



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52642 (13) C2

(51) 7 C07D403/06, A61K31/55

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ ФАРНЕЗИЛ-ПРОТЕЇНТРАНСФЕРАЗИ

1

2

(21) 98084564

(22) 24 02 1997

(24) 15 01 2003

(86) PCT/US97/02920, 24 02 1997

(31) 60/012,265

(32) 26 02 1996

(33) US

(31) 60/022,805

(32) 25 07 1996

(33) US

(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003р

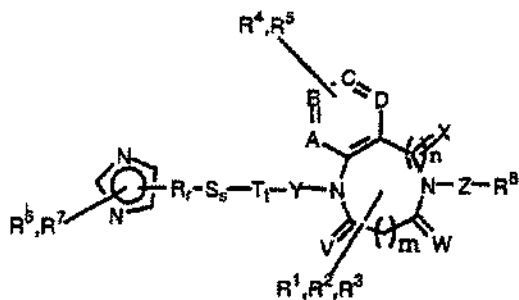
(72) Дінг Чарльз З, US, Хант Джон Т, US, Кім
Сунг-Хун, US, Мптт Тумас, US, Бхіде Раджив, US,
Лефтеріс Катерина, US

(73) БРІСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВІББ КОМПАНІ, US

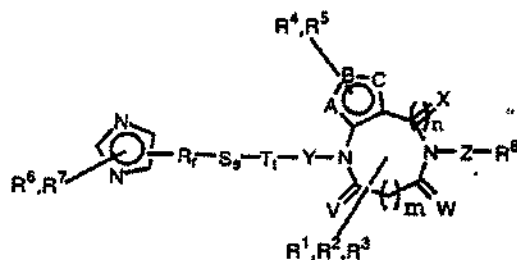
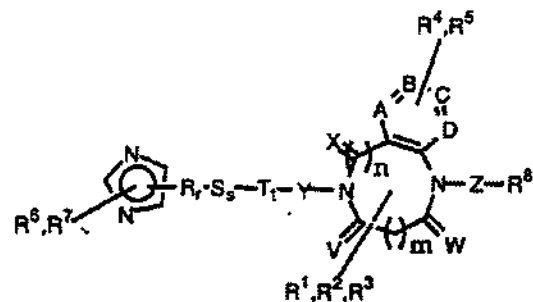
(56) US 5441952

(57) 1 Соединения формулы

I,



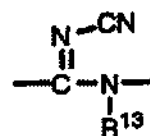
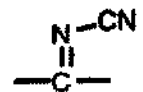
II,

III,
и

IV,

их энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и сольваты, которые ингибируют фарнезилпротеин-трансферазу, являющуюся ферментом, участвующим в экспрессии онкогена *ras*, в формулах I-IV и во всем описании приведенные выше символы определяются следующим образом

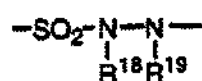
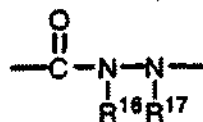
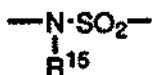
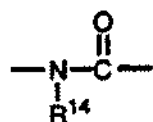
m, n, r, s и t представляют 0 или 1,
p представляет 0, 1 или 2,
V, W и X выбраны из группы, состоящей из кислорода, водорода, R¹, R² или R³,
Z или Y выбраны из группы, состоящей из CHR⁹, SO₂, SO₃, CO, CO₂, O, NR¹⁰, SO₂NR¹¹, CONR¹²,



(13) C2

(11) 52642

(19) UA



или Z может отсутствовать, $\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{R}^{18}, \text{R}^{19}, \text{R}^{20}, \text{R}^{21}, \text{R}^{22}, \text{R}^{24}, \text{R}^{25}, \text{R}^{26}, \text{R}^{27}, \text{R}^{28}, \text{R}^{29}, \text{R}^{30}, \text{R}^{31}, \text{R}^{32}, \text{R}^{33}, \text{R}^{34}, \text{R}^{35}, \text{R}^{36}, \text{R}^{37}$ и R^{38} выбраны из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного алкила, арила или замещенного арила.

R^4, R^5 выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, нитро, циано и U-R^{23} .

U выбран из группы, состоящей из серы, кислорода, NR^{24} , CO , SO , SO_2 , CO_2 , $\text{NR}^{25}\text{CO}_2$, $\text{NR}^{26}\text{CONR}^{27}$, $\text{NR}^{28}\text{SO}_2$, $\text{NR}^{29}\text{SO}_2\text{NR}^{30}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{31}$, NR^{32}CO , CONR^{33} , PO_2R^{34} и PO_3R^{35} или U отсутствует.

R^1, R^2 и R^3 выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкоксикарбонила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, арилалкила, циклоалкила, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циано, карбокси, карбамила (например CONH_2) или замещенного карбамила, дополнительно выбранного из CONH -алкила, CONH -арила, CONH -аралкила, или случаев, когда имеются два заместителя на азоте, выбранных из алкила, арила или аралкила.

R^8 и R^{23} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, арилалкила, циклоалкила, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла.

любые два из R^1, R^2 и R^3 могут быть соединены с образованием циклоалкильной группы.

R, S и T выбраны из группы, состоящей из CH_2 , CO и $\text{CH}(\text{CH}_2)\text{pQ}$, где Q представляет собой $\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, OR^{38} или CN , и

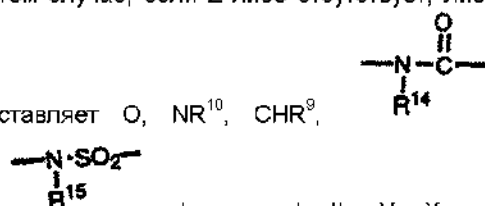
A, B, C и D представляют углерод, кислород, серу или азот, при условии, что

когда m представляет 0, тогда V и W не являются оба кислородом, или

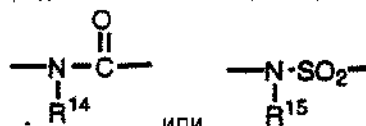
W и X вместе могут быть кислородом только в

том случае, если Z либо отсутствует, либо пред-

ставляет O, NR^{10} , CHR^9 ,



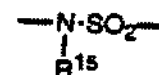
ставляет O, NR^{10} , CHR^9 , или в формулах I и II, и V и X вместе могут быть кислородом только в том случае, если Y представляет собой O, NR^{10} , CHR^9 ,



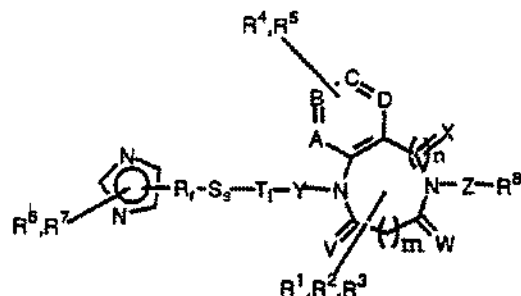
или в формулах III и IV,

или R^{23} может быть водородом, за исключением тех случаев, когда U представляет SO , SO_2 , $\text{NR}^{25}\text{CO}_2$ или $\text{NR}^{26}\text{SO}_2$, или

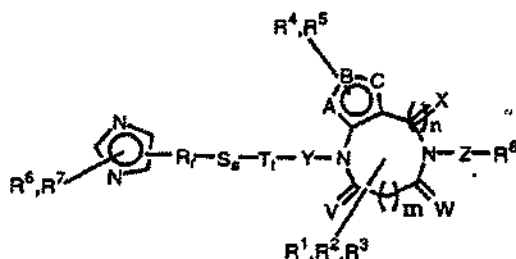
R^8 может быть водородом, за исключением случаев, когда Z представляет SO_2 , CO_2 , или



2 Соединение по п. 1, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из



I, или

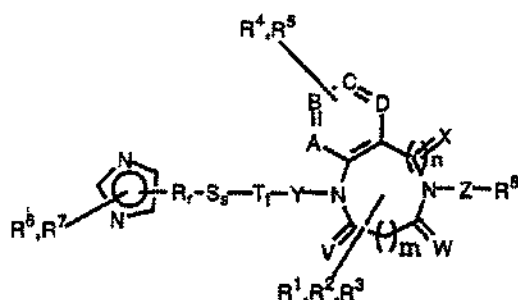


II 3 Соединение по п. 2, в котором m представляет 0 и ABCD представляет карбоциклическое кольцо

4 Соединение по п. 3, в котором карбоциклическое кольцо представляет бензо

5 Соединение по п. 1, в котором соединение яв-

ляется соединением формулы



I,

где m представляет 0 и ABCD представляет карбоциклическое кольцо

6 Соединение по п 5, в котором карбоциклическое кольцо представляет бензо

7 Соединение по п 1, выбранное из группы, состоящей из

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

1,2,3,4-тетрагидро-4-[(3Н-имидазол-4-ил)метил]-1-(нафталин-1-илкарбонил)хиноксалин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-4-(1Н-имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-2-метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1-[[1-(фенилметил)-1Н-имидазол-5-ил]метил]-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

(S)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-[2-(метилтио)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-N-метил-N-фенил-4Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, гидрохлорид,

2-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-4-ил]сульфонил]бензойная кислота, метиловый эфир, гидрохлорид,

7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-2-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-[3-(1Н-имидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

1-[3-амино-3-(1Н-имидазол-2-ил)пропил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-

метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-

бензодиазепин, гидрохлорид,

(S)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-[2-(метилтио)этил]-4-(1-нафталинилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-9-метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-4-(1Н-имидазол-4-илметил)-9-метил-1-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

1-[2-(2-аминоэтил)-1Н-имидазол-4-илметил]-

2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,

1-[2-аминометил-1Н-имидазол-4-ил]метил]-

2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,

N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]ацетамид, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин, тригидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-нитро-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-амино-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]бензамид, дигидрохлорид,

N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанамид, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-[2-(1Н-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-[2-(1Н-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[2-(1Н-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

1-[1-(2-аминоэтил)-1Н-имидазол-5-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-

фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид, 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-

фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, фенилметиловый эфир,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[2-(трифторметокси)бензоил]-1Н-1,4-бензодиазепин,

1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-N-метил-N,7-дифенил-4Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-(1-пиперидинилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-пиридин-2-ил-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,

4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дiazепин, моногидрохлорид,
 N-циклогексил-N'-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил] мочевины, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дiazепин, моногидрохлорид,
 2,2-диметил-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-пропанамида, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилсульфонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 4-ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(2-нафталинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(1-нафталинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 7-(2-хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 1-метил-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-2-пиперидинкарбоксамид, тригидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-4-морфолинкарбоксамид, дигидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-3-метилбутанамида, дигидрохлорид,
 1,2,3,4-тетрагидро-4-[(1H-имидазол-4-ил)метил]-1-(нафталин-1-илсульфонил)хиноксалин, дигидрохлорид,
 1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N,7-трифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид,
 1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-нафто[2,3-е]-1,4-дiazепин-4-карбоновая кислота, метиловый эфир, моногидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(4-фенил-1,2,3-тиадиазол-5-ил) карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат,
 8-[[[циклогексиламино]карбонил]амино]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметилэтиловый эфир,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-8-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметилэтиловый эфир,
 7-бром-1,2,3,4-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-5H-1,4-бензодиазепин-5-он, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[1-оксо-3-(1-пиперидинил)пропил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-

фенил-4-(4-хинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 4-[[5-бром-3-пиридинил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (S)-4-[2-(диметиламино)-1-оксо-3-фенилпропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-4-[4-гидрокси-3-(4-морфолинилметил)бензоил]-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (S)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[1-метил-2-пирролидинил]карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[[2-(пропилтио)-3-пиридинил]карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 4-[[2-хлор-6-метил-4-пиридинил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[[2-(фенилтио)-3-пиридинил]карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-(4-метилфенокси)-3-пиридинил]карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-метокси-3-пиридинил]карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[[5-фенил-4-оксазолил]карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(тетрагидро-3-фуранил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-метоксизтокси]ацетил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[4-(4-морфолинилметил)бензоил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[4-(метилсульфонил)бензоил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[1-оксо-3-(фенилсульфонил)пропил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3-пиридинилацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-хиноксалинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тетрагидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-изохинолинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 4-[[2-хлор-3-пиридинил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3-пиридинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(3-феноксибензоил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(3-метоксибензоил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-(3,4-диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-(3,5-диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(3-метилбензоил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-(1,2-диоксо-2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-[(2-этокс-1-нафтагинил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(2-нафтагинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-(фторфенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-(дифенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-4-(2-гидрокси-1-оксо-2-фенилпропил)-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1Н-индол-2-илкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1Н-индол-3-илкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1Н-индол-5-илкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-[(1-метил-1Н-индол-2-ил)карбонил]-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
4-(2-бензофуранилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3-пиридинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, N-оксид, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-пиридинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-хинолинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(1-изохинолинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
4-(3-хлор-2-нитробензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(2-нитробензоил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-метокси-2-нитробензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1H-индол-4-илкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-[(2,6-дигидрокси-3-нафталинил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-(1H-бензимидазол-5-илкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 4-(1H-бензотриазол-5-илкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-метокси-2-хинолинил)карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 N-[3-[[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил]карбонил]фенил-ацетамид, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метил-1-оксо-2-фенилпропил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-[2-(диметиламино)бензоил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 4-(3-этоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-4-(2-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-илкарбонил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-4-[2-[(2-гидроксиэтил)тио]бензоил]-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метокси-1-нафталинил)карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-4-[(2-гидрокси-4-хинолинил)карбонил]-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2-[[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил]карбонил]бензамид, дигидрохлорид,
 N-(1,1-диметилэтил)-2-[[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил]карбонил]-бензамид, дигидрохлорид,
 N-(4-фторфенил)-N'-[3-[[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил]карбонил]-фенил]мочевина, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(3-метил-4-оксо-2-фенил-4H-бензопиран-8-ил)карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[3-(трифторметокси)бензоил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-(2-цианобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-[[4-метилфенил]сульфонил]амино]бензоил]-7-

фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(6-хинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(8-хинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 4-(бензо[b]тиофен-2-илкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-[[4-(диметиламино)-1-нафталинил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(1H-пурин-6-илкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метоксифенилацетил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-илкарбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(2-метилфенил)-1-оксопропил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(метилфениламино)бензоил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(4-хинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, N-оксид, дигидрохлорид,
 N-метил-N-(2-пиридинилметил)-2-[[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил]-карбонил]бензамид, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-изохинолинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-нафталинилтио)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 4-[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксопропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 4-[(1,1'-бифенил)-4-илацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-нафталинилацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 4-[(1,1'-бифенил)-2-илкарбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-фенил-4-хинолинил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 3),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-пиридинилацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 3),
 4-(9H-флуорен-9-илацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),

(S)-4-[2-(диметиламино)-1-оксо-3-фенилпропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 3),
 (S)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-оксо-4-фенил-3-оксазолидинил)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 4-(9-акридинилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 3),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-феноксibenзоил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-феноксibenзоил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-оксо-4-фенилбутил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-феноксифенил)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-[(4-метилфенил)сульфинил]бензоил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-[(фенилметил)амино]бензоил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 3),
 1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-дифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, гидрохлорид,
 1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-а-7-дифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-уксусная кислота, метиловый эфир, гидрохлорид,
 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид,
 (R)-4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 7-бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолинил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 N-этил-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,7-дифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид,
 4-[2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-

(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (R)-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 1),
 [2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, циклогексильный эфир, дигидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-е]-1,4-дiazепин, моногидрохлорид,
 4-[2-(4-хлорфенил)-1,2-диоксоэтил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 4-(1,2-диоксопропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(4-нитрофенил)-1,2-диоксоэтил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 2,2,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(4-метоксифенил)-1,2-диоксоэтил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3,3,3-трифтор-1,2-диоксопропил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 2),
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-е]-1,4-diazепин, гидрохлорид,
 6,7,8,9-тетрагидро-5-(1H-имидазол-4-илметил)-8-(1-нафталинилкарбонил)-2-фенил-5H-пиримидо[5,4-е][1,4]diazепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(2-1H-имидазол-4-илэтил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 8-[(циклогексилкарбонил)-амино]-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, метиловый эфир, дигидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-1-пиперидинкарбоксамид, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, этиловый эфир, гидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-

2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метокси-3-метилбензоил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид,
 8-[(циклогексилкарбонил)амино]-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанамида, дигидрохлорид,
 N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метоксифенил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанамида, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-фенилметил-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфоновая кислота, этиловый эфир, гидрохлорид,
 (3R)-7-бром-1-[циано(1H-имидазол-4-ил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 3R-1-[2-амино-1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (3R)-1-[2-(диметиламино)-1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (3R)-1-[2-амино-1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (3R)-1-[2-(диметиламино)-1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 7-циано-1,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-2H-1,4-бензодиазепин-2-он, моногидрохлорид,
 7-циано-1,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-2H-1,4-бензодиазепин-2-он, моногидрохлорид,
 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 7-бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-бром-3-(циклогексилметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 7-бром-3-[(2-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-

(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (S)-7-бром-3-(циклогексилметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-ацетил-7-бром-3-[(2-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 4-ацетил-7-бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-[(4-гидроксифенил)метил]-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-8-(гидроксиметил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-(феноксиметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 N-циклогексил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид,
 N-(циклогексилметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-N-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид,
 (R)-4-ацетил-7-[2-[(диметиламино)метил]фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-4-ацетил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-оксобутил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метил-1-оксопропил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-пиридинилацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(1-метилэтил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-

илметил)-3-(фенилметил)-4-
 [(трифторметил)сульфонил]-1Н-1,4-
 бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-
 7-фенил-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-1Н-
 1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-
 7-фенил-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидро-
 хлорид,
 (R)-7-циано-4-[(3-цианофенил)сульфонил]-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидро-
 хлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-4-[(1-метил-1Н-имидазол-2-
 ил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-4-[(3-бромфенил)сульфонил]-7-Циано-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидро-
 хлорид,
 (R)-N-[5-[[7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
 имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин-4-ил]сульфонил]-4-метил-2-
 тиазопил]ацетамид, дигидрохлорид,
 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-
 (2-фенил-1,2-диоксоэтил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-
 (4-пиридинил)-4-[2-(трифторметокси)бензоил]-1Н-
 1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1Н-имидазол-5-
 ил)метил]-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-4-(фенилацетил)-3-(фенилметил)-1Н-
 1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 4-(2-бензотиазопил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
 имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-
 бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-7-(3-пиридинил)-4-(трифторацетил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-
 (метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(3-
 пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохло-
 рид,
 7-бром-3-[(1,1-диметилэтокси)метил]-1,2,3,4-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-5Н-1,4-
 бензодиазепин-5-он
 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(феноксиметил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,

7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(гидроксиметил)-1-
 (1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1Н-
 1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 7-бром-3-[(1,1-диметилэтокси)метил]-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-
 (метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
 [7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-
 8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый
 эфир, тригидрохлорид,
 [4-ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
 имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-
 метилпропиловый эфир,
 N-[4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-
 8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид,
 [7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]-карбаминовая кисло-
 та, 2-метилпропиловый эфир,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-
 4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид,
 7-бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин-
 4-ацетамид,
 7-бром-4-[(диметиламино)ацетил]-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
 (R)-7-бром-4-(1,2-диоксопропил)-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, трифтор-
 ацетат,
 (R)-7-бром-4-(циклопропилкарбонил)-2,3,4,5-
 тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-
 (фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, трифтор-
 ацетат,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бис(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
 дигидрохлорид,
 7-бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4Н-1,4-
 бензодиазепин-4-сульфонамид, моногидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-
 (метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин-7-карбонитрила моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4Н-1,4-
 бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид,
 N,N-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-
 1Н-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид, моногидро-
 хлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-
 фенил-4-(1-фенил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-1,4-
 бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
 илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-
 пиазинилкарбонил)-4Н-1,4-бензодиазепин, моно-
 гидрохлорид,
 (R)-4-[7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-
 4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-

бензодиазепин-4-ил]-4-оксобутановая кислота, метиловый эфир, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[[2-(1-пирролидинил)этил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (S)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(пропилсульфонил)-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(2-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(2-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[[трифторметил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-4-(трифторацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[[3,5-диметилизоксазол-4-ил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[[4-цианофенил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[[2,2-трифторэтил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-[[5-бром-2-тиенил]сульфонил]-7-циано-2,3,4,5-

тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-метоксифенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 N-[[7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин-3-ил]метил]бензамид, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-N,N-диметил-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, гидрохлорид,
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тетрагидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-2-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[1-метил-1H-имидазол-4-ил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метилимидазол-5-илметил)-4-[[2-морфолин-4-илэтил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-морфолин-4-илэтил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-хлор-4-[[диметиламино]сульфонил]-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метилимидазол-5-илметил)-4-[[4-метилпиперидин-4-илэтил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, изопропиловый эфир, гидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-[[2-(1H-имидазол-1-ил)-этил]сульфонил]-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин,

дигидрохлорид,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(пропилсульфонил)-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-5-он, гидрохлорид,
(R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-1-илацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат,
1,2,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-(2-фенилэтил)-3H-1,4-бензодиазепин-3-он,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
(R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(4-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-2-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид,
(R)-7-циано-1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(3-пиридинилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид,
(R)-7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(3-пиридинилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, дигидрохлорид,
4-[[4-фторфенил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]-3-(фенилметил)-1H-тиено[2,3-e]-1,4-дизаепин, моногидрохлорид,
(R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-(4-цианофенилметил)-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид,
(R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-(4-цианофенилметил)-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид,
(R)-4-бензоил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-3-(пиридин-3-илметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1H-имидазол-4-илметил]-3-(пиридин-3-илметил)-4-(фенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин,
1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-(1-нафталинил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид,
(S)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2,3-диметилбензоил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид,
(R)-7-циано-N-[2-(диметиламино)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-метил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, трифторацетат (1 2),
7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-оксо-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат,
(R)-7-циано-4-(2-фуранилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат (1 1),
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-нитрофенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-(диметиламино)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат,
(R)-7-бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(3-пиридинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-4-илметил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-4-[[3-(диметиламино)пропил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
(R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
(R)-7-циано-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-морфолинилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
(R)-7-циано-1-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]-4-[[4-морфолинил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,

(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-аминофенил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-пиридилтио)ацетил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 N-(4-хлорфенил)-N'-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидамид, моногидрохлорид,
 4-ацетил-7-бром-1,2,4,5,1',3'-гексагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)спиро[3H-1,4-бензодиазепин-3,2'-[2H]инден], дигидрохлорид,
 7-бром-4-[3-(диметиламино)-1-оксопропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат (1 1),
 (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид,
 2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, соли гидрохлоридная (1 1,5), трифторацетатная (1 0,75),
 4-[4-(фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-[[2-(1-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(4-бромфенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(тиазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(пропилсульфонил)-3-(тиазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(пропилсульфонил)-3-(4-бромфенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-1-метилимидазол-5-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид,
 1,2,3,4-тетрагидро-7-бром-4-[(1H-имидазол-4-илметил)-2-фенилметил-1-(фенилметилоксикарбонил)]хиноксалин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(4-цианофенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,

(R)-7-циано-4-[(N-метил-N-фенилметил)аминосульфони]-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[N-(тетрагидроизохинолинил)сульфонил]-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(2-тиенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 этиловый эфир цис-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бис(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,5-бензодиазепин-2-карбоновой кислоты, трифтор-ацетат (1 2),
 (R)-7-циано-4-[(N-пиперидинил)сульфонил]-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-1-метилимидазол-5-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-1-метилимидазол-5-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 N-(циано)-N'-метил-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидамид, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[(2-нитрофенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-(бутилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[(2-трифторметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[(2-метоксикарбонилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-4-[(2-метилсульфонилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид,
 (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-

илметил)-3-(фенилметил)-4-((4-карбоксифенил)-сульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-фенил)-сульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-((2,5-диметоксифенил)-сульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-4-[(N-тетрагидрохинолинил)сульфонил]-1-[(1Н-имидазол-4-ил)метил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-4-[(N,N-бис-[1-(2-метилпропил)амино]-сульфонил]-1-[(1Н-имидазол-4-ил)метил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-4-[(N-метил-N-фенил)аминосульфони́л]-1-[(1Н-имидазол-4-ил)метил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(2-(2,6-диметилфенил)-этил)-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-(N-фталимидоэтил)-имидазол-5-илметил)-3-(фенилметил)-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(2-(N,N-диметиламино)этил)-имидазол-5-илметил]-3-(фенилметил)-4-(метилсульфонил) 1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(2-аминоэтил)-имидазол-5-илметил]-3-(фенилметил)-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-бром-4-(метансульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-тиено[2,3-е]-1,4-дiazепин,
(R)-7-бром-4-(метансульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-тиено[3,2-е]-1,4-дiazепин,
(R)-4-(метансульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-8-оксопиримидино[4,5-е]-1,4-дiazепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)метил)-4-(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-((4-(2-диметиламино)-этокси)-фенил)метил)-4-(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
(R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(R)-[(R)-1-фенилэтил]-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин,
7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-

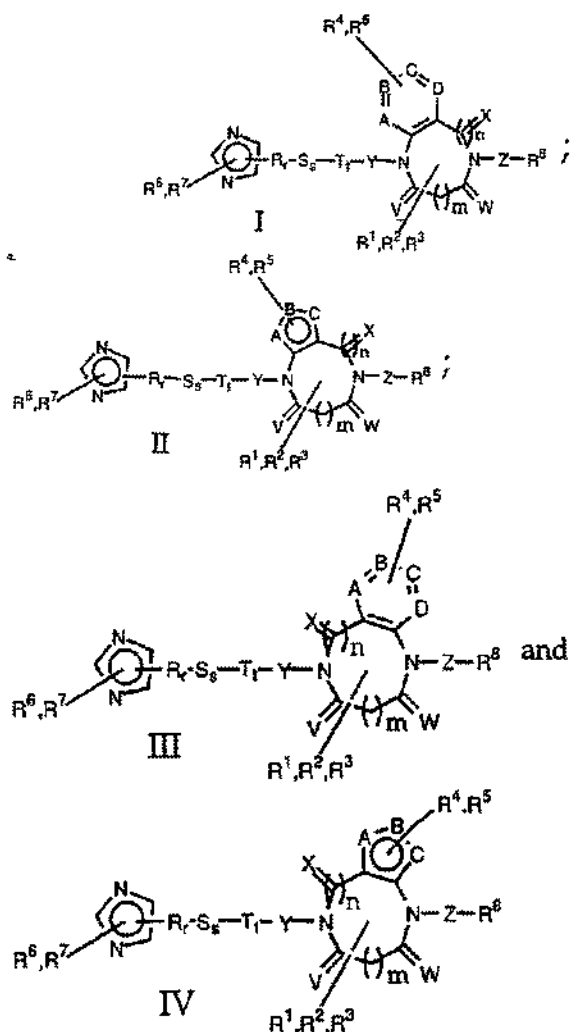
[illegible]

Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют фарнезилпротеинтрансферазу и фарнезилирование белка *gas*, что делает их полезными в качестве противораковых средств. Эти соединения полезны также при лечении заболеваний, иных, чем рак, связанных с путями трансдукции сигналов, действующих через *gas*, и заболеваний, связанных с белками, иными, чем *gas*, которые также посттрансляционно модифицируются ферментом фарнезилпротеинтрансферазой. Эти соединения могут также действовать в качестве ингибиторов других пренилтрансфераз и, следовательно, быть эффективными при лечении заболеваний, связанных с другими пренильными модификациями белков.

Семейство *gas*-генов млекопитающих содержит три гена, H-*gas*, K-*gas* и N-*gas*. Белки *gas* представляют собой GTP-связывающие и гидролизующие белки, которые регулируют рост и дифференциацию клеток. Сверхпродукция нормальных белков *gas* или мутаций, которые ингибируют их GTP-азную активность, может привести к неконтролируемому клеточному делению.

Трансформирующая активность *gas* зависит от локализации этого белка на мембранах плазмы. Это связывание с мембранами происходит через ряд посттрансляционных модификаций цитозольных белков Ras. Первой и обязательной стадией в этой последовательности событий является фарнезилирование этих белков. Данная реакция катализируется ферментом фарнезилпротеинтрансферазой FPT, а фарнезилпирофосфат (FPP) служит в качестве донора фарнезильной группы в данной реакции. С-конец *gas* содержит мотив последовательности, называемый "Cys-Aaa₁-Aaa₂-Хаа"-бокс (CAAX-бокс), где Cys представляет цистеин, Aaa представляет алифатическую аминокислоту и Хаа представляет серин или метионин. Фарнезилирование происходит на остатке цистеина CAAX-бокса (cys-186), присоединяя, тем самым, пренильную группу к белку через тиоэфирную связь.

