 480 г

RU 2126006 C1

10 9009212 RU

Таблица XV (продолжение)

| | | | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 175 | 215 | 40 | 50 |
| | | | 175 | 235 | 60 | |
| | 0.02 | | 185 | 240 | 55 | 55 |
| | | | 200 | 255 | 55 | |
| пример.3 | 0.01 | 30 | 180 | 190 | 10 | 70 |
| | | | 175 | 195 | 20 | |
| | 0.02 | | 180 | 205 | 25 | 23.5 |
| | | | 185 | 207 | 22 | |
| | 0.01 | 60 | 185 | 190 | 5 | 12.5 |
| | | | 180 | 200 | 20 | |
| | 0.02 | | 185 | 195 | 10 | 17.5 |
| | | | 185 | 210 | 25 | |
| | 0.01 | 90 | 175 | 185 | 10 | 17.5 |
| | | | 175 | 200 | 25 | |
| | 0.02 | | 185 | 195 | 10 | 15 |
| | | | 185 | 205 | 20 | |
| | 0.01 | 120 | 170 | 185 | 15 | 20 |
| | | | 175 | 200 | 25 | |
| | 0.02 | | 175 | 200 | 25 | 32.5 |
| | | | 185 | 225 | 40 | |
| | 0.01 | 180 | 175 | 195 | 20 | 40 |
| | | | 165 | 205 | 40 | |
| | 0.02 | | 180 | 235 | 55 | 55 |
| | | | 185 | 240 | 55 | |
| | 0.01 | 240 | 165 | 195 | 30 | 40 |
| | | | 160 | 210 | 50 | |
| | 0.02 | | 180 | 225 | 45 | 52.5 |
| | | | 185 | 245 | 60 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 340,330 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 170 | 215 | 45 | 53.5 |
| | 0.02 | | 163 | 225 | 62 | |
| | 0.01 | 30 | 185 | 225 | 40 | 52.5 |
| пример.3 | 0.01 | | 190 | 255 | 65 | |
| | 0.02 | | 170 | 180 | 10 | 15 |
| | 0.01 | 60 | 175 | 175 | 20 | 72 |
| | 0.02 | | 190 | 190 | 15 | 20 |
| | 0.01 | | 185 | 185 | 25 | 62 |
| | 0.02 | | 190 | 190 | 25 | 57 |
| | 0.01 | 90 | 170 | 170 | 20 | 22.5 |
| | 0.02 | | 190 | 190 | 20 | 57 |
| | 0.01 | | 185 | 185 | 25 | 22.5 |
| | 0.02 | | 175 | 175 | 10 | 10 |
| | 0.01 | 120 | 170 | 170 | 10 | 81 |
| | 0.02 | | 185 | 185 | 20 | 62 |
| | 0.01 | | 180 | 180 | 20 | 20 |
| | 0.02 | | 175 | 175 | 15 | 10 |
| | 0.01 | 180 | 170 | 170 | 5 | 81 |
| | 0.02 | | 185 | 185 | 5 | 12.5 |
| | 0.01 | | 185 | 185 | 20 | 76 |
| | 0.02 | | 175 | 180 | 5 | 10 |
| | 0.01 | 240 | 170 | 185 | 15 | 81 |
| | 0.02 | | 185 | 185 | 15 | 17.5 |
| | 0.01 | | 165 | 185 | 20 | 67 |
| | 0.02 | | 170 | 175 | 5 | 5 |
| | 0.01 | | 165 | 165 | 5 | 91 |
| | 0.02 | | 170 | 170 | 5 | 5 |
| | 0.01 | | 160 | 170 | 5 | 10 |
| | 0.02 | | 165 | 175 | 5 | 81 |
| | 0.01 | | 160 | 175 | 15 | 15 |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 340,340 г

RU 2126006 C1

10 9009212 РУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 155 | 215 | 60 | 57.5 |
| | 0.02 | | 165 | 220 | 55 | |
| | 0.01 | 30 | 190 | 230 | 40 | 50 |
| пример.3 | 0.01 | | 175 | 235 | 60 | |
| | 0.02 | | 150 | 165 | 15 | 12.5 |
| | 0.01 | 60 | 175 | 185 | 10 | 78 |
| | 0.02 | | 155 | 175 | 20 | 17.5 |
| | 0.01 | | 175 | 190 | 15 | |
| | 0.02 | | 150 | 160 | 10 | 17.5 |
| | 0.01 | 90 | 155 | 180 | 25 | 70 |
| | 0.02 | | 155 | 180 | 25 | 55 |
| | 0.01 | | 160 | 180 | 20 | |
| | 0.02 | | 145 | 170 | 20 | 65 |
| | 0.01 | 120 | 160 | 175 | 15 | 81 |
| | 0.02 | | 155 | 205 | 50 | 40 |
| | 0.01 | | 155 | 185 | 30 | |
| | 0.02 | | 150 | 165 | 15 | 15 |
| | 0.01 | 180 | 160 | 175 | 15 | 74 |
| | 0.02 | | 155 | 210 | 55 | 10 |
| | 0.01 | | 160 | 195 | 35 | |
| | 0.02 | | 145 | 165 | 20 | 65 |
| | 0.01 | 240 | 155 | 175 | 20 | |
| | 0.02 | | 150 | 190 | 40 | 30 |
| | 0.01 | | 165 | 195 | 30 | |
| | 0.02 | | 145 | 165 | 20 | 22.5 |
| | 0.01 | | 160 | 185 | 25 | 61 |
| | 0.02 | | 155 | 200 | 45 | 5 |
| | | | 165 | 215 | 50 | 47.5 |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 340,360 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица XV (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 167 | 209 | 42 | 35 |
| | 0.02 | | 170 | 198 | 28 | |
| | 0.02 | | 170 | 232 | 62 | 54.5 |
| | 0.01 | 30 | 177 | 224 | 47 | |
| пример 3 10р.о. | 0.01 | | 116 | 124 | 8 | 71 |
| | 0.02 | | 172 | 184 | 12 | |
| | 0.01 | 60 | 113 | 128 | 15 | 18.5 |
| | 0.02 | | 168 | 190 | 22 | |
| | 0.01 | | 115 | 122 | 7 | 70 |
| | 0.02 | | 170 | 184 | 14 | |
| | 0.01 | 90 | 116 | 133 | 17 | 18.5 |
| | 0.02 | | 168 | 188 | 20 | |
| | 0.01 | | 116 | 122 | 6 | 6.5 |
| | 0.02 | | 134 | 141 | 7 | |
| | 0.01 | 120 | 160 | 185 | 25 | 24 |
| | 0.02 | | 167 | 190 | 23 | |
| | 0.01 | | 162 | 172 | 10 | 14.5 |
| | 0.02 | | 165 | 184 | 19 | |
| | 0.01 | 180 | 160 | 168 | 8 | 10.5 |
| | 0.02 | | 161 | 174 | 13 | |
| | 0.01 | | 162 | 162 | 0 | 8 |
| | 0.02 | | 164 | 180 | 16 | |
| | 0.01 | 240 | 156 | 165 | 9 | 13.5 |
| | 0.02 | | 163 | 181 | 18 | |
| | 0.01 | | 162 | 168 | 6 | 8.5 |
| | 0.02 | | 170 | 181 | 11 | |
| | | | 160 | 170 | 10 | 22.5 |
| | | | 175 | 210 | 35 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 380,360 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПЧ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 147 | 182 | 35 | 40 |
| | | | 136 | 181 | 45 | |
| | 0.02 | | 150 | 213 | 63 | 54 |
| | | | 146 | 191 | 45 | |
| пример 3 10р.о. | 0.01 | 30 | 147 | 157 | 10 | 73 |
| | | | 132 | 144 | 12 | |
| | 0.02 | | 148 | 162 | 14 | 16 |
| | | | 134 | 152 | 18 | |
| | 0.01 | 60 | 143 | 155 | 12 | 11.5 |
| | | | 136 | 147 | 11 | |
| | 0.02 | | 151 | 160 | 9 | 22.5 |
| | | | 134 | 170 | 36 | |
| | 0.01 | 90 | 142 | 154 | 12 | 12 |
| | | | 133 | 145 | 12 | |
| | 0.02 | | 145 | 162 | 17 | 17.5 |
| | | | 130 | 148 | 18 | |
| | 0.01 | 120 | 139 | 154 | 15 | 12.5 |
| | | | 133 | 143 | 10 | |
| | 0.02 | | 136 | 164 | 28 | 22.5 |
| | | | 127 | 144 | 17 | |
| | 0.01 | 180 | 147 | 160 | 13 | 15.5 |
| | | | 120 | 138 | 18 | |
| | 0.02 | | 144 | 168 | 24 | 25 |
| | | | 122 | 148 | 26 | |
| | 0.01 | 240 | 145 | 163 | 18 | 19.5 |
| | | | 122 | 143 | 21 | |
| | 0.02 | | 144 | 188 | 44 | 35.5 |
| | | | 126 | 153 | 27 | |
| | 0.01 | 300 | 146 | 166 | 20 | 16.5 |
| | | | 124 | 137 | 13 | |
| | 0.02 | | 153 | 180 | 27 | 24 |
| | | | 134 | 155 | 21 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, л = 2, вес: 500,390 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица XV (продолжение)

| | | | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 146 | 200 | 54 | 49 |
| | | | 139 | 183 | 44 | |
| | 0.02 | | 148 | 205 | 57 | 51.5 |
| | | | 146 | 192 | 46 | |
| пример 3 | 0.01 | 30 | 143 | 158 | 15 | 69 |
| | | | 124 | 139 | 15 | |
| | 0.02 | | 145 | 166 | 21 | 57 |
| | | | 160 | 183 | 23 | |
| | 0.01 | 60 | 143 | 161 | 18 | 57 |
| | | | 131 | 155 | 24 | |
| | 0.02 | | 147 | 185 | 38 | 44 |
| | | | 138 | 158 | 20 | |
| | 0.01 | 90 | 128 | 148 | 20 | 76 |
| | | | 148 | 152 | 4 | |
| | 0.02 | | 154 | 188 | 34 | 46 |
| | | | 133 | 155 | 22 | |
| | 0.01 | 120 | 137 | 155 | 18 | 58 |
| | | | 148 | 171 | 23 | |
| | 0.02 | | 138 | 161 | 23 | 64 |
| | | | 148 | 162 | 14 | |
| | 0.01 | 180 | 146 | 162 | 16 | 57 |
| | | | 139 | 165 | 26 | |
| | 0.02 | | 148 | 179 | 31 | 45 |
| | | | 146 | 172 | 26 | |
| | 0.01 | 240 | 142 | 166 | 24 | 35 |
| | | | 132 | 172 | 40 | |
| | 0.02 | | 126 | 145 | 19 | 47 |
| | | | 139 | 175 | 36 | |
| | 0.01 | 300 | 141 | 162 | 21 | 61 |
| | | | 146 | 163 | 17 | |
| | 0.02 | | 146 | 179 | 33 | 41 |
| | | | 145 | 173 | 28 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 510,510 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|------------------|------|-----|-----|-----|----|---------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 140 | 175 | 35 | 47.5 |
| | | | 142 | 202 | 60 | |
| | 0.02 | | 155 | 194 | 39 | 49.5 |
| | | | 154 | 214 | 60 | |
| пример 4 10 p.o. | 0.01 | 30 | 133 | 173 | 40 | 44.5 6 |
| | | | 139 | 188 | 49 | |
| | 0.02 | | 154 | 178 | 24 | 36 27 |
| | | | 153 | 201 | 48 | |
| | 0.01 | 60 | 156 | 177 | 21 | 30.5 36 |
| | | | 142 | 182 | 40 | |
| | 0.02 | | 156 | 182 | 26 | 44.5 10 |
| | | | 145 | 208 | 63 | |
| | 0.01 | 90 | 153 | 180 | 27 | 38.5 19 |
| | | | 141 | 191 | 50 | |
| | 0.02 | | 163 | 199 | 36 | 52 -5 |
| | | | 152 | 220 | 68 | |
| | 0.01 | 120 | 164 | 198 | 34 | 32.5 32 |
| | | | 146 | 177 | 31 | |
| | 0.02 | | 161 | 194 | 33 | 50.5 -2 |
| | | | 146 | 214 | 68 | |
| | 0.01 | 180 | 149 | 183 | 34 | 35.5 25 |
| | | | 141 | 178 | 37 | |
| | 0.02 | | 148 | 185 | 37 | 44 11 |
| | | | 141 | 192 | 51 | |
| | 0.01 | 240 | 148 | 169 | 21 | 29 39 |
| | | | 133 | 170 | 37 | |
| | 0.02 | | 158 | 184 | 26 | 26 47 |

Спонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 460,510 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|------|-----|-----|-----|----|---------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 137 | 170 | 33 | 31.5 |
| | | | 139 | 169 | 30 | |
| | 0.02 | | 141 | 193 | 52 | 48 |
| | | | 122 | 166 | 44 | |
| пример 5 101.v. | 0.01 | 30 | 141 | 146 | 5 | 5.5 83 |
| | | | 120 | 126 | 6 | |
| | 0.02 | | 143 | 155 | 12 | 13.5 72 |
| | | | 137 | 152 | 15 | |
| | 0.01 | 60 | 144 | 152 | 8 | 7.5 76 |
| | | | 123 | 130 | 7 | |
| | 0.02 | | 144 | 155 | 11 | 10.5 78 |
| | | | 124 | 134 | 10 | |
| | 0.01 | 90 | 148 | 155 | 7 | 9 71 |
| | | | 141 | 152 | 11 | |
| | 0.02 | | 146 | 155 | 9 | 8 83 |
| | | | 145 | 152 | 7 | |
| | 0.01 | 120 | 144 | 158 | 14 | 13 59 |
| | | | 123 | 135 | 12 | |
| | 0.02 | | 148 | 164 | 16 | 15 69 |
| | | | 126 | 140 | 14 | |
| | 0.01 | 180 | 143 | 156 | 13 | 12 62 |
| | | | 124 | 135 | 11 | |
| | 0.02 | | 145 | 164 | 19 | 19 60 |
| | | | 123 | 142 | 19 | |
| | 0.01 | 240 | 137 | 155 | 18 | 17 46 |
| | | | 117 | 133 | 16 | |
| | 0.02 | | 135 | 160 | 25 | 23.5 51 |
| | | | 118 | 140 | 22 | |
| | 0.01 | 300 | 130 | 161 | 31 | 30 5 |
| | | | 112 | 141 | 29 | |
| | 0.02 | | 139 | 181 | 42 | 39.5 18 |
| | | | 119 | 156 | 37 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 460,410 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 143 | 189 | 46 | 36.5 |
| | | | 162 | 189 | 27 | |
| | 0.02 | | 151 | 195 | 44 | 42 |
| | | | 162 | 202 | 40 | |
| пример 6 10i.v. | 0.01 | 30 | 152 | 158 | 6 | 5.5 |
| | | | 157 | 162 | 5 | |
| | 0.02 | | 144 | 165 | 21 | 16 |
| | | | 147 | 158 | 11 | |
| | 0.01 | 60 | 150 | 163 | 13 | 7.5 |
| | | | 177 | 179 | 2 | |
| | 0.02 | | 144 | 170 | 26 | 23 |
| | | | 162 | 182 | 20 | |
| | 0.01 | 90 | 139 | 153 | 14 | 13.5 |
| | | | 155 | 168 | 13 | |
| | 0.02 | | 145 | 168 | 23 | 27 |
| | | | 154 | 185 | 31 | |
| | 0.01 | 120 | 143 | 160 | 17 | 15 |
| | | | 154 | 167 | 13 | |
| | 0.02 | | 143 | 176 | 33 | 29.5 |
| | | | 151 | 177 | 26 | |
| | 0.01 | 180 | 138 | 165 | 27 | 20.5 |
| | | | 152 | 166 | 14 | |
| | 0.02 | | 148 | 189 | 41 | 35 |
| | | | 157 | 186 | 29 | |
| | 0.01 | 240 | 143 | 175 | 32 | 24 |
| | | | 163 | 179 | 16 | |
| | 0.02 | | 151 | 199 | 48 | 35.5 |
| | | | 166 | 189 | 23 | |
| | 0.01 | 300 | 143 | 175 | 32 | 25.5 |
| | | | 165 | 184 | 19 | |
| | 0.02 | | 152 | 193 | 41 | 36 |
| | | | 173 | 204 | 31 | |

Слонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 480, 520 г

RU 2126006 C1

10 9009212 RU

Таблица XX (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 144 | 181 | 37 | 47 |
| | | | 134 | 191 | 57 | |
| | 0.02 | | 140 | 190 | 50 | 56 |
| | | | 150 | 212 | 62 | |
| пример 7 10i.v. | 0.01 | 30 | 141 | 151 | 10 | 6 |
| | | | 152 | 154 | 2 | 87 |
| | 0.02 | | 147 | 162 | 15 | 7.5 |
| | | | 159 | 159 | 0 | 87 |
| | 0.01 | 60 | 138 | 143 | 5 | 6 |
| | | | 148 | 155 | 7 | 86 |
| | 0.02 | | 136 | 145 | 9 | 8 |
| | | | 148 | 155 | 7 | |
| | 0.01 | 90 | 134 | 147 | 13 | 8.5 |
| | | | 142 | 146 | 4 | |
| | 0.02 | | 137 | 149 | 12 | 12.5 |
| | | | 139 | 152 | 13 | 78 |
| | 0.01 | 120 | 132 | 142 | 10 | 80 |
| | | | 136 | 145 | 9 | |
| | 0.02 | | 134 | 150 | 16 | 13 |
| | | | 141 | 151 | 10 | |
| | 0.01 | 180 | 136 | 151 | 15 | 17.5 |
| | | | 138 | 158 | 20 | |
| | 0.02 | | 136 | 158 | 22 | 23 |
| | | | 134 | 158 | 24 | |
| | 0.01 | 240 | 129 | 146 | 17 | 20.5 |
| | | | 132 | 156 | 24 | |
| | 0.02 | | 131 | 157 | 26 | 30.5 |
| | | | 143 | 178 | 35 | |
| | 0.01 | 300 | 128 | 146 | 18 | 57 |
| | | | 136 | 158 | 22 | |
| | 0.02 | | 134 | 151 | 17 | 23 |
| | | | 145 | 174 | 29 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 550,530 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|------|-----|-----|-----|----|---------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 142 | 191 | 49 | 37 |
| | 0.02 | | 145 | 170 | 25 | |
| | 0.01 | 30 | 152 | 213 | 61 | 51.5 |
| пример 8 101.v. | 0.01 | | 147 | 189 | 42 | |
| | 0.02 | | 156 | 178 | 22 | 14.5 61 |
| | 0.01 | 60 | 145 | 152 | 7 | |
| | 0.02 | | 150 | 176 | 26 | 23.5 54 |
| | 0.01 | | 139 | 160 | 21 | |
| | 0.02 | | 145 | 154 | 9 | 14.5 61 |
| | 0.01 | 90 | 150 | 170 | 20 | |
| | 0.02 | | 145 | 162 | 17 | 21.5 58 |
| | 0.01 | | 158 | 184 | 26 | |
| | 0.02 | | 146 | 154 | 8 | 10 73 |
| | 0.01 | 120 | 160 | 172 | 12 | |
| | 0.02 | | 142 | 160 | 18 | 17.5 66 |
| | 0.01 | | 161 | 178 | 17 | |
| | 0.02 | | 141 | 154 | 13 | 11.5 69 |
| | 0.01 | 180 | 156 | 166 | 10 | |
| | 0.02 | | 139 | 154 | 15 | 15.5 70 |
| | 0.01 | | 162 | 178 | 16 | |
| | 0.02 | | 139 | 156 | 17 | 14 62 |
| | 0.01 | 240 | 157 | 168 | 11 | |
| | 0.02 | | 140 | 172 | 32 | 28 46 |
| | 0.01 | | 158 | 182 | 24 | |
| | 0.02 | | 138 | 151 | 13 | 15 59 |
| | 0.01 | 300 | 148 | 165 | 17 | |
| | 0.02 | | 143 | 178 | 35 | 29 44 |
| | 0.01 | | 152 | 175 | 23 | |
| | 0.02 | | 143 | 161 | 18 | 18 51 |
| | 0.01 | | 147 | 165 | 18 | |
| | 0.02 | | 153 | 183 | 30 | 28 46 |
| | | | 157 | 183 | 26 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 585 450) Г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 167 | 183 | 16 | 22 |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|---------|
| | 0.02 | | 162 | 190 | 28 | |
| | | | 163 | 193 | 30 | 50.5 |
| | | | 154 | 225 | 71 | |
| пример 41 10 i.v. | 0.01 | 30 | 153 | 164 | 11 | 12 45 |
| | | | 163 | 176 | 13 | |
| | 0.02 | | 161 | 194 | 33 | 23.5 53 |
| | | | 155 | 169 | 14 | |
| | 0.01 | 60 | 161 | 171 | 10 | 9 59 |
| | | | 159 | 167 | 8 | |
| | 0.02 | | 156 | 172 | 16 | 18 64 |
| | | | 153 | 173 | 20 | |
| | 0.01 | 90 | 154 | 169 | 15 | 14 36 |
| | | | 166 | 179 | 13 | |
| | 0.02 | | 151 | 179 | 28 | 22.5 55 |
| | | | 153 | 170 | 17 | |
| | 0.01 | 120 | 150 | 160 | 10 | 14 36 |
| | | | 151 | 169 | 18 | |
| | 0.02 | | 149 | 163 | 14 | 16.5 67 |
| | | | 164 | 183 | 19 | |
| | 0.01 | 180 | 153 | 167 | 14 | 13.5 39 |
| | | | 156 | 169 | 13 | |
| | 0.02 | | 154 | 172 | 18 | 21 58 |
| | | | 155 | 179 | 24 | |
| | 0.01 | 240 | 151 | 162 | 11 | 12.5 43 |
| | | | 151 | 165 | 14 | |
| | 0.02 | | 156 | 179 | 23 | 23.5 53 |
| | | | 158 | 182 | 24 | |
| | 0.01 | 300 | 145 | 160 | 15 | 15 32 |
| | | | 150 | 165 | 15 | |
| | 0.02 | | 150 | 180 | 30 | 27 47 |
| | | | 155 | 179 | 24 | |

Слонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 400, 400 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 164 | 209 | 45 | 47.5 |
| | | | 160 | 210 | 50 | |
| | 0.02 | | 186 | 229 | 43 | 51.5 |
| | | | 156 | 216 | 60 | |
| пример 82 10 i.v. | 0.01 | 30 | 156 | 195 | 39 | 36 |
| | | | 152 | 185 | 33 | |
| | 0.02 | | 165 | 218 | 53 | 54 |
| | | | 159 | 214 | 55 | |
| пример 82 20 i.v. | 0.01 | 60 | 162 | 180 | 18 | 15.5 |
| | | | 147 | 160 | 13 | |
| | 0.02 | | 161 | 199 | 38 | 37 |
| | | | 151 | 187 | 36 | |
| | 0.01 | 90 | 158 | 181 | 23 | 23.5 |
| | | | 144 | 168 | 24 | |
| | 0.02 | | 144 | 175 | 31 | 24 |
| | | | 143 | 160 | 17 | |
| | 0.01 | 120 | 157 | 173 | 16 | 16.5 |
| | | | 143 | 160 | 17 | |
| | 0.02 | | 161 | 200 | 39 | 38.5 |
| | | | 152 | 190 | 38 | |
| | 0.01 | 180 | 149 | 171 | 22 | 18.5 |
| | | | 139 | 154 | 15 | |
| | 0.02 | | 150 | 197 | 47 | 43.5 |
| | | | 130 | 170 | 40 | |
| | 0.01 | 240 | 144 | 175 | 31 | 29 |
| | | | 143 | 170 | 27 | |
| | 0.02 | | 150 | 198 | 48 | 42 |
| | | | 146 | 182 | 36 | |
| | 0.01 | 300 | 152 | 185 | 33 | 32 |
| | | | 136 | 167 | 31 | |
| | 0.02 | | 156 | 206 | 50 | 53 |
| | | | 147 | 203 | 56 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 470,470 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 147 | 191 | 44 | 46 |
| | | | 163 | 211 | 48 | |
| | 0.02 | | 154 | 212 | 58 | 61 |
| | | | 160 | 224 | 64 | |
| пример 84 10 i.v. | 0.01 | 30 | 146 | 165 | 19 | 10.5 |
| | | | 172 | 174 | 2 | |
| | 0.02 | | 152 | 168 | 16 | 14.5 |
| | | | 159 | 172 | 13 | |
| | 0.01 | 60 | 152 | 167 | 15 | 16.5 |
| | | | 154 | 172 | 18 | |
| | 0.02 | | 158 | 201 | 43 | 33.5 |
| | | | 161 | 185 | 24 | |
| | 0.01 | 90 | 144 | 158 | 14 | 13 |
| | | | 153 | 165 | 12 | |
| | 0.02 | | 152 | 173 | 21 | 26 |
| | | | 156 | 187 | 31 | |
| | 0.01 | 120 | 150 | 166 | 16 | 19.5 |
| | | | 143 | 166 | 23 | |
| | 0.02 | | 150 | 175 | 25 | 32.5 |
| | | | 147 | 187 | 40 | |
| | 0.01 | 180 | 141 | 168 | 27 | 24.5 |
| | | | 149 | 171 | 22 | |
| | 0.02 | | 148 | 170 | 22 | 31.5 |
| | | | 148 | 189 | 41 | |
| | 0.01 | 240 | 131 | 154 | 23 | 26 |
| | | | 143 | 172 | 29 | |
| | 0.02 | | 149 | 186 | 37 | 37 |
| | | | 148 | 185 | 37 | |
| | 0.01 | 300 | 137 | 161 | 24 | 22.5 |
| | | | 151 | 172 | 21 | |
| | 0.02 | | 148 | 193 | 45 | 43 |
| | | | 150 | 191 | 41 | 30 |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 600,490 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица XV (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 144 | 165 | 21 | 26.5 |
| | | | 127 | 159 | 32 | |
| | 0.02 | | 147 | 190 | 43 | 35.5 |
| | | | 137 | 165 | 28 | |
| пример 85 10 i.v. | 0.01 | 30 | 162 | 163 | 1 | 4.5 |
| | | | 119 | 127 | 8 | |
| | 0.02 | | 156 | 166 | 10 | 9 |
| | | | 130 | 138 | 8 | |
| | 0.01 | 60 | 156 | 162 | 6 | 7 |
| | | | 124 | 132 | 8 | |
| | 0.02 | | 156 | 168 | 12 | 9.5 |
| | | | 129 | 136 | 7 | |
| | 0.01 | 90 | 151 | 160 | 9 | 9.5 |
| | | | 125 | 135 | 10 | |
| | 0.02 | | 143 | 150 | 7 | 7.5 |
| | | | 124 | 132 | 8 | |
| | 0.01 | 120 | 145 | 152 | 7 | 9 |
| | | | 123 | 134 | 11 | |
| | 0.02 | | 139 | 147 | 8 | 6.5 |
| | | | 127 | 132 | 5 | |
| | 0.01 | 180 | 125 | 141 | 16 | 15.5 |
| | | | 118 | 133 | 15 | |
| | 0.02 | | 129 | 147 | 18 | 19.5 |
| | | | 106 | 127 | 21 | |
| | 0.01 | 240 | 129 | 144 | 15 | 12 |
| | | | 107 | 116 | 9 | |
| | 0.02 | | 135 | 152 | 17 | 18 |
| | | | 108 | 127 | 19 | |
| | 0.01 | 300 | 129 | 144 | 15 | 12 |
| | | | 107 | 116 | 9 | |
| | 0.02 | | 135 | 152 | 17 | 18 |
| | | | 108 | 127 | 19 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 540,530 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 141 | 205 | 64 | 62.5 |
| | | | 138 | 199 | 61 | |
| | 0.02 | | 138 | 227 | 89 | 66.5 |
| | | | 143 | 187 | 44 | |
| пример 87 10 i.v. | 0.01 | 30 | 136 | 210 | 74 | 20 |
| | | | 145 | 171 | 26 | |
| | 0.02 | | 157 | 227 | 70 | 14 |
| | | | 144 | 188 | 44 | |
| пример 87 20 i.v. | 0.01 | 60 | 133 | 150 | 17 | 14.5 |
| | | | 143 | 155 | 12 | |
| | 0.02 | | 150 | 191 | 41 | 32.5 |
| | | | 143 | 167 | 24 | |
| | 0.01 | 90 | 140 | 163 | 23 | 24.5 |
| | | | 141 | 167 | 26 | |
| | 0.02 | | 148 | 197 | 49 | 33.5 |
| | | | 145 | 163 | 18 | |
| | 0.01 | 120 | 136 | 162 | 26 | 26 |
| | | | 146 | 172 | 26 | |
| | 0.02 | | 152 | 196 | 44 | 35.5 |
| | | | 150 | 177 | 27 | |
| | 0.01 | 180 | 130 | 163 | 33 | 26.5 |
| | | | 139 | 159 | 20 | |
| | 0.02 | | 148 | 192 | 44 | 37.5 |
| | | | 142 | 173 | 31 | |
| | 0.01 | 240 | 135 | 172 | 37 | 28.5 |
| | | | 132 | 152 | 20 | |
| | 0.02 | | 136 | 191 | 55 | 41 |
| | | | 133 | 160 | 27 | |
| | 0.01 | 300 | 140 | 177 | 37 | 30 |
| | | | 128 | 151 | 23 | |
| | 0.02 | | 138 | 201 | 63 | 48.5 |
| | | | 134 | 168 | 34 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 480,550 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|---------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 149 | 178 | 29 | 40 |
| | | | 158 | 209 | 51 | |
| | 0.02 | | 150 | 213 | 63 | 62 |
| | | | 161 | 222 | 61 | |
| пример 89 10 i.v. | 0.01 | 30 | 155 | 160 | 5 | 5 88 |
| | | | 160 | 165 | 5 | |
| | 0.02 | | 160 | 170 | 10 | 5 92 |
| | | | 160 | 160 | 0 | |
| | 0.01 | 60 | 160 | 170 | 10 | 7.5 81 |
| | | | 160 | 165 | 5 | |
| | 0.02 | | 155 | 170 | 15 | 10 84 |
| | | | 175 | 180 | 5 | |
| | 0.01 | 90 | 150 | 155 | 5 | 7.5 81 |
| | | | 160 | 170 | 10 | |
| | 0.02 | | 150 | 165 | 15 | 12.5 80 |
| | | | 160 | 170 | 10 | |
| | 0.01 | 120 | 140 | 155 | 15 | 15 63 |
| | | | 155 | 170 | 15 | |
| | 0.02 | | 140 | 170 | 30 | 27.5 56 |
| | | | 155 | 180 | 25 | |
| | 0.01 | 180 | 135 | 160 | 25 | 25 38 |
| | | | 155 | 180 | 25 | |
| | 0.02 | | 140 | 170 | 30 | 32.5 48 |
| | | | 155 | 190 | 35 | |
| | 0.01 | 240 | 135 | 160 | 25 | 25 38 |
| | | | 155 | 180 | 25 | |
| | 0.02 | | 140 | 170 | 30 | 35 44 |
| | | | 150 | 190 | 40 | |
| | 0.01 | 300 | 130 | 155 | 25 | 27.5 31 |
| | | | 150 | 180 | 30 | |
| | 0.02 | | 135 | 170 | 35 | 32.5 48 |
| | | | 160 | 190 | 30 | |