В соответствии с данным изобретением представляются соединения формул I, II, III и IV



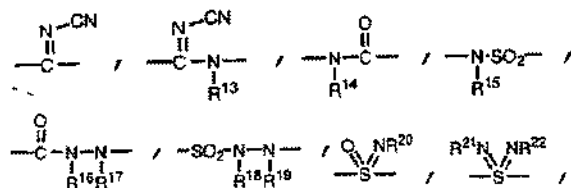
их энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и сольваты, которые ингибируют фарнезилпротеинтрансферазу, являющуюся ферментом, участвующим в экспрессии онкогена *gas*. В формулах I - IV на протяжении всего описания приведенные выше символы определяются следующим образом:

m, n, r, s и t представляют 0 или 1,

p представляет 0, 1 или 2,

V, W и X выбраны из группы, состоящей из кислорода, водорода, R¹, R² или R³,

Z и Y выбраны из группы, состоящей из CHR⁹, SO₂, SO₃, CO, CO₂, O, NR¹⁰, SO₂NR¹¹, CONR¹²,



или Z может отсутствовать,

R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷,

$R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}$ выбраны из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного алкила, арила или замещенного арила,

R^4, R^5 выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, нитро, циано и $U-R^{23}$,

U выбран из группы, состоящей из серы, кислорода, NR^{24} , CO , SO , SO_2 , CO_2 , $NR^{25}CO_2$, $NR^{26}CONR^{27}$, $NR^{28}SO_2$, $NR^{29}SO_2NR^{30}$, SO_2NR^{31} , $NR^{32}CO$, $CONR^{33}$, PO_2R^{34} и PO_3R^{35} или U отсутствует,

R^1, R^2 и R^3 выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкоксикарбонила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, аралкила, циклоалкила, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, циано, карбокси, карбамила (например, $CONH_2$) или замещенного карбамила, дополнительно выбранного из $CONH$ -алкила, $CONH$ -арила, $CONH$ -аралкила, или случаев, когда имеются два заместителя на азоте, выбранных из алкила, арила или аралкила,

R^8 и R^{23} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, аралкила, циклоалкила, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла,

любые два из R^1, R^2 и R^3 могут быть соединены с образованием циклоалкильной группы,

R, S и T выбраны из группы, состоящей из CH_2 , CO и $CH(CH_2)_pQ$, где Q представляет собой $NR^{36}R^{37}$, OR^{38} или CN , и

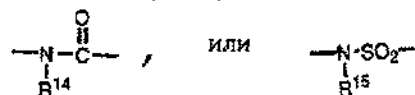
A, B, C и D представляют углерод, кислород, серу или азот, при условии, что

1 Когда m представляет собой 0, тогда V и W не являются оба кислородом, или

2 W и X вместе могут быть кислородом только в том случае, если Z либо отсутствует, либо представляет собой O , NR^{10} , CHR^9 ,



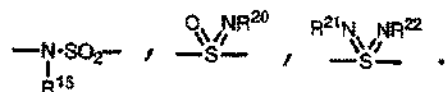
в формулах I и II, и V и X вместе могут быть кислородом только в том случае, если Y представляет собой O , NR^{10} , CHR^9



в формулах III и IV, или

3 R^{23} может быть водородом, за исключением тех случаев, когда U представляет SO , SO_2 , $NR^{25}CO_2$ или $NR^{26}SO_2$, или

4 R^8 может быть водородом, за исключением случаев, когда Z представляет SO_2 , CO_2 или



Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения относятся к терминам, использованным во всем описании, если

нет других указаний, либо по отдельности, либо в виде части большей группы

Термин "алкил" относится к незамещенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью из 1 - 20 атомов углерода, предпочтительно 1 - 7 атомов углерода. Выражение "низший алкил" относится к незамещенным алкильным группам из 1 - 4 атомов углерода

Термин "замещенный алкил" относится к алкильной группе, замещенной, например, одним - четырьмя заместителями, такими как галоген, трифторметил, трифторметокси, гидрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоокси, оксо, алканойл, арилокси, алканойлокси, амина, алкиламино, ариламино, аралкиламино, циклоалкиламино, гетероциклоамино, дизамещенные амины, в которых 2 заместителя амина выбраны из алкила, арила или аралкила, алканойламино, ароиламино, аралканойламино, замещенный алканойламино, замещенный ариламино, замещенный аралканойламино, тиол, алкилтио, арилтио, аралкилтио, циклоалкилтио, гетероциклолтио, алкилтионо, арилтионо, аралкилтионо, алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкилсульфонил, сульфонамидо, например SO_2NH_2 , замещенный сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, например $CONH_2$, замещенный карбамил, например $CONH$ -алкил, $CONH$ -арил, $CONH$ -аралкил или случаи, когда имеются два заместителя на азоте, выбранные из алкила, арила или аралкила, алкоксикарбонил, арил, замещенный арил, гуанидино и гетероциклы, такие как индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п. Как указано выше, если заместитель дополнительно замещен, заместителями могут быть галоген, алкил, алкокси, арил или аралкил

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду

Термин "арил" относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, имеющим 6 - 12 атомов углерода в кольцевой части, таким как фенил, нафтил, бифенил и дифенил группы, каждая из которых может быть замещена

Термин "аралкил" относится к арильной группе, связанной непосредственно через алкильную группу, такой как бензил

Термин "замещенный арил" относится к арильной группе, замещенной, например, одним - четырьмя заместителями, такими как алкил, замещенный алкил, галоген, трифторметокси, трифторметил, гидрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоокси, алканойл, алканойлокси, амина, алкиламино, аралкиламино, циклоалкиламино, гетероциклоамино, диалкиламино, алканойламино, тиол, алкилтио, циклоалкилтио, гетероциклолтио, уреидо, нитро, циано, карбокси, карбокси-алкил, карбамил, алкоксикарбонил, алкилтионо, арилтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, арилокси и т.п. Этот заместитель может быть дополнительно замещен галогеном, гидрокси, алкилом, алкокси, арилом, замещенным арилом, замещенным алкилом или аралкилом

Термин "алкенил" относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью из 2 - 20 атомов углерода, предпочтительно 2 - 15

атомов углерода, и наиболее предпочтительно 2 - 8 атомов углерода, имеющим одну-четыре двойные связи

Термин "замещенный алкенил" относится к алкенильной группе, замещенной, например, одним-двумя заместителями, такими как галоген, гидроксильная, алкокси, алканойл, алканойлокси, амин, алкиламино, диалкиламино, алканойламино, тиол, алкилтио, алкилэтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамоил, замещенный карбамоил, гуанидино и гетероцикло, например индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.

Термин "алкинил" относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью из 2 - 20 атомов углерода, предпочтительно 2 - 15 атомов углерода, и наиболее предпочтительно, 2 - 8 атомов углерода, имеющим одну-четыре тройные связи

Термин "замещенный алкинил" относится к алкинильной группе, замещенной, например, таким заместителем, как галоген, гидроксильная, алкокси, алканойл, алканойлокси, амин, алкиламино, диалкиламино, алканойламино, тиол, алкилтио, алкилэтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, замещенный карбамил, гуанидино и гетероцикло, например имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к необязательно замещенным, насыщенным циклическим углеводородным кольцевым системам, предпочтительно содержащим 1 - 3 кольца и 3 - 7 атомов углерода на кольцо, которые могут быть дополнительно сконденсированы с ненасыщенным C₃-C₇-карбоциклическим кольцом. Примеры групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил и адамантил. Примеры заместителей включают одну или несколько алкильных групп, описанных выше, или одну или несколько групп, описанных выше в качестве алкильных заместителей.

Термины "гетероцикл", "гетероциклический" и "гетероцикло" относятся к необязательно замещенной, полностью насыщенной или ненасыщенной, ароматической или неароматической циклической группе, которая, например, является 4 - 7-членной моноциклической, 7 - 11-членной бициклической или 10 - 15-членной трициклической кольцевой системой, которая имеет, по меньшей мере, один гетероатом в содержащем, по меньшей мере, один углерод в кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена при любом гетероатоме или атоме углерода.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают пирролидинил, пирролил, индолил, пирозолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазо-

лил, оксазолидинил, изооксазолинил, изооксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридил, N-оксопиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидротисопиранил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил-сульфоксид, тетрагидротисопиранилсульфон, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоиенил, диоксанил, изотиазолидинил, тиетанил, тирианил, триазинил и триазолил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, хинолинил-N-оксид, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромоноил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуropyридинил (такой как фуро[2,3-с]-пиридинил, фуро[3,1-б]пиридинил) или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензодиазинил, бензофуразанил, бензотисопиранил, бензотриазолил, бензипиразолил, дигидробензофурил, дигидробензотиенил, дигидробензотисопиранил, дигидробензотисопиранилсульфон, дигидробензопиранил, индолинил, изохроманил, изоиндолинил, нафтиридинил, фталазинил, пиперонил, пуринил, пиридопиридил, хиназолинил, тетрагидрохинолинил, тиенофурил, тиенопиридил, тиенотиенил и т.п.

Примеры заместителей включают одну или несколько алкильных групп, описанных выше, или одну или несколько групп, описанных выше в качестве алкильных заместителей.

Также включены меньшие гетероциклы, такие как эпоксиды и азиридины.

Термин "гетероатомы" включает кислород, серу и азот.

"ABC"-кольцо и "ABCD"-сконденсированное кольцо с диазепиновым кольцом может быть моноциклическим или бициклическим, например нафтилом или хинолином, по природе.

Соединения формул I - IV могут образовывать соли, которые также находятся в объеме данного изобретения. Предпочтительны фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, хотя полезны также другие соли, например при выделении или очистке соединений данного изобретения.

Соединения формул I - IV могут образовывать соли со щелочными металлами, такими как натрий, калий и литий, со щелочно-земельными металлами, такими как кальций и магний, с органическими основаниями, такими как дициклогексилламин, трибутиламин, пиридин, и аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Такие соли могут быть получены, например, заменой протонов карбоновой кислоты, если они содержат карбоновую кислоту, в соединениях I - IV желаемым ионом в среде, в которой эта соль осаждается, или в водной среде с последующим вы-

париванием. Другие соли могут быть получены, как известно специалистам в данной области.

Соединения формул I - IV могут образовывать соли со многими органическими и неорганическими кислотами. Такие соли включают соли, образованные с хлористым водородом, гидроксиметансульфоновой кислотой, бромистым водородом, метансульфоновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, малеиновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, толуолсульфокислотой и различными другими кислотами (например нитраты, фосфаты, бораты, тартраты, цитраты, сукцинаты, бензоаты, аскорбаты, салицилаты и т.п.). Такие соли могут быть образованы реакцией соединений I - IV с эквивалентным количеством кислоты в среде, в которой эта соль осаждается, или в водной среде с последующим выпариванием.

Кроме того, могут быть образованы цвиттерионы ("внутренние соли").

Соединения формул I - IV могут также иметь формы пролекарств. Любое соединение, которое превращается *in vivo* с образованием биоактивного агента (т.е. соединения формул I - IV), является пролекарством, находящимся в сфере действия данного изобретения.

Например, соединения формул I - IV могут быть частью карбоксилатного эфира. Карбоксилатный эфир может быть легко образован с помощью этерификации любой карбоново-кислотной функциональной группы, находящейся на раскрытой кольцевой структуре (структурах).

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Примеры таких пролекарственных производных можно найти в

a) Design of Prodrugs, edited by H Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Vol 42, p 309-396, edited by K Widder, et al., (Academic Press, 1985),

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", by H Bundgaard, p 113-191 (1991),

c) H Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992),

d) H Bundgaard, et al., "Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988), и

e) N Kakeya, et al., Chem Phar Bull, 32, 692 (1984)

Кроме того, должно быть понятно, что сольваты (например, гидраты) соединений формул I - IV также находятся в объеме данного изобретения. Способы сольватирования, как правило, известны в данной области.

Предпочтительные соединения

Для соединений данного изобретения предпочтительны следующие

Соединения формул I, II, III и IV, где m представляет 0

Более предпочтительны соединения формулы I, II, III и IV, где m представляет 0 и n представляет 1

Наиболее предпочтительны соединения формулы I, где m, r, s и t представляют 0, n представляет 1 и "ABCD" представляет карбоциклическое кольцо, например, бензо

Применение и полезность

Соединения формул I - IV являются ингибиторами S-фарнезил-протеинтрансферазы. Таким образом, они полезны при лечении разнообразных раковых заболеваний, в том числе (но не только) следующих

- карциномы, в том числе мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки, почек, печени, легкого, в том числе мелкоклеточного рака легких, яичника, простаты, яичек, поджелудочной железы, пищевода, желудка, желчного пузыря, шейки матки, щитовидной железы и кожи, в том числе плоскоклеточного рака,

- гемопозитических опухолей лимфоидного ряда, в том числе лейкемии, острой лимфоцитарной лейкемии, острой лимфобластной лейкемии, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, не-ходжкинской лимфомы, лимфомы волосистых клеток и лимфомы Беркитта,

- гемопозитических опухолей миелоидного ряда, в том числе острых и хронических миелогенных лейкемий, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарной лейкемии,

- опухолей центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванном,

- опухолей мезенхимального происхождения, включающих фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому,

- других опухолей, в том числе меланомы, xeroderma pigmentosum, кератоакантомы, семиномы, фолликулярного рака щитовидной железы и тератокарциномы.

Соединения формул I - IV особенно полезны в лечении опухолей, имеющих высокую вероятность участия *ras*, таких как опухоли ободочной кишки, легкого и поджелудочной железы, и опухолей, при которых пренилтрансфераза способствует поддержанию опухоли, росту опухоли или развитию опухоли. Путем введения композиции, имеющей одно (или сочетание) из соединений данного изобретения, развитие опухолей в млекопитающем-хозяине уменьшается или снижается опухолевая масса или происходит обратное развитие опухоли.