Слонтанно гипертензивные крысы, л = 2, вес: 610,600 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| КОНТРОЛЬ | 0 | 144 | 190 | 46 | 48.5 |
|-------------------|------|-----|-----|----|------|
| | 0 | 144 | 190 | 46 | 48.5 |
| | 0.01 | 154 | 205 | 51 | |
| | 0.02 | 150 | 220 | 70 | 62.5 |
| | | 160 | 215 | 55 | |
| пример 91 10 i.v. | 30 | 145 | 150 | 5 | 5 |
| | | 150 | 155 | 5 | |
| | 0.02 | 150 | 160 | 10 | 7.5 |
| | | 150 | 155 | 5 | |
| | 0.01 | 157 | 160 | 3 | 6.5 |
| | | 155 | 165 | 10 | |
| | 0.02 | 150 | 158 | 8 | 7 |
| | | 155 | 161 | 6 | |
| | 0.01 | 155 | 165 | 10 | 9 |
| | | 152 | 160 | 8 | |
| | 0.02 | 150 | 165 | 15 | 12.5 |
| | | 150 | 160 | 10 | |
| | 0.01 | 150 | 170 | 20 | 13 |
| | | 140 | 146 | 6 | |
| | 0.02 | 148 | 165 | 17 | 17.5 |
| | | 142 | 160 | 18 | |
| | 0.01 | 142 | 164 | 22 | 22 |
| | | 143 | 165 | 22 | |
| | 0.02 | 149 | 167 | 18 | 29 |
| | | 145 | 185 | 40 | |
| | 0.01 | 146 | 165 | 19 | 20 |
| | | 129 | 150 | 21 | |
| | 0.02 | 147 | 189 | 42 | 29.5 |
| | | 135 | 152 | 17 | |
| | 0.01 | 146 | 164 | 18 | 16.5 |
| | | 146 | 161 | 15 | |
| | 0.02 | 144 | 167 | 23 | 32.5 |
| | | 147 | 189 | 42 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 560,630 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| КОНТРОЛЬ | | 0 | 158 | 203 | 45 | 49.5 |
|-----------|------|-----|-----|-----|----|------|
| | 0.01 | 0 | 154 | 208 | 54 | |
| | 0.02 | | 159 | 228 | 69 | 72 |
| | | | 160 | 235 | 75 | |
| пример 93 | 0.01 | 30 | 160 | 162 | 2 | 2 |
| | | | 139 | 141 | 2 | |
| | 0.02 | | 157 | 162 | 5 | 4.5 |
| | | | 163 | 167 | 4 | |
| | 0.01 | 60 | 154 | 154 | 0 | 3 |
| | | | 163 | 169 | 6 | |
| | 0.02 | | 161 | 166 | 5 | 5.5 |
| | | | 164 | 170 | 6 | |
| | 0.01 | 90 | 150 | 155 | 5 | 5 |
| | | | 163 | 168 | 5 | |
| | 0.02 | | 154 | 162 | 8 | 7 |
| | | | 161 | 167 | 6 | |
| | 0.01 | 120 | 151 | 156 | 5 | 6 |
| | | | 158 | 165 | 7 | |
| | 0.02 | | 155 | 160 | 5 | 7 |
| | | | 160 | 169 | 9 | |
| | 0.01 | 180 | 151 | 161 | 10 | 13.5 |
| | | | 151 | 168 | 17 | |
| | 0.02 | | 151 | 164 | 13 | 15.5 |
| | | | 155 | 173 | 18 | |
| | 0.01 | 240 | 145 | 158 | 13 | 13 |
| | | | 156 | 169 | 13 | |
| | 0.02 | | 148 | 166 | 18 | 17 |
| | | | 158 | 174 | 16 | |
| | 0.01 | 300 | 146 | 158 | 12 | 12 |
| | | | 156 | 168 | 12 | |
| | 0.02 | | 144 | 162 | 18 | 18.5 |
| | | | 154 | 173 | 19 | |