Соединения формул I - IV могут также ингибировать ангиогенез опухолей, влияя тем самым на рост опухолей. Такие ингибирующие ангиогенез свойства соединений формул I - IV могут быть также полезны в лечении некоторых форм слепоты, связанных с васкуляризацией сетчатки.

Соединения формул I - IV могут быть также полезными в лечении заболеваний, иных, чем рак, которые могут быть связаны с путями трансдукции сигналов, действующими через *ras*, например нейрофиброматоза, атеросклероза, легочного фиброза, артрита, псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластической или сосудистой хирургии, образования гипертрофических рубцов, поликистозного заболевания почек и эндотоксического шока. Соединения I - IV могут быть полезны в качестве противораковых средств.

Соединения формул I - IV могут индуцировать или ингибировать апоптоз, процесс физиологической смерти клеток, критический для нормального развития и гомеостаза. Изменения путей апоптоза

способствуют патогенезу различных заболеваний человека. Соединения формул I - IV, как модуляторы апоптоза, должны быть полезны в лечении разнообразных заболеваний человека с отклонениями в апоптозе, в том числе рака (в частности, но не только, фолликулярных лимфом, карцином с мутациями p53, гормон-зависимых опухолей молочной железы, предстательной железы и яичника и предраковых повреждений, таких как семейный аденомный полипоз), вирусных инфекций (в том числе, но не только, вируса герпеса, поксвируса, вируса Эпштейна-Барра, вируса Синдбиса и аденовируса), аутоиммунных заболеваний (в том числе, но не только, системной красной волчанки, иммуноопосредованного гломерулонефрита, ревматоидного артрита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунного сахарного диабета), нейродегенеративных нарушений (в том числе, но не только, болезни Альцгеймера, связанной со СПИД-ом деменции, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, пигментного ретинита, атрофии мышц спинного мозга и мозжечковой дегенерации), СПИДа, миелодиспластического синдрома, апластической анемии, инфаркта миокарда, связанного с ишемическим повреждением, инсульта и реперфузионного повреждения, аритмии, атеросклероза, индуцированных токсином или алкоголем заболеваний печени, гематологических заболеваний (в том числе, но не только, хронической анемии и апластической анемии), дегенеративных заболеваний мышечно-скелетной системы (в том числе, но не только, остеопороза и артрита), аспириновой чувствительного риносинусита, кистозного фиброза, рассеянного склероза, заболеваний почек и связанной с раком боли.

Соединения формул I - IV могут быть также полезными в лечении заболеваний, связанных с субстратами фарнезилтрансферазы, иными, чем gas (например, ядерными ламинами, трансдукцином, родопсинкиназой, с GMP-фосфодиэстеразой, TC21, фосфорилаза-киназой, Rap2, RhoB, RhoE, PRL1), которые также посттрансляционно модифицируются ферментом фарнезил-протеинтрансферазой.

Соединения формул I - IV могут также действовать как ингибиторы других пренилтрансфераз (например геранилгеранилтрансферазы I и II) и, следовательно, быть эффективными в лечении заболеваний, связанных с другими пренильными модификациями (например геранилгеранилированием) белков (например продуктов генов *gap*, *gab*, *gas* и *rho* и т.п.). Например, они могут найти применение в качестве лекарственных средств против инфекций вируса гепатита дельта (HDV), по предположению на основании недавнего открытия, что геранилгеранилирование большой изоформы дельта-антигена HDV является потребностью для производительной вирусной инфекции [J S Glen, et al, Science, 256, 1331 (1992)].

Соединения данного изобретения могут быть также полезными в сочетании с известными противораковыми и цитотоксичными средствами и терапиями, в том числе с облучением. При приготовлении в виде фиксированной дозы такие комбинированные продукты используют соединения

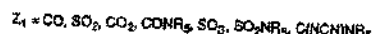
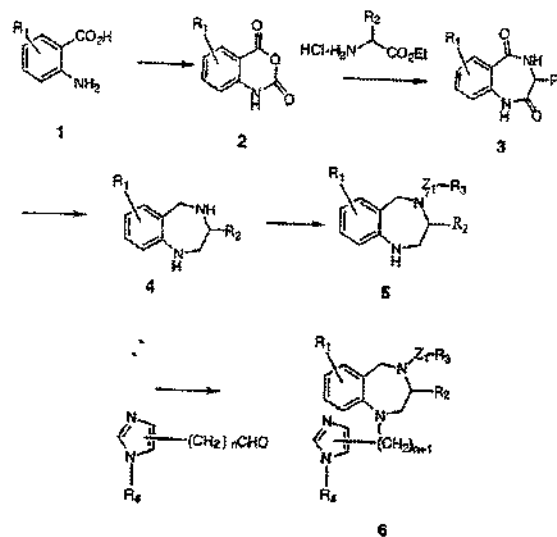
данного изобретения в диапазоне доз, описанных ниже, и другой фармацевтически активный агент в его одобренном или признанном интервале доз. Соединения формул I - IV могут быть использованы последовательно с известными противораковыми или цитотоксичными агентами и лечением, в том числе с облучением, когда комбинированный препарат является неприемлемым.

Анализ фарнезилтрансферазы проводился, как описано в V. Manne et al, Drug Development Research, 34, 121-137 (1995). Соединения Примеров 1-431 ингибировали фарнезилтрансферазу с величинами IC_{50} между 0,1 нМ и 100 мкМ.

Соединения данного изобретения могут быть приготовлены в виде готовой формы препарата с фармацевтическим носителем или разбавителем для перорального, внутривенного, внутривнутрибрюшинного, подкожного, интраабдоминального, внутримышечного, ректального, вагинального или местного (топического) введения. Пероральное введение может включать использование препаратов медленного высвобождения, таких как биодegradуемые полимеры или пролекарства. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена классическим способом с использованием твердых или жидких носителей, разбавителей и добавок, пригодных для желаемого способа введения. Перорально соединения могут вводиться в форме таблеток, капсул, гранул, порошков и т.п. Соединения могут вводиться в диапазоне доз ~0,05 - 200 мг/кг/день, предпочтительно менее 100 мг/кг/день, в виде одной дозы или в виде 2 - 4 разделенных доз.

Способ получения

Схема 1



Стадия 1

Первую стадию выполняют при помощи реакции антрапиловой кислоты с эквивалентом фосгена, таким как фосген или трифосфген, в смешанном водном/органическом растворителе при температуре в пределах от комнатной температуры до 50°C.

Стадия 2

Этот продукт взаимодействует с гидрохлоридной солью аминокислоты или гидрохлоридом сложного эфира аминокислоты в пиридине при повышенной температуре с обратным холодильником, если желательно. Стадию 2 Схемы 1 можно выполнять в виде двух стадий, где изотовый ангидрид (бициклическая молекула, состоящая из бензольного кольца, присоединенного в *о*- и *м*-положениях к гетероциклическому кольцу $C_8NO_2H_3$) конденсируют с аминокислотой в органическом растворителе, таком как пиридин, при температуре от 0°C до температуры дефлегмации и полученную антраилоиламинокислоту циклизуют в стандартных условиях образования амидной связи, например с использованием *HOBT*/карбодиимида в органическом растворителе, таком как ДМФ, при температуре от 0°C до комнатной. Некоторые соединения 1 Схемы 1, где R_1 - галоген, коммерчески недоступны. Такие соединения 3, 4 или 5 Схемы 1, где R_1 - галоген, могут быть получены из соединений 3, 4 или 5 Схемы 1, в которых R_1 - водород, галогенированием, например по реакции с бромом в органическом растворителе, таком как уксусная кислота, при температуре от 0°C до комнатной. Соединение 3, в котором R_1 - арил или гетероарил, могут быть получены из соединения 3, в котором R_1 является бромом, йодом или трифторметансульфонилокси, сочетанием в присутствии палладия арил- или гетероарил-металлоидного производного, такого как фенилбороновая кислота, в смешанном водном/органическом растворителе, например ТГФ/ДМФ/вода, в присутствии основания, например карбоната натрия, при температуре от комнатной до 80°C (Альтернативно, соединение Схемы 1, в котором R_1 - арил или гетероарил, получают также из соединения 2 Схемы 5, в котором R_1 - бром, иод или трифторметансульфонилокси, реакцией с арил-металлоидным производным, таким как фенилбороновая кислота или трибутил-станилпиридин, в дезоксигенированном органическом растворителе (например ТГФ) или смешанной системе водный растворитель/органический растворитель, такой как водный $NaHCO_3$ /толуол, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраакис(трифенилфосфин)палладий, при температуре от комнатной до 100°C. Последующее удаление защитных групп дает целевое соединение.) Альтернативно, такие реакции сочетания Suzuki или Stille могут выполняться на соединении 1 Схемы 1 или на соединении 4 Схемы 1 или на соединении 5 Схемы 1, где неацелированный азот бензодиазепина может быть необязательно защищен, например трифторацетильной группой, и затем защитная группа может быть удалена. Соединение 3, в котором R_1 представляет собой алкокси, получают алкилированием соответствующего гидроксисоединения в стандартных условиях. Соединение 3, в котором R_1 является алкиламином, получают из соединения 3, в котором R_1 является ариллальдегидом, восстановительным аминированием в стандартных условиях.

Стадия 3

После этого соединение 3 взаимодействует с

восстанавливающим агентом, таким как литий-алюминийгидрид или боран, в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от комнатной до температуры дефлегмации. Если R_1 или R_2 содержат функциональные группы, например CO_2R , которые восстанавливаются, например, литий-алюминийгидридом, например до CH_2OH , эти группы также восстанавливаются на стадии 3. Соединение 4 или 6, в котором R_1 представляет собой CN , может быть получено из соединения 4 или 6, где R_1 = галоген, путем вытеснения $CuCN$ в инертном растворителе, таком как NMP, при повышенной температуре. Соединение 4, в котором R_1 = CO_2H , может быть получено из соединения 4, в котором p = CN , при помощи гидролиза, например, нагреванием с водным гидроксидом натрия в подходящем растворителе, таком как этанол, при 100°C, после этого продукт, в котором R_1 = $CONR_5R_8$, может быть получен в стандартных условиях образования амидной связи.

Стадия 4

После этого этот продукт ацилируют или сульфонилируют в стандартных условиях при температуре от -78°C до комнатной температуры (например, реакцией с галогенангидридом кислоты R_3COX , где X = Cl или Br , в инертном растворителе, например ацетонитриле, или в смешанном водном/органическом растворителе, например $NaOH$ /дихлорэтаноле, реакцией с *О*-фениловым сложным эфиром в инертном органическом растворителе, например ацетонитриле, реакцией с карбоновой кислотой в присутствии агента сочетания, например DCC или EDC, в инертном органическом растворителе, таком как ДМФ, реакцией с галогенформиатом, таким как этил-, изопропил- или 4-нитрофенилхлорформиат, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от 0°C до комнатной в присутствии необязательного основания, такого как диизопропилэтиламин, с образованием карбаматов, некоторые из которых, например 4-нитрофенилкарбамат, вводятся в реакцию с амином, например N,N,N' -триметилэтилендиамин, при температуре от комнатной до 110°C с образованием мочевины, реакцией с карбоновым ангидридом или сульфонилангидридом, таким как янтарный ангидрид или трифторметансульфонилангидрид, в инертном растворителе, таком как этилацетат, дихлорметан или пиридин, при температуре от 0°C до комнатной температуры в присутствии необязательного основания, такого как диизопропилэтиламин, реакцией с изоцианатом в инертном растворителе, таком как ТГФ, реакцией с карбамоилхлоридом R_5R_8NCOX , где X представляет собой Cl или Br , в инертном растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин/диметиламинопиридин, реакцией с сульфонилагалогенидом R_3SO_2X , где X = Cl или Br , в смешанном водном/органическом растворителе, например, таком как $NaOH/CH_2Cl_2$, реакцией с галогенсульфонатом $ROSO_2X$, где X представляет Cl или Br , в инертном растворителе, таком как CH_2Cl_2 , реакцией с сульфамойлхлоридом $R_5R_8NSO_2X$, где X = Cl или Br , в инертном раство-

рителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин/диметиламинопиридин, реакцией с N-цианотиомочевинной $\text{NH}(\text{CN})\text{C}(\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$ в присутствии агента сочетания, такого как карбодимид, в инертном растворителе, таком как ДМФ, приблизительно при комнатной температуре, реакцией с цианокарбонимидатом, таким как дифенилцианокарбонимидат, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, при температуре от комнатной до 80°C , с последующей реакцией с амином, таким как метиламин, примерно при комнатной температуре) Соединение 5, где R_1 - галоген, например бром, может быть получено из соединения 5, где R_1 - H, реакцией с галогенирующим агентом, например пербромидом тетрабутиламмония, в инертном растворителе, таком как хлороформ, при ~ комнатной температуре. Если R_1 или R_2 содержит CH_2OH , ацилирование можно выполнять таким образом, чтобы получить сложный эфир диамида, данный эфир может быть затем расщеплен, например метоксидом натрия, в метаноле и полученный спирт может окисляться до кислоты, например реагентом Jones, затем NI-амид может расщепляться, например, при помощи KOH, в водном метаноле при нагревании с обратным холодильником, и кислота может сочетаться с аминами в стандартных условиях пептидного сочетания с образованием соединений 5 Схемы 1, где R_1 или R_2 представляет карбоксамида. Когда R_1 или R_2 содержат $\text{CH}_2\text{O}-\text{Prot}$, защитная группа может удаляться, например Вос, обработкой кислотой, такой как TФУ, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, с образованием соединения 5 или 6, где R_1 или R_2 представляет CH_2OH . Соединение 5, в котором R_1 или R_2 представляет собой арилоксиалкил, получают из соединения 5, где R_1 или R_2 представляет CH_2OH , трансформацией спирта в уходящую (отщепляемую) группу, такую как трифлат, например обработкой трифторметилсульфоновым ангидридом, в дихлорметане при -40°C и вытеснением арилоксиалкильной солью, например в дихлорметане при температуре от -40°C до комнатной. Соединение 5, в котором R_1 или R_2 представляет CH_2NH_2 , получают из соединения 5, где R_1 или R_2 представляет CH_2OH , трансформацией спирта в уходящую группу, такую как трифлат, например обработкой трифторметилсульфоновым ангидридом, в дихлорметане при -40°C , и вытеснением аммиаком, например в дихлорметане при температуре от -40°C до комнатной. Амин может впоследствии присоединяться к карбоновым кислотам в стандартных условиях присоединения амидной связью. Когда соединение 5 сульфонилируют бета-галогеналкилсульфонилгалогенидом, галогенид может затем элиминироваться основанием, таким как диизопропилэтиламин, и затем к полученному ненасыщенному сульфонидаму могут добавляться нуклеофилы, такие как диметиламин или имидзопат натрия, обработкой в органическом растворителе, таком как ТГФ или дихлорметан, при температуре от комнатной до температуры дефлегмации. Когда соединение 5 ацилируют или сульфонилируют ацилирующим или сульфони-

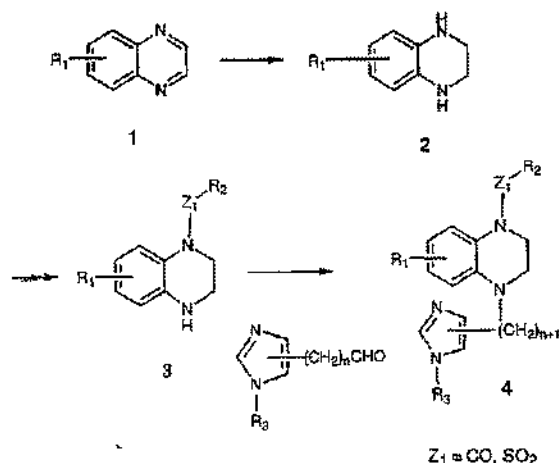
рующим агентом, который содержит уходящую группу, например хлорид или бромид, эта уходящая группа может вытесняться нуклеофилами, например аминами, такими как диметиламин или N-метилпиперазин, в инертном растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, в присутствии необязательного основания, такого как диизопропилэтиламин, при температуре от 0°C до 110°C .

Стадия 5

После этого различные продукты могут подвергаться восстановительному алкилированию в присутствии кислоты, например уксусной кислоты, восстанавливающего агента, например $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в инертном органическом растворителе, например дихлорэтаноле, при комнатной температуре. Восстановительное алкилирование может также выполняться с использованием водорода и катализатора, такого как Pd на угле, в растворителе, таком как этанол, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при комнатной температуре.

После этого соединение Схемы 1, где R_1 - галоген, может металлизироваться и гаситься, например, водой, с образованием соединения, в котором R_1 - H, или диоксидом углерода с образованием соединения, в котором R_1 - CO_2H , эта кислота может сочетаться с аминами в стандартных условиях пептидного сочетания с образованием соединений Схемы 1, в которых R_1 представляет карбоксамида. Соединение Схемы 1, в котором R_1 - галоген, может металлизироваться и гаситься кетоном, таким как циклогексанон, с последующим восстановлением спирта, например, трифторуксусной кислотой/боргидридом натрия, с образованием соединения, в котором R_1 например, циклогексил. Соединение Схемы 1, в котором имидазол содержит 2-диметиламинометильную группу, может быть получено в стандартных условиях Манниха. Соединение Схемы 1, в котором R_1 - OH, может быть получено из соединения Схемы 1, в котором R_1 - OMe, деалкилированием, например обработкой BBr_3 . Соединение Схемы 1, в котором R_1 - арилОалкил, может быть получено из соединения Схемы 1, в котором R_1 - HOалкил, реакцией Митсунобу с ариловым спиртом. Соединение Схемы 1, в котором R_3 - арил- NH_2 или гетероарил- NH_2 , может быть получено из соединения Схемы 1, в котором R_3 - арил- NO_2 или гетероарил- NO_2 , восстановлением (например SnCl_2) в стандартных условиях. Продукт может далее ацилироваться, сульфонилироваться или восстановительно аминироваться в стандартных условиях.

Схема 2



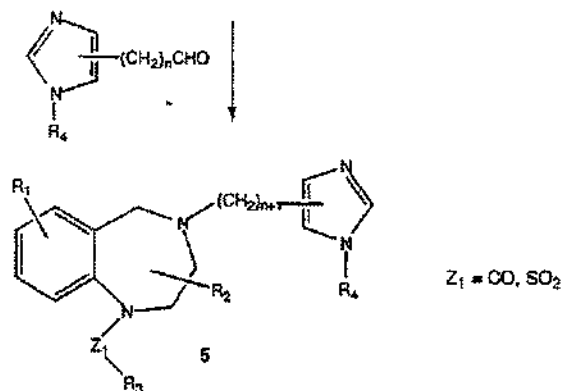
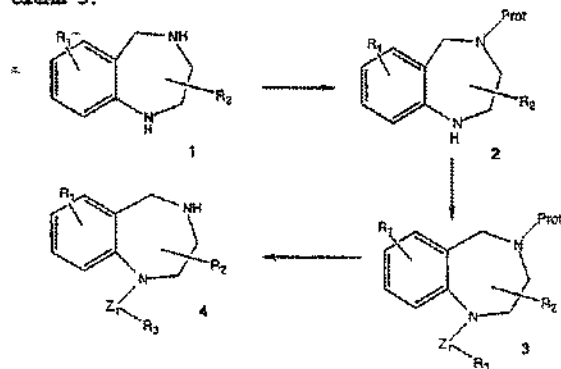
Стадия 1

По Схеме 2 исходный материал восстанавливают гидрированием в присутствии оксида платины. Реакцию проводят в присутствии спирта, например этанола, при комнатной температуре.

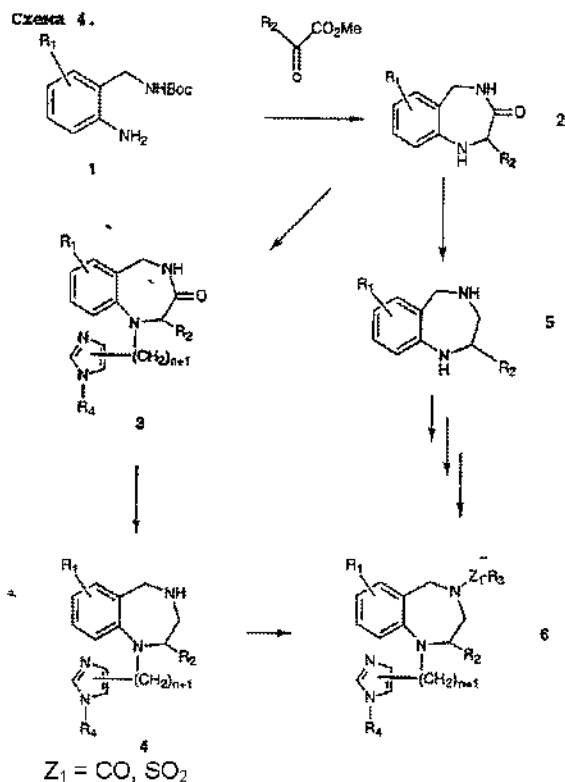
Стадии 2 и 3

После этого продукт моноацилируют или моносульфонируют в стандартных условиях при температуре от -78°C до комнатной температуры (например реакцией с галогенангидридом кислоты R_2COX , где X обозначает Cl или Br, в инертном органическом растворителе, например ацетонитриле, или в смешанном водном/органическом растворителе, например NaOH/метиленхлориде, или реакцией с сульфонилгалогенидом $\text{R}_3\text{SO}_2\text{X}$, где X - Cl или Br, в органическом растворителе, например CH_2Cl_2 , в присутствии основания, такого как триэтиламин). После этого продукт подвергают восстановительному алкилированию, как описано для последней стадии Схемы 1.

Схема 3.

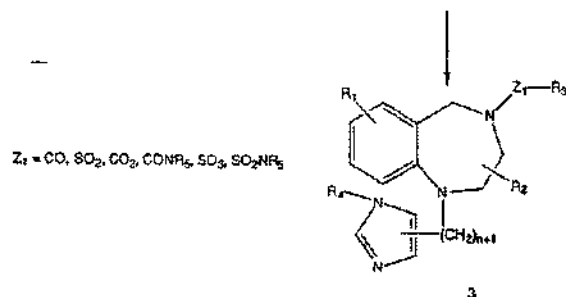
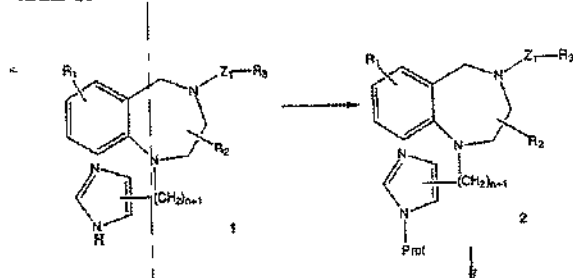


По схеме 3 соединение 1 подходящим образом защищают, например, третбутоксикарбонильной группой. Реакцию проводят в инертном органическом растворителе, например ТГФ, при приблизительно комнатной температуре. Соединение 2, в котором R_1 представляет амин, может селективно ацилироваться, например реакцией с изобутилхлорформиадом, в инертном растворителе, таком как метиленхлорид, в присутствии основания, такого как диизопропиламин, приблизительно при комнатной температуре. Соединение 2, в котором R_1 представляет R_5CONH , другой R_1 представляет Br, получают из соединения, в котором R_1 представляет R_5CONH , бромированием, например трибромидом тетрабутиламмония, в инертном растворителе, таком как хлороформ, приблизительно при комнатной температуре. После этого соединение 2 подвергается реакции с соединением формулы R_3COCl в присутствии пиридина в инертном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, при температуре примерно от 0°C до комнатной температуры. После этого соединение 3 освобождают от защитных групп реакцией, например с трифторуксусной кислотой, в инертном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, примерно при комнатной температуре. После этого соединение 4 подвергают восстановительному алкилированию согласно стадиям, описанным в Схеме 1.



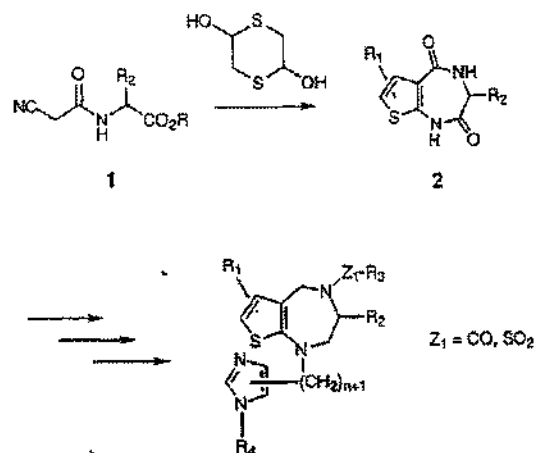
По схеме 4 соединение 1 подвергается взаимодействию с соединением формулы $\text{R}_2\text{COCO}_2\text{Me}$ в присутствии органической кислоты, например уксусной кислоты, восстанавливающего агента, такого как NaCNBH_3 или $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в инертном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, примерно при комнатной температуре. Промежуточный продукт после этого освобождают от защитных групп реакцией, например с трифторуксусной кислотой, в инертном органическом растворителе, например CH_2Cl_2 , примерно при комнатной температуре и циклизируют нагреванием, например при 60°C , с получением соединения 2. После этого соединение 2 подвергают восстановительному алкилированию, как описано в Схеме 1, с получением соединения 3. Соединение 3 может восстанавливаться, например литийалюминийгидридом, в соединение 4, которое может взаимодействовать с образованием соединения 6, как описано в Схеме 12. Альтернативно, соединение 2 восстанавливают в соединение 5, как описано в Схеме 1, и соединение 5 подвергается реакции, как описано в Схеме 1.

Схема 5.



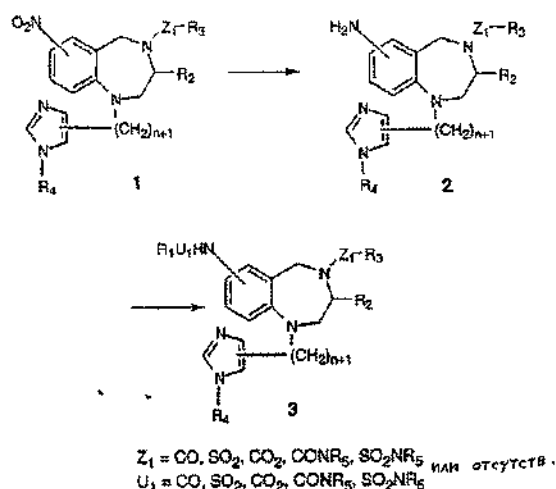
По Схеме 5 соединение 1 защищают по реакции, например с трифенилметилхлоридом или Вос-ангидридом, в инертном органическом растворителе, например ацетонитриле или тетрагидрофуране, при температуре приблизительно от комнатной до температуры дефлегмации. После этого соединение 2 вводится в реакцию с соединением формулы $\text{R}_4\text{-L}$, где L - уходящая группа, такая как трифлат, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре примерно от -78°C до комнатной. R_4 может содержать защитную группу, например фталимид, удаляемую, например, гидразином. Реакция Схемы 5 с $\text{R}_4\text{-L}$ может также выполняться на соединении 1 для непосредственного получения соединения 3 без защиты/удаления защитных групп.

Схема 6.



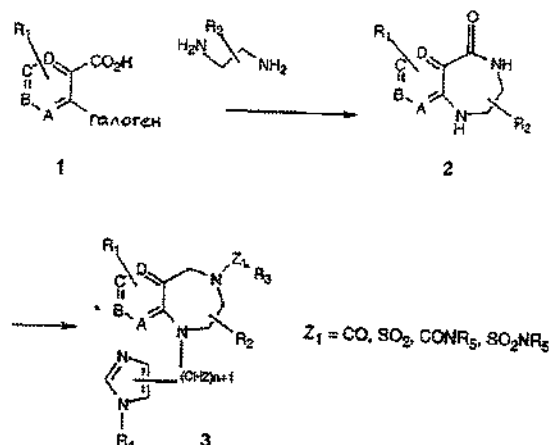
По Схеме 6 цианоацетиламино кислота подвергается реакции с дитиандиолом в подходящем растворителе, таком как этанол, в присутствии оснований, таких как пиперидин и триэтиламин, при температуре от комнатной до 80°C . Затем промежуточный продукт циклизируют в подходящем растворителе, таком как пиридин, в присутствии катализатора, такого как гидрохлорид пиридиния, при повышенной температуре, например при 130°C . После этого соединение 2 подвергается реакции, как описано для Схемы 1.

Схема 7.