Слонтанно гипертензивные крысы, л = 2, вес: 580,480 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПЧ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 155 | 202 | 47 | 45.5 |
| | | | 165 | 209 | 44 | |
| | 0.02 | | 160 | 225 | 65 | 61 |
| | | | 172 | 229 | 57 | |
| пример 95 10 i.v. | 0.01 | 30 | 163 | 193 | 30 | 29.5 |
| | | | 168 | 197 | 29 | |
| | 0.02 | | 170 | 225 | 55 | 56 |
| | | | 170 | 227 | 57 | |
| пример 95 20 i.v. | 0.01 | 60 | 154 | 171 | 17 | 15 |
| | | | 156 | 169 | 13 | |
| | 0.02 | | 160 | 177 | 17 | 19.5 |
| | | | 162 | 184 | 22 | |
| | 0.01 | 90 | 154 | 168 | 14 | 13.5 |
| | | | 167 | 180 | 13 | |
| | 0.02 | | 158 | 177 | 19 | 24 |
| | | | 164 | 193 | 29 | |
| | 0.01 | 120 | 147 | 167 | 20 | 24 |
| | | | 161 | 189 | 28 | |
| | 0.02 | | 153 | 174 | 21 | 28.5 |
| | | | 161 | 197 | 36 | |
| | 0.01 | 180 | 146 | 168 | 22 | 23.5 |
| | | | 156 | 181 | 25 | |
| | 0.02 | | 154 | 189 | 35 | 34 |
| | | | 161 | 194 | 33 | |
| | 0.01 | 240 | 151 | 168 | 17 | 21.5 |
| | | | 154 | 180 | 26 | |
| | 0.02 | | 153 | 189 | 36 | 34 |
| | | | 165 | 197 | 32 | |
| | 0.01 | 300 | 142 | 165 | 23 | 24.5 |
| | | | 151 | 177 | 26 | |
| | 0.02 | | 148 | 193 | 45 | 37.5 |
| | | | 163 | 193 | 30 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 470,470 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-----------------|---------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | | 0 | 134 | 163 | 29 | 32.5 |
| | | | 144 | 180 | 36 | |
| | | | 137 | 193 | 56 | 57.5 |
| | | | 153 | 212 | 59 | |
| пример 96 | 10 i.v. | 30 | 144 | 157 | 13 | 11.5 |
| | | | 143 | 153 | 10 | |
| | | | 139 | 150 | 11 | 19.5 |
| | | | 148 | 176 | 28 | |
| | | 60 | 141 | 149 | 8 | 7 |
| | | | 149 | 155 | 6 | |
| | | | 140 | 155 | 15 | 12.5 |
| | | | 148 | 158 | 10 | |
| | | 90 | 133 | 148 | 15 | 13.5 |
| | | | 148 | 160 | 12 | |
| | | | 136 | 151 | 15 | 16 |
| | | | 146 | 163 | 17 | |
| | | 120 | 134 | 148 | 14 | 13.5 |
| | | | 146 | 159 | 13 | |
| | | | 137 | 151 | 14 | 17.5 |
| | | | 148 | 169 | 21 | |
| | | 180 | 136 | 153 | 17 | 15.5 |
| | | | 140 | 154 | 14 | |
| | | | 139 | 153 | 14 | 16 |
| | | | 136 | 154 | 18 | |
| | | 240 | 133 | 152 | 19 | 18.5 |
| | | | 138 | 156 | 18 | |
| | | | 136 | 173 | 37 | 39.5 |
| | | | 145 | 187 | 42 | |
| | | 300 | 138 | 154 | 16 | 15.5 |
| | | | 137 | 152 | 15 | |
| | | | 147 | 184 | 37 | 42 |
| | | | 138 | 185 | 47 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 500,440 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПЯ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 158 | 181 | 23 | 29 |
| | | | 148 | 183 | 35 | |
| | 0.02 | | 161 | 198 | 37 | 48 |
| | | | 151 | 210 | 59 | |
| пример 116 101.v. | 0.01 | 30 | 160 | 181 | 21 | 22.5 |
| | | | 162 | 186 | 24 | |
| | 0.02 | | 160 | 191 | 31 | 36.5 |
| | | | 156 | 198 | 42 | |
| | 0.01 | 60 | 158 | 180 | 22 | 18 |
| | | | 156 | 170 | 14 | |
| | 0.02 | | 160 | 197 | 37 | 33.5 |
| | | | 160 | 190 | 30 | |
| | 0.01 | 90 | 159 | 182 | 23 | 19 |
| | | | 157 | 172 | 15 | |
| | 0.02 | | 163 | 201 | 38 | 32 |
| | | | 162 | 188 | 26 | |
| | 0.01 | 120 | 157 | 175 | 18 | 19.5 |
| | | | 158 | 179 | 21 | |
| | 0.02 | | 154 | 203 | 49 | 40 |
| | | | 167 | 198 | 31 | |
| | 0.01 | 180 | 153 | 170 | 17 | 18 |
| | | | 157 | 176 | 19 | |
| | 0.02 | | 155 | 201 | 46 | 40 |
| | | | 176 | 210 | 34 | |
| | 0.01 | 240 | 153 | 169 | 16 | 16 |
| | | | 156 | 172 | 16 | |
| | 0.02 | | 152 | 188 | 36 | 38.5 |
| | | | 156 | 197 | 41 | |
| | 0.01 | 300 | 153 | 176 | 23 | 22 |
| | | | 127 | 148 | 21 | |
| | 0.02 | | 154 | 205 | 51 | 41.5 |
| | | | 163 | 195 | 32 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 460,570 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 146 | 184 | 38 | 36.5 |
|------------|---------|-----|-----|-----|----|------|
| | 0.02 | | 156 | 191 | 35 | |
| | | | 146 | 210 | 64 | 56.5 |
| | | | 160 | 209 | 49 | |
| пример 117 | 10 i.v. | 30 | 154 | 195 | 41 | 36 |
| | | | 162 | 193 | 31 | |
| | 0.02 | | 154 | 220 | 66 | 63 |
| | | | 162 | 222 | 60 | |
| | 0.01 | 60 | 154 | 182 | 28 | 36 |
| | | | 164 | 208 | 44 | |
| | 0.02 | | 157 | 197 | 40 | 40 |
| | | | 173 | 213 | 40 | |
| | 0.01 | 90 | 158 | 174 | 16 | 22.5 |
| | | | 162 | 191 | 29 | |
| | 0.02 | | 160 | 208 | 48 | 46 |
| | | | 165 | 209 | 44 | |
| | 0.01 | 120 | 151 | 171 | 20 | 23 |
| | | | 154 | 180 | 26 | |
| | 0.02 | | 150 | 183 | 33 | 38 |
| | | | 158 | 201 | 43 | |
| | 0.01 | 180 | 141 | 168 | 27 | 26.5 |
| | | | 150 | 176 | 26 | |
| | 0.02 | | 143 | 185 | 42 | 46 |
| | | | 151 | 201 | 50 | |
| | 0.01 | 240 | 139 | 168 | 29 | 25 |
| | | | 146 | 167 | 21 | |
| | 0.02 | | 143 | 175 | 32 | 40.5 |
| | | | 146 | 195 | 49 | |
| | 0.01 | 300 | 137 | 164 | 27 | 26 |
| | | | 149 | 174 | 25 | |
| | | | 144 | 183 | 39 | 42.5 |
| | | | 149 | 195 | 46 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 570,460 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПЧ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|-------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 135 | 171 | 36 | 34.5 |
| | | | 121 | 154 | 33 | |
| | 0.02 | | 138 | 184 | 46 | 47.5 |
| | | | 156 | 205 | 49 | |
| пример 157 101.v. | 0.01 | 30 | 136 | 175 | 39 | 26 |
| | | | 152 | 165 | 13 | |
| | 0.02 | | 148 | 199 | 51 | 38 |
| | | | 153 | 178 | 25 | |
| | 0.01 | 60 | 150 | 179 | 29 | 26.5 |
| | | | 135 | 159 | 24 | |
| | 0.02 | | 160 | 191 | 31 | 31.5 |
| | | | 153 | 185 | 32 | |
| | 0.01 | 90 | 145 | 167 | 22 | 21 |
| | | | 161 | 181 | 20 | |
| | 0.02 | | 148 | 185 | 37 | 40 |
| | | | 152 | 195 | 43 | |
| | 0.01 | 120 | 136 | 161 | 25 | 26.5 |
| | | | 138 | 166 | 28 | |
| | 0.02 | | 140 | 183 | 43 | 39.5 |
| | | | 150 | 186 | 36 | |
| | 0.01 | 180 | 131 | 164 | 33 | 32.5 |
| | | | 132 | 164 | 32 | |
| | 0.02 | | 137 | 185 | 48 | 52 |
| | | | 140 | 196 | 56 | |
| | 0.01 | 240 | 140 | 167 | 27 | 28.5 |
| | | | 155 | 185 | 30 | |
| | 0.02 | | 138 | 167 | 29 | 35.5 |
| | | | 143 | 185 | 42 | |
| | 0.01 | 300 | 138 | 162 | 24 | 25.5 |
| | | | 141 | 168 | 27 | |
| | 0.02 | | 146 | 176 | 30 | 40 |
| | | | 156 | 206 | 50 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 400,470 Г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|--------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 146 | 191 | 45 | 41 |
| | | | 161 | 198 | 37 | |
| | 0.02 | | 157 | 207 | 50 | 50 |
| | | | 163 | 213 | 50 | |
| пример 357 10 i.v. | 0.01 | 30 | 144 | 159 | 15 | 16.5 |
| | | | 167 | 185 | 18 | |
| | 0.02 | | 145 | 169 | 24 | 16 |
| | | | 164 | 172 | 8 | |
| | 0.01 | 60 | 156 | 160 | 4 | 4.5 |
| | | | 164 | 169 | 5 | |
| | 0.02 | | 145 | 159 | 14 | 10.5 |
| | | | 164 | 171 | 7 | |
| | 0.01 | 90 | 142 | 153 | 11 | 8 |
| | | | 167 | 172 | 5 | |
| | 0.02 | | 143 | 154 | 11 | 10.5 |
| | | | 168 | 178 | 10 | |
| | 0.01 | 120 | 140 | 151 | 11 | 8 |
| | | | 165 | 170 | 5 | |
| | 0.02 | | 136 | 139 | 3 | 6 |
| | | | 165 | 174 | 9 | |
| | 0.01 | 180 | 147 | 154 | 7 | 9.5 |
| | | | 162 | 174 | 12 | |
| | 0.02 | | 142 | 154 | 12 | 11 |
| | | | 162 | 172 | 10 | |
| | 0.01 | 240 | 145 | 159 | 14 | 14 |
| | | | 159 | 173 | 14 | |
| | 0.02 | | 157 | 174 | 17 | 14.5 |
| | | | 160 | 172 | 12 | |
| | 0.01 | 300 | 148 | 164 | 16 | 16 |
| | | | 151 | 167 | 16 | |
| | 0.02 | | 148 | 169 | 21 | 16 |
| | | | 158 | 169 | 11 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $P = 2$, вес: 500,460 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 139 | 190 | 51 | 36.5 |
|--------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| | 0.02 | | 159 | 181 | 22 | |
| | | | 155 | 212 | 57 | 39.5 |
| | | | 166 | 188 | 22 | |
| пример 358 10 i.v. | 0.01 | 30 | 147 | 163 | 16 | 12 |
| | | | 161 | 169 | 8 | |
| | 0.02 | | 149 | 169 | 20 | 24 |
| | | | 162 | 190 | 28 | |
| | 0.01 | 60 | 145 | 153 | 8 | 13 |
| | | | 153 | 171 | 18 | |
| | 0.02 | | 142 | 155 | 13 | 10 |
| | | | 160 | 167 | 7 | |
| | 0.01 | 90 | 142 | 157 | 25 | 17.5 |
| | | | 156 | 166 | 10 | |
| | 0.02 | | 148 | 161 | 13 | 11 |
| | | | 161 | 170 | 9 | |
| | 0.01 | 120 | 144 | 153 | 9 | 8 |
| | | | 159 | 166 | 7 | |
| | 0.02 | | 139 | 155 | 16 | 14 |
| | | | 155 | 167 | 12 | |
| | 0.01 | 180 | 134 | 158 | 24 | 17.5 |
| | | | 147 | 158 | 11 | |
| | 0.02 | | 146 | 162 | 16 | 14.5 |
| | | | 154 | 167 | 13 | |
| | 0.01 | 240 | 139 | 153 | 14 | 12 |
| | | | 143 | 153 | 10 | |
| | 0.02 | | 144 | 162 | 18 | 15.5 |
| | | | 145 | 158 | 13 | |
| | 0.01 | 300 | 137 | 163 | 26 | 19 |
| | | | 137 | 149 | 12 | |
| | 0.02 | | 140 | 158 | 18 | 16 |
| | | | 141 | 155 | 14 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, $n = 2$, вес: 520,515 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|--------------------|------|-----|-----|-----|----|---------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 141 | 165 | 24 | 23.5 |
| | | | 145 | 168 | 23 | |
| | 0.02 | | 145 | 182 | 37 | 37 |
| | | | 153 | 190 | 37 | |
| пример 384 10 i.v. | 0.01 | 30 | 145 | 157 | 12 | 9 62 |
| | | | 156 | 162 | 6 | |
| | 0.02 | | 150 | 168 | 18 | 14.5 61 |
| | | | 158 | 169 | 11 | |
| | 0.01 | 60 | 151 | 160 | 9 | 9 62 |
| | | | 158 | 167 | 9 | |
| | 0.02 | | 152 | 162 | 10 | 10.5 72 |
| | | | 160 | 171 | 11 | |
| | 0.01 | 90 | 154 | 170 | 16 | 12 49 |
| | | | 160 | 168 | 8 | |
| | 0.02 | | 157 | 177 | 20 | 15.5 58 |
| | | | 162 | 173 | 11 | |
| | 0.01 | 120 | 149 | 159 | 10 | 10.5 55 |
| | | | 131 | 142 | 11 | |
| | 0.02 | | 150 | 162 | 12 | 11.5 69 |
| | | | 164 | 175 | 11 | |
| | 0.01 | 180 | 150 | 162 | 12 | 11 53 |
| | | | 158 | 168 | 10 | |
| | 0.02 | | 156 | 167 | 11 | 13.5 64 |
| | | | 160 | 176 | 16 | |
| | 0.01 | 240 | 145 | 156 | 11 | 11 53 |
| | | | 155 | 166 | 11 | |
| | 0.02 | | 145 | 161 | 16 | 15 59 |
| | | | 160 | 174 | 14 | |
| | 0.01 | 300 | 148 | 162 | 14 | 12 49 |
| | | | 152 | 162 | 10 | |
| | 0.02 | | 151 | 168 | 17 | 17 54 |
| | | | 158 | 175 | 17 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, П = 2, вес: 455,500 г