Соединение 1 Схемы 7 подвергают восстановлению (например, Fe, SnCl_2 или TiCl_3) в стандартных условиях. Соединение 2 ацилируется или сульфонилируется в стандартных условиях (например, реакцией с ангидридом и катализатором ацилирования, таким как DMAP, реакцией с галогенангидридом кислоты, реакцией с карбоновой кислотой в стандартных условиях пептидного сочетания, реакцией с алкоксикарбонилхлоридом, реакцией с изоцианатом, реакцией с сульфонилгалогенидом или реакцией с сульфамилхлоридом) или восстановительно алкилируется в стандартных условиях (например, реакцией с альдегидом и восстанавливающим агентом, таким как NaCNBH_3 или $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, в органическом растворителе, таком как дихлорэтан или ДМФ, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при температуре от 0°C до комнатной температуры).

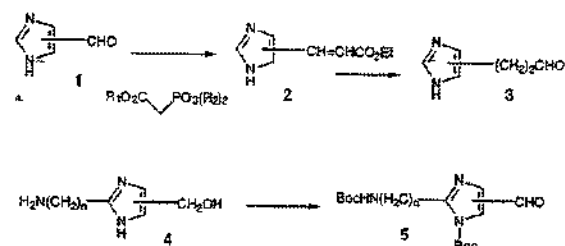
Схема 8.



Соединение 1 Схемы 8 вводят в реакцию с этилендиамином и продукт 2 подвергают восстановлению, селективному ацилированию или сульфонилированию и восстановительному алкилированию с получением соединения 3, как описано в Схеме 1. Альтернативно, Стадию 1 Схемы 8 можно выполнять в виде 2 стадий, в которых этилендиамин конденсируется с галогенированным гетероциклом либо в чистом виде, либо в

органическом растворителе при повышенной температуре и полученную аминокислоту циклизуют в стандартных условиях образования амидной связи, например с использованием НОВт/карбодиимида, в органическом растворителе, таком как ДМФ или пиридин, при температуре от 0°C до комнатной. Некоторые соединения Схемы 8, в которых R_1 - галоген, коммерчески недоступны. Соединение 2 Схемы 8, в котором R_1 - галоген, может быть получено из соединения 2 Схемы 8, в котором R_1 - водород, галогенированием, например реакцией с бромом в органическом растворителе, таком как уксусная кислота, при температуре от 0°C до комнатной температуры. Соединение 2, в котором R_1 - арил или гетероарил, может быть получено из соединения 2, в котором R_1 - галоген или трифторметансульфонилокси, с помощью стандартных реакций сочетания Сузуки или Стилле, как описано для Стадии 2 Схемы 1. После этого продукт подвергают восстановлению, ацилированию или сульфонилированию и восстановительному алкилированию, как показано на Схеме 1. Соединение 2 Схемы 8 само подвергается восстановительному алкилированию содержащим имидазол альдегидом, как показано на Схеме 1, с образованием целевого соединения

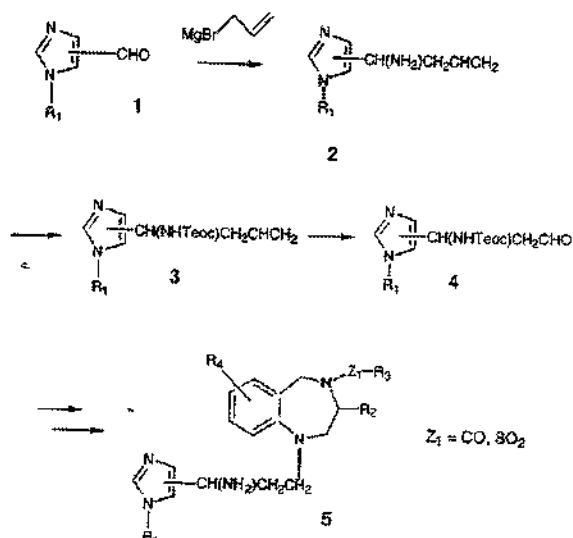
Схема 9 (имидазолальдегиды)



Некоторые имидазолальдегиды получают следующим образом

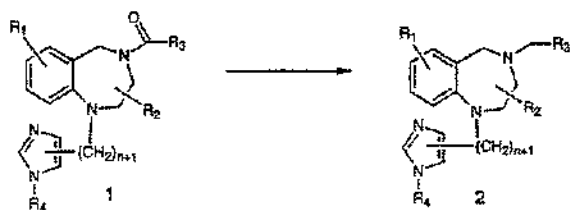
Содержащий имидазол альдегид подвергают реакции Виттига с соединением формулы триэтилфосфоацетата в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в инертном органическом растворителе, таком как диметоксиэтан, при температуре примерно от 0°C до комнатной температуры. Продукт гидрируют в спирте, например этаноле, примерно при комнатной температуре и восстанавливают по реакции с DIBAL, например в дихлорэтаноле, приблизительно при -78°C. Альтернативно, некоторые содержащие аминокислоты имидазолалканола, полученные известными способами (например, Buschauer, et al, Arch Pharm, 315, 563, (1982)), защищают группой Boc, как в стадии 1 Схемы 3, и подвергают окислению, например в условиях Сверна

Схема 10.



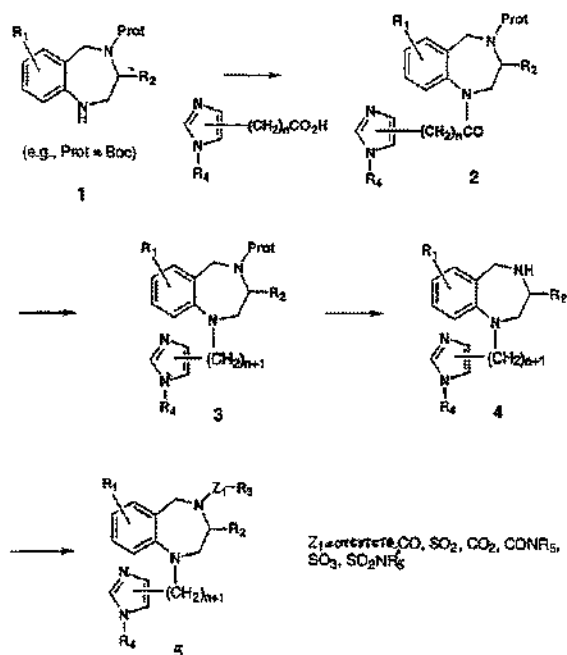
По Схеме 10 исходный материал вводят во взаимодействие с аллилмагнибромидом в присутствии литийгексаметилдисилиаза в инертном органическом растворителе, например ТГФ, при температуре приблизительно от -78°C до комнатной температуры. Продукт защищают, например группой Теос, в водном/органическом растворителе, например водном диоксане, приблизительно при комнатной температуре. Продукт окисляют по реакции, например, с $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$, в водном диоксане приблизительно при комнатной температуре. После этого продукт подвергают восстановительному алкилированию, как по Схеме 1, и после этого продукт освобождают от защитных групп фторидом тетрабутиламмония при температуре от комнатной до 50°C в ТГФ.

Схема 11.



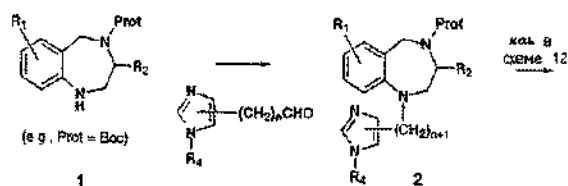
По Схеме 11 исходный материал восстанавливают, например литийалюминийгидридом, в инертном органическом растворителе, например этиленгликоль диметиловом эфире при температуре приблизительно от 0°C до температуры дефлегмации.

Схема 12.



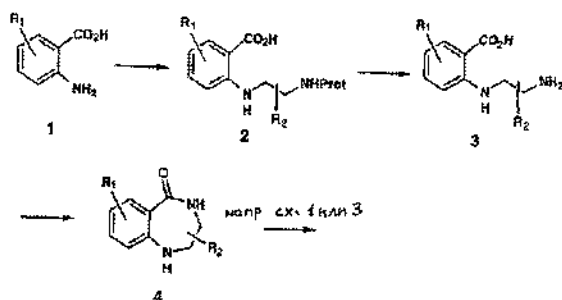
На стадии 1 Схемы 12 монозащищенный бензодиазелин, такой как описанный для Схемы 3, сочетают с необязательно защищенной имидазол-содержащей карбоновой кислотой с использованием стандартных способов образования амидной связи, таких как применение изобутилхлорформата в органическом растворителе, таком как ТГФ, при температуре от -30°C до комнатной температуры. На стадии 2 Схемы 12 получающийся амид восстанавливают, например бораном, в органическом растворителе, таком как ТГФ, при температуре от комнатной до температуры дефлегмации. Соединение 3 Схемы 12 может содержать нитрогруппу, которая может восстанавливаться, например, TiCl_3 , в амин, который затем может ацилироваться или сульфонилироваться, как описано для Схемы 7. На стадии 3 Схемы 12 аминозащитную группу удаляют (например, группу Вос удаляют кислотой, такой как ТФУ, в органическом растворителе, таком как метилхлорид). На стадии 4 Схемы 12 полученное соединение подвергают взаимодействию в стандартных условиях с различными активными ацилирующими или сульфонилирующими агентами с образованием заявленного соединения, например, с кислотами в карбодиимидных условиях, или хлорангидридами кислот с образованием амидов, карбонатами или хлорформатами с образованием карбаматов, карбамилхлоридами или изоцианатами с образованием мочевины, сульфонилахлоридами с образованием сульфонамидов, галогенсульфонатами с образованием сульфаматов, сульфамонилхлоридами с образованием сульфамидов. На стадии 4 Схемы 12 полученное соединение альтернативно подвергают взаимодействию в стандартных условиях восстановительного аминирования с альдегидами, как описано для Стадии 5 Схемы 1, с образованием заявленных соединений. Если имидазол необязательно защищен, за-

щитные группы затем удаляют
Схема 13.



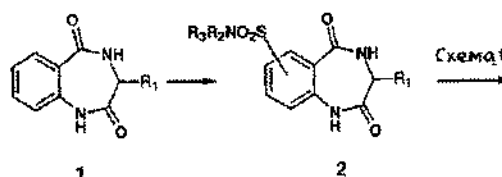
На стадии 1 Схемы 13 монозащищенный бензодиазепин, такой как описанный для Схемы 3, восстановительно алкилируют имидазолсодержащим альдегидом и восстанавливающим агентом, таким как NaCNBH_3 или $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ в органическом растворителе, таком как дихлорэтан или ДМФ, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при температуре от 0°C до комнатной. После этого продукт подвергают реакции, как описано для Схемы 12. Продукт 2 может быть присоединен к твердому носителю, например полистирольной смоле, и реакции Схемы 1 могут выполняться на связанном со смолой материале. Удаление из носителя, например обработкой кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в присутствии акцептора, такого как триэтилсилан, приблизительно при комнатной температуре, дает затем соединение 6 Схемы 1.

Схема 14.



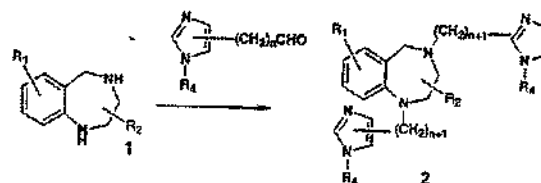
На стадии 1 Схемы 14 аминокислоту восстановительно аминируют N-защищенным аминокальдегидом в стандартных условиях, например, с помощью реакции с гидридным реагентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или метанол, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при температуре от 0°C до примерно комнатной температуры. Продукт освобождают от защитных групп, например все удаляют кислотой, такой как ТФУ или HCl , в присутствии необязательного акцептора, такого как диметилсульфид, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или диоксан, приблизительно при комнатной температуре, или Fmoc удаляют обработкой вторичным амином в тетрагидрофуране приблизительно при комнатной температуре. После этого продукт циклизуют в стандартных условиях образования амидной связи, например, обработкой дифенилфосфорилазидом в органическом растворителе, таком как ДМФ. После этого продукт подвергают реакции, как описано в Схеме 1.

Схема 15.



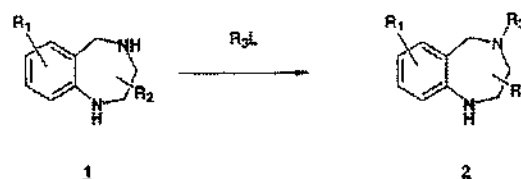
На стадии 1 Схемы 15 бензодиазепиндион сульфонируют хлорсульфоновой кислотой, и полученный сульфонилхлорид конденсируют с амином. После этого продукт подвергается реакции, как описано для Схемы 1.

Схема 16.



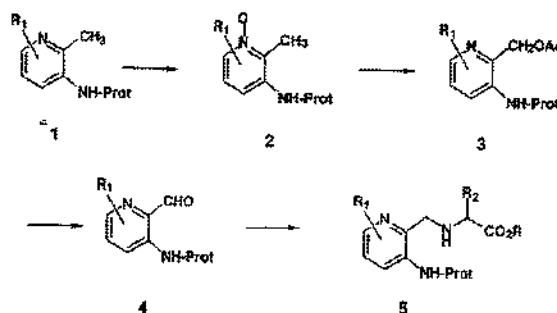
На стадии 1 Схемы 16 бензодиазепин Схемы 1 может дважды восстановительно алкилировать имидазолсодержащим альдегидом и восстанавливающим агентом, таким как NaCNBH_3 или $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, в органическом растворителе, таком как дихлорэтан или ДМФ, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при температуре от 0°C до комнатной температуры.

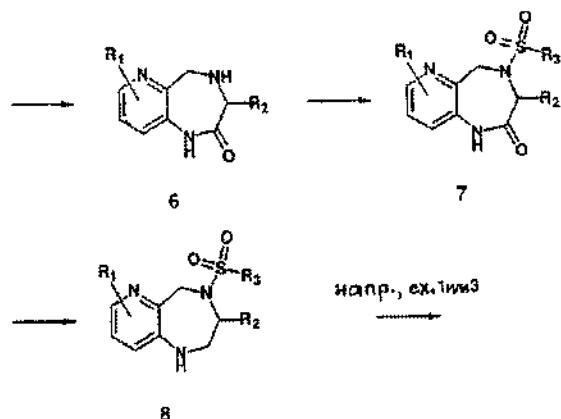
Схема 17.