RU 2126006 C1

10 9009212 ПУ

Таблица ХУ (продолжение)

| | | | | | | |
|--------------------|------|-----|-----|-----|----|------|
| КОНТРОЛЬ | 0.01 | 0 | 96 | 135 | 39 | 36 |
| | | | 151 | 184 | 33 | |
| | 0.02 | | 131 | 154 | 23 | 36 |
| | | | 158 | 207 | 49 | |
| пример 407 10 i.v. | 0.01 | 30 | 120 | 131 | 11 | 9.5 |
| | | | 150 | 158 | 8 | |
| | 0.02 | | 132 | 142 | 10 | 13 |
| | | | 153 | 169 | 16 | 64 |
| | 0.01 | 60 | 112 | 139 | 27 | 25.5 |
| | | | 150 | 174 | 24 | |
| | 0.02 | | 128 | 131 | 3 | 10 |
| | | | 154 | 171 | 17 | |
| | 0.01 | 90 | 90 | 114 | 24 | 19 |
| | | | 152 | 166 | 14 | |
| | 0.02 | | 87 | 122 | 35 | 26.5 |
| | | | 154 | 172 | 18 | |
| | 0.01 | 120 | 120 | 127 | 7 | 8.5 |
| | | | 145 | 155 | 10 | |
| | 0.02 | | 113 | 127 | 14 | 17 |
| | | | 147 | 167 | 20 | |
| | 0.01 | 180 | 112 | 124 | 12 | 11.5 |
| | | | 141 | 152 | 11 | |
| | 0.02 | | 109 | 129 | 20 | 20 |
| | | | 139 | 159 | 20 | |
| | 0.01 | 240 | 114 | 130 | 16 | 18 |
| | | | 131 | 151 | 20 | |
| | 0.02 | | 120 | 136 | 16 | 21.5 |
| | | | 142 | 169 | 27 | |
| | 0.01 | 300 | 115 | 130 | 15 | 44 |
| | | | 130 | 155 | 25 | |
| | 0.02 | | 116 | 137 | 21 | 22.5 |
| | | | 136 | 160 | 24 | |

Спонтанно гипертензивные крысы, п = 2, вес: 470,550 г

RU 2126006 C1

Таблица ХУІ

Сосудосуживающая реакция вазопрессина

| Пример № | Доза, мг/кг | Макс. ингибирование, % | Время (мин) |
|----------|-------------|------------------------|-------------|
| 2 | 30 i.v. | 74 | 120 |
| 9 | 10 i.v. | 95 | 60 |
| 17 | 30 i.v. | 50 | 60 |
| 36 | 30 i.v. | 71 | 60 |
| 99 | 10 i.v. | 76 | 120 |
| 210 | 10 i.v. | 78 | 90 |
| 217 | 30 i.v. | 57 | 90 |
| 271 | 10 i.v. | 56 | 60 |
| 274 | 10 i.v. | 59 | 300 |
| 465 | 10 i.v. | 85 | 90 |
| 466 | 30 i.v. | 94 | 94 |
| 467 | 10 i.v. | 65 | 120 |
| 468 | 10 i.v. | 68 | 30 |
| 469 | 10 i.v. | 69 | 30 |
| 470 | 10 i.v. | 87 | 180 |
| | 30 p.o. | 69 | 180 |
| 471 | 30 i.v. | 85 | 90 |
| 472 | 30 i.v. | 36 | 90 |
| 474 | 30 i.v. | 80 | 60 |
| 476 | 10 i.v. | 78 | 30 |
| | 30 p.o. | 19 | 180 |
| 477 | 10 i.v. | 88 | 180 |
| | 30 p.o. | 82 | 30 |
| 478 | 10 i.v. | 76 | 120 |
| 479 | 10 i.v. | 83 | 60 |
| | 30 p.o. | 69 | 90 |
| 480 | 10 i.v. | 29 | 300 |
| 481 | 30 p.o. | 58 | 80 |
| 482 | 10 i.v. | 40 | 60 |
| 484 | 10 i.v. | 79 | 300 |
| | 30 p.o. | 22 | 180 |
| 485 | 30 i.v. | 64 | 60 |
| 488 | 30 i.v. | 43 | 60 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица ХУІ (продолжение)

| | | | |
|-----|---------|----|-----|
| 489 | 30 i.v. | 39 | 120 |
| 490 | 10 i.v. | 74 | 90 |
| | 10 p.o. | 65 | 120 |
| 517 | 10 i.v. | 81 | 90 |
| 525 | 30 i.v. | 70 | 60 |
| 527 | 30 i.v. | 85 | 180 |
| 528 | 30 i.v. | 66 | 300 |
| 530 | 30 i.v. | 89 | 120 |
| 581 | 10 i.v. | 94 | 30 |
| | 30 p.o. | 79 | 30 |
| 582 | 10 i.v. | 75 | 180 |
| 585 | 10 i.v. | 56 | 30 |
| 587 | 10 i.v. | 75 | 60 |
| 588 | 10 i.v. | 65 | 90 |
| | 30 p.o. | 80 | 120 |
| 590 | 30 i.v. | 89 | 120 |
| 592 | 30 i.v. | 37 | 90 |
| 593 | 30 i.v. | 67 | 60 |
| 594 | 30 i.v. | 36 | 180 |
| 595 | 30 i.v. | 44 | 90 |
| 599 | 30 i.v. | 86 | 90 |
| 600 | 30 i.v. | 78 | 60 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица ХУП
Окситоцин

| Пример, № | Доза (мкМ) | % ингибирования при 10 мкМ | IC ₅₀ |
|-----------|---------------|-------------------------------|------------------|
| 3 | 10 | 90 | 0.36 |
| 4 | 10 | 98 | 0.66 |
| 6 | 10 | 92 | 0.35 |
| 7 | 10 | 97 | 0.13 |
| 17 | 10 | 31 | |
| 36 | 10 | 67 | 2.45 |
| 54 | 10 | 94 | 0.16 |
| 85 | 10 | 98 | 0.46 |
| 93 | 10 | 87 | 0.06 |
| 96 | 10 | 94 | 1.2 |
| 160 | 10 | 31 | |
| 164 | 10 | 67 | 2.45 |
| 210 | 10 | 64 | 4 |
| 214 | 10 | 64 | 4 |
| 215 | 10 | 74 | 0.57 |
| 217 | 10 | 87 | 1.2 |
| 274 | 10 | 95 | 1 |
| 297 | 10 | 76 | 4 |
| 298 | 10 | 76 | 4 |
| 416 | 10 | 44.6 | 7.4 |
| 417 | 10 | 21 | |
| 418 | 10 | 39 | |
| 419 | 10 | 28 | |
| 420 | 10 | 16 | |
| 429 | 10 | 11 | |
| 430 | 10 | 16 | |
| 431 | 10 | 18 | |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица ХУП (продолжение)

| | | | |
|-----|------|------|-------|
| 432 | 10 | 19 | |
| 433 | 10 | 12 | |
| 435 | 10 | 10 | |
| 436 | 10 | 32 | |
| 441 | 1 | 22 | |
| 443 | 10 | 70 | |
| 444 | 10 | 21 | |
| 448 | 10 | 11 | |
| 449 | 10 | 14 | |
| 450 | 10 | 22 | |
| 451 | 10 | 43 | |
| 452 | 10 | 36 | |
| 455 | 10 | 75 | 2.9 |
| 460 | 10 | 77 | 3.1 |
| 461 | 10 | 44.6 | 7.4 |
| 462 | 10 | 14 | |
| 463 | 10 | 55 | 8.5 |
| 464 | 10 | 71 | 2.4 |
| 465 | 10 | 93 | 0.033 |
| 468 | 10 | 96 | 0.26 |
| 469 | 10 | 96 | 0.265 |
| 470 | 2.5 | 92 | 0.22 |
| 471 | 10 | 99 | 0.35 |
| 472 | 10 | 0 | |
| 473 | 10 | 20 | |
| 474 | 10 | 18 | |
| 476 | 10 | 94 | 0.82 |
| 477 | 1.25 | 97 | 0.029 |
| 478 | 1.25 | 97 | 0.04 |
| 479 | 10 | 76 | 0.15 |
| 480 | 10 | 98 | 0.15 |
| 481 | 10 | 88 | 0.24 |
| 482 | 10 | 97 | 0.126 |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица ХУП (продолжение)

| | | | |
|-----|----|----|-------|
| 485 | 10 | 86 | 2.2 |
| 486 | 10 | 18 | |
| 489 | 10 | 44 | |
| 490 | 10 | 99 | 0.3 |
| 491 | 10 | 46 | |
| 517 | 10 | 91 | 0.32 |
| 519 | 10 | 97 | 0.48 |
| 520 | 10 | 79 | 2.2 |
| 524 | 10 | 84 | 1.8 |
| 525 | 10 | 98 | 0.28 |
| 526 | 10 | 97 | 0.47 |
| 527 | 10 | 92 | 0.45 |
| 528 | 10 | 90 | 1.17 |
| 529 | 10 | 92 | 0.45 |
| 530 | 10 | 99 | 0.31 |
| 538 | 10 | 90 | 0.9 |
| 546 | 10 | 91 | 0.99 |
| 547 | 5 | 97 | 0.26 |
| 580 | 10 | 79 | 2.96 |
| 581 | 10 | 99 | 0.2 |
| 582 | 10 | 96 | 0.675 |
| 583 | 10 | 61 | 4 |
| 584 | 10 | 26 | |
| 585 | 10 | 70 | 4.7 |
| 586 | 10 | 61 | 4.7 |
| 587 | 10 | 56 | 8 |
| 588 | 10 | 90 | 2 |
| 589 | 10 | 79 | 2.9 |
| 590 | 10 | 12 | |
| 591 | 10 | 29 | |
| 592 | 10 | 41 | |
| 593 | 10 | 82 | 1.1 |
| 594 | 10 | 19 | |

RU 2126006 C1

RU 2126006 C1

Таблица ХУП (продолжение)

| | | | |
|-----|----|----|------|
| 595 | 10 | 49 | |
| 596 | 10 | 86 | 4 |
| 597 | 10 | 42 | |
| 598 | 10 | 2 | |
| 599 | 10 | 92 | 0.35 |
| 609 | 10 | 66 | 2.7 |
| 664 | 10 | 95 | 1.4 |
| 665 | 10 | 97 | 1 |
| 666 | 10 | 83 | 2.1 |
| 667 | 10 | 89 | 1.6 |
| 676 | 10 | 32 | |

RU 2126006 C1

RU ?126006 C1