На стадии 1 Схемы 17 бензодиазепин Схемы 1 может вводиться в реакцию с $\text{R}_3\text{-L}$ в инертном растворителе, таком как ДМФ, ТГФ или метиленхлорид, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин или карбонат калия, при температуре от 0°C до 100°C , где L - уходящая группа, такая как хлорид, бромид, мезилат, тозилат или трифлат, а R_3 - замещенная алкильная группа, замещенная арильная группа или замещенная гетероциклическая группа. После этого продукт подвергается реакции, как описано для Схемы 1.

Схема 18.





Стадия 1

Первую стадию проводят при помощи реакции пиридина, содержащего защищенную аминогруппу и метильную группу, с окисляющим агентом, таким как пероксид водорода, в подходящем растворителе, таком как водная уксусная кислота или трифторуксусная кислота, при температуре от комнатной до 75°C

Стадия 2

Продукт ацилируют ацилирующим агентом, таким как уксусный ангидрид, и перегруппируют нагреванием от комнатной температуры до 90°C в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота

Стадия 3

Продукт деацилируют, например водным NaOH, при температуре от комнатной до 50°C и окисляют в альдегид с помощью, например, MnO₂, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, примерно при комнатной температуре

Стадия 4

Продукт восстановительно аминируют эфиром аминокислоты в стандартных условиях, например гидрированием в инертном растворителе, таком как метанол, или по реакции с гидридным реагентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид/уксусная кислота, примерно при комнатной температуре

Стадия 5

Продукт освобождают от защитных групп и циклизуют, например, обработкой полифосфорной кислотой при температуре от комнатной до 100°C

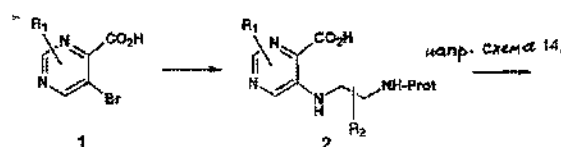
Стадия 6

Продукт сульфонируют, как описано на Стадии 4 Схемы 1

Стадия 7

Продукт восстанавливают, как описано на Стадии 3 Схемы 1. После этого продукт подвергают реакции, как описано на Стадии 5 Схемы 1

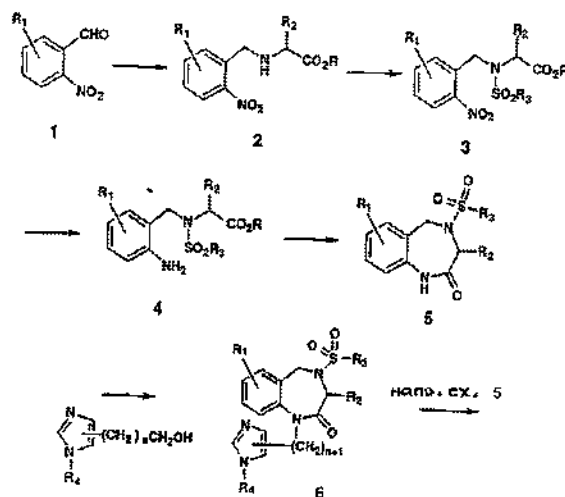
Схема 19.



Первую стадию выполняют по реакции пиридина, содержащего галогенид и карбоксильную группу, с необязательно моно защищенным диаминном в подходящем растворителе, таком как

вода, в присутствии катализатора, такого как CuSO₄, при температуре от комнатной до 100°C. После этого продукт подвергается реакции, как описано для Схемы 14

Схема 20.



Стадия 1

Первую стадию выполняют восстановительным аминированием нитробензальдегида эфиром аминокислоты в стандартных условиях, например, при помощи реакции с гидридным реагентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид/уксусная кислота, примерно при комнатной температуре

Стадия 2

Продукт сульфонируют, как описано для Стадии 4 Схемы 1

Стадия 3

Нитрогруппу продукта восстанавливают в амин в стандартных условиях, таких как реакция с SnCl₂ или TiCl₃. Соединение, в котором R₁ - Br, может быть получено из соединения, в котором R₁ - H, бромированием, например по реакции с пербромидом тетрабутиламмония в инертном растворителе, таком как хлороформ, примерно при комнатной температуре

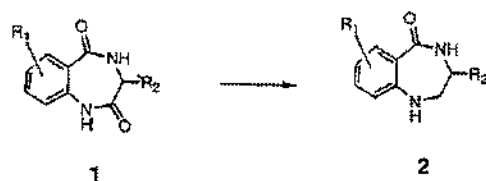
Стадия 4

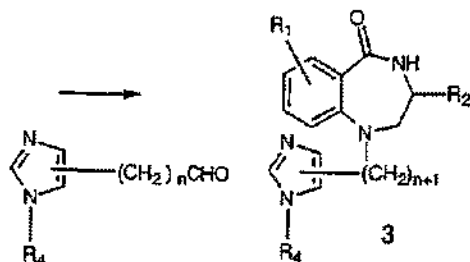
Продукт циклизуют нагреванием с CuCN в инертном растворителе, таком как N-метилпирролидинон, при температуре от комнатной до 195°C. Соединение, в котором R₁ - CN, получают из соединения, в котором R₁ - галоген, в тех же самых условиях

Стадия 5

Продукт алкилируют необязательно защищенным имидазопиперидином в условиях Митсунобу. После этого продукт необязательно подвергают взаимодействию, как описано для Схемы 5

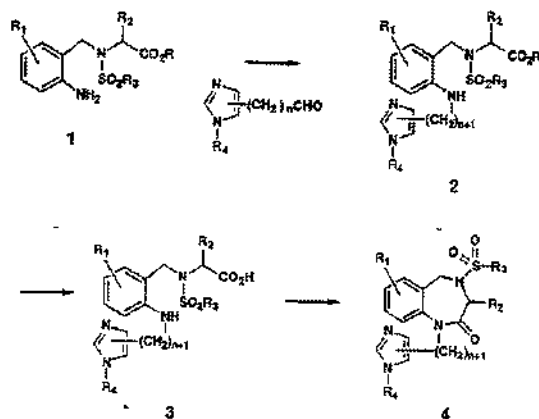
Схема 21.





Соединение 3 Схемы 1 может селективно восстанавливаться, например реакцией с восстановителем, таким как боран, в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, примерно при комнатной температуре. После этого продукт (2) восстановительно аминируют, как описано для Схемы 1.

Схема 22.



Стадия 1

Соединение 4 Схемы 20 может сначала восстановительно аминироваться, как описано для Стадии 5 Схемы 1.

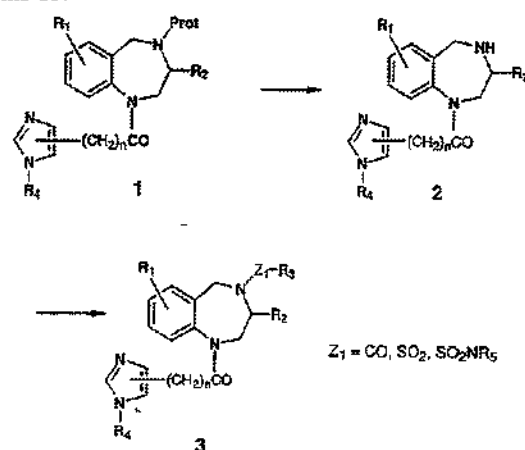
Стадия 2

Необязательно этерифицированный сложный эфир продукта гидролизуют, например, реакцией с гидроксидом щелочного металла в подходящем растворителе, таком как водный спирт, при температуре от комнатной до температуры дефлегмации.

Стадия 3

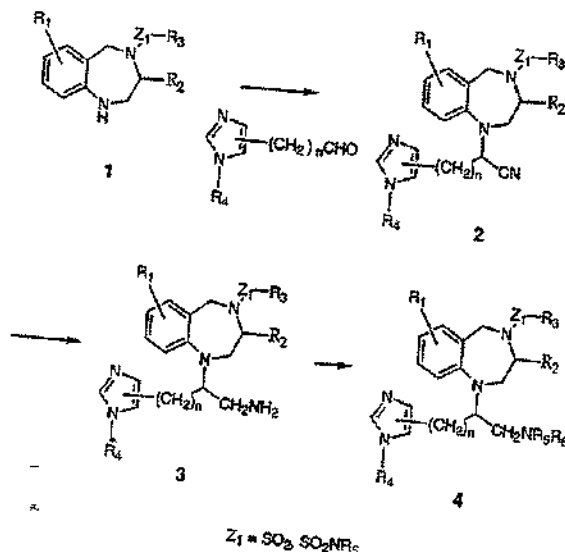
Продукт циклизуют в стандартных условиях образования амидной связи, например реакцией с BOP в инертном растворителе, таком как ДМФ, в присутствии необязательного основания, такого как диизопропилэтиламин, примерно при комнатной температуре.

Схема 23.



Соединение 2 Схемы 12 может непосредственно освобождаться от защитных групп, как описано для Стадии 3 Схемы 12, и подвергаться реакции, как описано для Стадии 4 Схемы 12. Альтернативно, соединение 5 Схемы 12 может получаться восстановлением, например литий-алюминийгидридом или бораном, соединения 3 Схемы 23, где Z_1 не является CO.

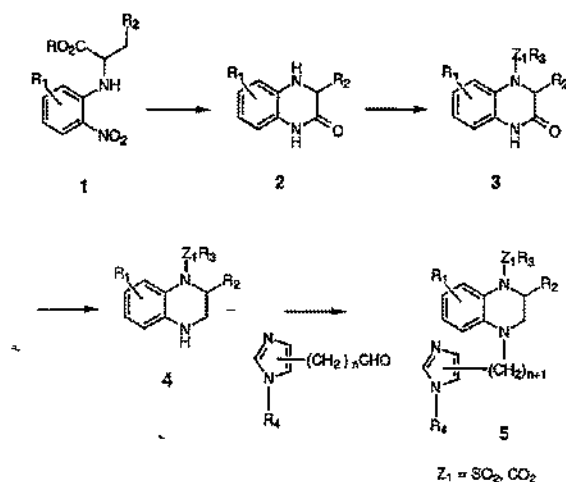
Схема 24.



Соединение 5 Схемы 1 может подвергаться взаимодействию с имидазолсодержащим альдегидом и щелочным цианидом, таким как NaCN, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол/ацетонитрил, примерно при комнатной температуре с образованием соединения 2. Соединение 2 может восстанавливаться, например, литий-алюминийгидридом, в подходящем растворителе, таком как эфир, примерно при комнатной температуре с образованием соединения 3. Соединение 3, в котором R_1 - галоген, например бром, может быть получено из соединения 3, в котором R_1 - H, реакцией с галогенирующим агентом, например пербромидом тетрабутиламмония, в инертном растворителе, таком как хлороформ, при примерно комнатной температуре. Соединение 3 может восстановительно аминироваться в стандартных

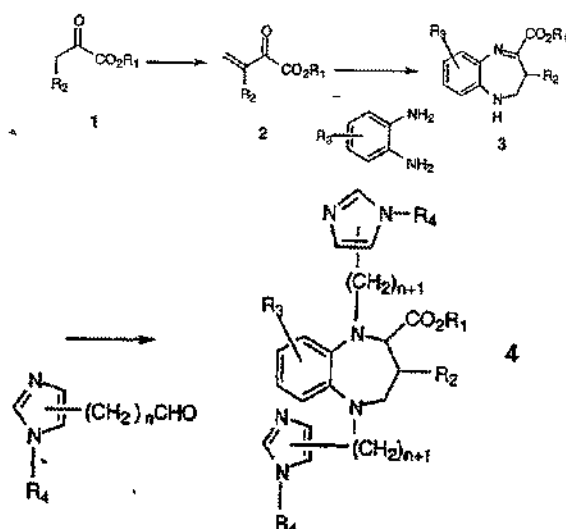
условиях с образованием соединения 4

Схема 25.



На стадии 1 Схемы 25 сложный эфир N-(2-нитроарил)аминокислоты, полученный реакцией аминокислоты с 1-фтор-2-нитробензолом с последующей этерификацией, восстанавливают, например, водородом и палладиевым катализатором в подходящем растворителе, таком как этилацетат, примерно при комнатной температуре. Полученный амин циклизуют в соединение 2 в условиях восстановления. Соединение 2 ацилируют или сульфонилируют, как описано для Стадии 4 Схемы 1. Соединение 3 восстанавливают, например, бораном, в подходящем растворителе, таком как метанол, примерно при комнатной температуре. Соединение 3, в котором R_1 - галоген, например бром, может быть получено из соединения 3, в котором R_1 - H, реакцией с галогенирующим агентом, например пербромидом тетрабутиламмония, в инертном растворителе, таком как хлороформ, примерно при комнатной температуре. Соединение 4 подвергают восстановительному аминированию имидазол-содержащим альдегидом, как описано для Стадии 5 Схемы 1.

Схема 26.

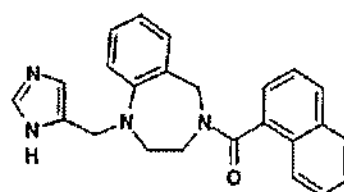


На стадии 1 Схемы 26 соединение подвергают взаимодействию с метилирующим агентом, таким как N,N,N',N'-тетраметилдиаминометан, в

подходящем растворителе, таком как уксусный ангидрид и ДМФ, примерно при комнатной температуре. После этого соединение 2 подвергают взаимодействию с 1,2-фенилпентадиаминном в подходящем растворителе, таком как толуол, при $\sim 115^\circ\text{C}$ при дегидратирующих условиях, например, с ловушкой Dean-Stark, в присутствии гидрохинона. После этого соединение 3 восстанавливают и восстановительно аминируют, как описано для Стадии 5 Схемы 1.

Теперь данное изобретение будет описано с использованием рабочих примеров, которые являются предпочтительными вариантами данного изобретения. Все температуры даны в градусах Цельсия ($^\circ\text{C}$), если нет других указаний. Эти примеры являются иллюстративными, а не ограничительными.

ПРИМЕР 1



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

A 1,4-Бензодиазепин-2,5-дион

Перемешиваемый раствор изатового ангидрида (16,4г, 0,1моль) и гидрохлорид этилового эфира глицина в 40мл пиридина нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов. Полученную суспензию охлаждали до 0°C в течение 18 часов. Осадок собирали и промывали этанолом и эфиром с получением Соединения А в виде светложелтого твердого вещества.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин

К перемешиваемой суспензии литийалюминийгидрида (LAH, 3,5г, 90ммоль) в ТГФ (100мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона медленно добавляли порциями Соединение А (3,5г, 20ммоль) в виде твердого вещества. После добавления полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 18 часов, охлаждали до 0°C и через капельную воронку добавляли смесь NH_4OH (5мл, конц.) в 30мл ТГФ. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением Соединения В в виде масла.

С 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин

Смесь Соединения В (500мг, 3,37ммоль) и 1-нафтойной кислоты, фенилового эфира (750мг, 3,02ммоль) в небольшом количестве ацетонитрила в присутствии каталитического количества диметиламинопиридина (DMAP) нагревали при 110°C в течение 18 часов в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Продукт выделяли колоночной флэш-хроматографией (1:1 этилацетат/гексан) с получением Соединения С в виде белого твердого вещества (520мг).

Р 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-

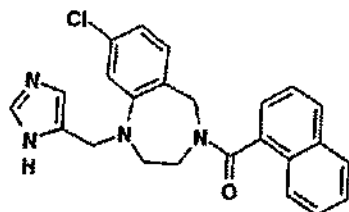
бензодиазепин, гидрохлорид

К перемешиваемому раствору Соединения С (200мг, 0,66ммоль) и 4-формилимидазола (110мг, 1,15ммоль) в смеси дихлорэтана (2мл) и уксусной кислоты (1,0мл) добавляли в виде одной порции $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (190мг). Смесь перемешивали в течение 30 минут и разбавляли этилацетатом (25мл) и затем NH_4OH (3мл, конц). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и выливали в смесь этилацетата (50мл) и насыщенного раствора NaHCO_3 (50мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NH_4Cl (50мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (2мл) и добавляли 1н раствор HCl в эфире (2мл). Растворитель удалили в вакууме и остаток сушили в вакууме с получением Примера 1 в виде бледножелтого твердого вещества (240мг) $\text{MS (M+H)}^+ 383^+$

Анал. рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,75\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$
Рассчитано С 58,67, Н 5,90, N 11,41, Cl 12,63

Найдено С 58,48, Н 6,10, N 11,32, Cl 12,46

ПРИМЕР 2



8-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А 8-Хлор-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Раствор 7-хлоризатового ангидрида (34г, 0,17ммоль) и гидрохлорид этилового эфира глицина (24г, 0,17ммоль) в безводном пиридине (120мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученную суспензию нагревали при комнатной температуре в течение 3 часов. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 4,4г Соединения А в виде белого твердого вещества. Фильтрат выпаривали и полученное твердое вещество промывали водой и сушили с получением дополнительных 27,2г Соединения А в виде белого твердого вещества (общий выход 85%) $\text{MS (M+H)}^+ 211$

В 8-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин

К Соединению А (1,4г, 6,6ммоль) в диметилево-м эфире этиленгликоля (20мл) добавляли боран-ТГФ (1,0М в ТГФ, 20мл). Прозрачный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Растворитель выпаривали и остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали метиленхлоридом. Органический раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением масла (1,0г). Неочищенный продукт очищали хроматографией (10% метанол в метиленхлориде) с получением Соединения В в виде слегка желтого твердого вещества

(0,56г, 46%) $\text{MS (M+H)}^+ 183$

С 8-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения В (0,154г, 0,84ммоль) в метиленхлориде (4мл) и гидроксида натрия (1н, 4мл) при 0°C добавляли по каплям 1-нафтоилхлорид (0,12мл, 0,84ммоль) в метиленхлориде (1мл). Раствор перемешивали в течение 1 часа, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили (сульфат натрия) и выпаривали. Остаток масла хроматографировали (диоксид кремния, 5% метанол, 0,5% гидроксид аммония, 94,5% метиленхлорид) с получением Соединения С в виде желтого твердого вещества (0,26г, 90%) $\text{MS (M+H)}^+ 335$

Д 8-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

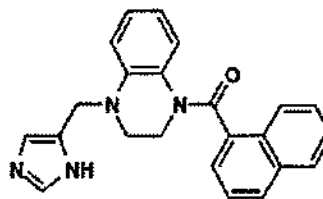
Соединение Д получали из Соединения С, как описано для Соединения Д Примера 1. Хроматография (диоксид кремния, 5% метанол, 0,5% гидроксид аммония, 94,5% метиленхлорид) с последующей препаративной ВЭЖХ и превращением в гидрохлоридную соль дали Пример 2 в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. $160-162^\circ\text{C}$ $\text{MS (M+H)}^+ 383^+$

Анал. рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OCl} \cdot 1,85\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$

Рассчитано С 59,51, Н 4,78, N 11,57

Найдено С 59,42, Н 4,84, N 11,48

ПРИМЕР 3



1,2,3,4-Тетрагидро-4-[(3H-имидазол-4-ил)пропил]-1-(нафталин-1-илкарбонил)хиноксалин, дигидрохлорид

А 1,2,3,4-Тетрагидрохиноксалин

Pt(IV)O_2 (катализатор Адамса, 200мг) добавляли к раствору хиноксалина (2,75мг, 21ммоль) в абсолютном EtOH (100мл) и смесь гидрировали (1атм) при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением 2,74г Соединения А в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (97%) $\text{MS (M+H)}^+ 135$

В 1,2,3,4-Тетрагидро-1-(нафталин-1-илкарбонил)хиноксалин

Нафтоилхлорид (1,12мл, 7,45ммоль) добавляли к раствору Соединения А (1,0г, 7,45ммоль) и триэтиламина (ТЭА, 2,1мл, 14,9ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл) при -78°C . После 2 часов охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 95:5 0,1, CHCl_3 MeOH NH_4OH) с получением Соединения В в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (2,04г, 95%) $\text{MS (M+H)}^+ 289$

С 1,2,3,4-Тетрагидро-4-[(3H-имидазол-4-

ил)метил]-1-(нафталин-1-илкарбонил)хиноксалин, дигидрохлорид

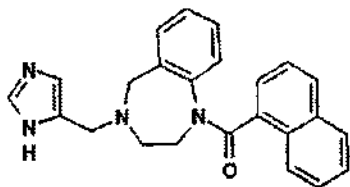
Соединение С получали из Соединения В, как описано для Соединения D Примера 1. Хроматография (диоксид кремния, 10% этанол/этилацетат) давала прозрачное желтое масло, которое превращали в гидрохлорид 4н HCl в диоксане (4мл, комнатная температура в течение 2 часов) с получением Примера 3 в виде твердого вещества нестандартного белого цвета MS (M + H)⁺ 289⁺

Анал. рассчит для C₂₃H₂₀N₄O 1,9HCl

Рассчитано C 63,10, H 5,04, N 12,47

Найдено C 63,10, H 5,39, N 12,47

ПРИМЕР 4



2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1H-имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 2,3,4,5-тетрагидро-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин

К перемешиваемому раствору Соединения В Примера 1 (300мг) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (400мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали (флэш-хроматография, диоксид кремния, 1:2 этилацетат/гексан) с получением Соединения А в виде масла (350мг)

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-нафталинилкарбонил)-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин

К перемешиваемому раствору Соединения А (350мг, 1,4ммоль) в метиленхлориде при 0°C в атмосфере аргона добавляли 1-нафтоилхлорид (0,22мл, 1,4ммоль), с последующим добавлением пиридина (0,25мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Полученный раствор выливали в смесь метиленхлорида и насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли, промывали 10% HCl (2 x 25мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением Соединения В в виде масла (450мг, 80%)

С 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение В растворяли в смеси метиленхлорида и ТФУ (10мл, 1:1). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме/остаток разбавляли в CHCl₃ и подщелачивали 10н раствором NaOH. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния (MgSO₄) и концентрировали с получением Соединения С в виде масла (310мг, 92%)

Д 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1H-имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 4 получали в виде светложелтого

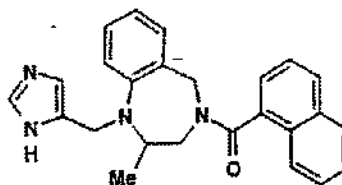
твердого вещества из Соединения С, как описано для Соединения D Примера 1

Анал. рассчит для C₂₄H₂₂N₄O 2,0HCl 1,3H₂O

Рассчитано C 60,20, H 5,60, N 11,70, Cl 14,82

Найдено C 60,21, H 5,60, N 11,48, Cl 14,68

ПРИМЕР 5



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А 2-Метил-1,4-бензодиазепин-3-он

Вос-производное Соединения А получали из 2-амино-N-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-фенилметиламина и метилпирувата, как описано для Соединения D Примера 1. Полученное масло растворяли в смеси метиленхлорида и ТФУ (8мл, 1:1), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между эфиром и 10% раствором HCl и водный раствор подщелачивали 10н раствором NaOH до pH 11 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением Соединения А в виде твердого вещества (250мг, 28%), т.пл. 149 - 151°C MS (M + H)⁺ 177

В 2-Метил-1,4-бензодиазепин

Раствор Соединения А (181мг, 1,03ммоль) добавляли по каплям к суспензии LАN (160мг, 4,21ммоль) в безводном ТГФ (5мл) при комнатной температуре. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, охлаждали до 0°C и разбавляли ТГФ (20мл). Добавляли по каплям солевой раствор (0,5мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и фильтровали через подушку MgSO₄. Подушку промывали этилацетатом и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением Соединения В в виде полутвердого вещества (160мг, 96%) MS (M + H)⁺ 163

С 2-Метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1,4-бензодиазепин

Соединение С получали из Соединения В, как описано для Соединения С Примера 2. Хроматография (флэш, диоксид кремния, 1:1 этилацетат/гексан) давала Соединение С в виде твердого вещества, т.пл. 75°C MS (M + H)⁺ 317

Д 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

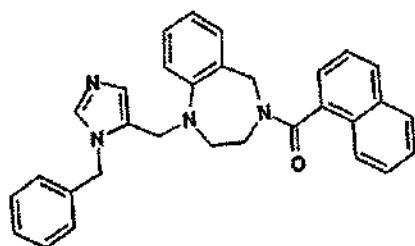
Пример 5 получали в виде светложелтого твердого вещества из Соединения С, как описано для Соединения D Примера 1, т.пл. 165°C (пена) MS (M + H)⁺ 397

Анал. рассчит для C₂₅H₂₄N₄O 2,4HCl 1,0H₂O 0,5CH₃OH

Рассчитано C 59,12, H 5,92, N 10,84, Cl 16,42

Найдено C 59,09, H 5,58, N 10,48, Cl 16,28

ПРИМЕР 6



2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1-[[1-(фенилметил)-1H-имидазол-5-ил]метил]-1H-1,4-бензодиазепин, гидрoхлорид
А

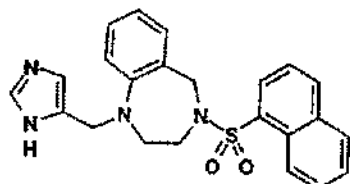
2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1-[[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-4-ил]метил]-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Примера 1 (90мг, 0,21ммоль) в ацетонитриле (1мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли ТФУ (0,14мл, 1ммоль) с последующим добавлением трифенилметилхлорида (56мг, 0,2ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 часов. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением Соединения А (110мг, 92%) MS (M + H)⁺ 625

В 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1-[[1-(фенилметил)-1H-имидазол-5-ил]метил]-1H-1,4-бензодиазепин, гидрoхлорид

К раствору бензилового спирта (18мл, 0,18ммоль) в ТГФ (1мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трифторсульфоновый ангидрид (30мл, 0,18ммоль) и DIPEA (30мл, 2ммоль). После 20 минут по каплям добавляли раствор в ТГФ (1мл) Соединения А (100мг, 0,15ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры на протяжении 3 часов и перемешивали смесь в течение 14 часов. Добавляли уксусную кислоту (1,5мл) и воду (1мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали. Остаток растворяли в хлороформе и раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали (флэш, диоксид кремния, 9:1 CHCl₃:MeOH). Чистый продукт растворяли в этилацетате и раствор барботировали газообразным HCl в течение 30 секунд. Выпаривание давало Пример 6 (33мг, общий выход 33%) MS (M + H)⁺ = 473 ИК(KBr) 2853, 1630, 1508 см⁻¹

ПРИМЕР 7



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-ил-метил)-4-(1-нафталинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрoхлорид
А

2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение А получали из Соединения В Примера 1 и 1-нафталинилсульфонилхлорида, как

описано для Соединения С Примера 2. Кристаллизация из метанола давала Соединение А в виде твердого вещества, т.пл. 165-166°C MS (M + H)⁺ 339

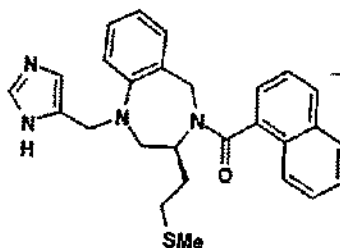
В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-ил-метил)-4-(1-нафталинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрoхлорид

Пример 7 получали в виде белого твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, т.пл. 140°C (пена) MS (M + H)⁺ 419

Анал. рассчит. для C₂₃H₂₂N₄O₂S 1,5HCl 1,0H₂O
Рассчитано C 56,34, H 5,22, N 11,43, Cl 10,85, S 6,54

Найдено C 56,70, H 5,16, N 11,04, Cl 10,72, S 6,54

ПРИМЕР 8



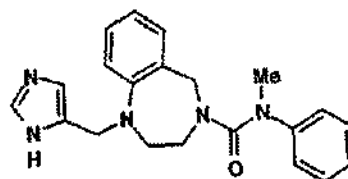
(S)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-ил-метил)-3-[2-(метилтио)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрoхлорид

Пример 8 получали в виде желтого твердого вещества из изатого ангидрида и гидрoхлорида метилового эфира L-метионина, как описано в следующей многостадийной последовательности: Соединение А Примера 1, Соединение В Примера 1, за исключением того, что в качестве растворителя использовали диметилловый эфир этиленгликоля, Соединение С Примера 2, Соединение D Примера 1. Т.пл. 78 - 80°C MS (M + H)⁺ 457

Анал. рассчит. для C₂₁H₂₆N₄OS 1,6HCl 2,3H₂O
Рассчитано C 58,28, H 6,20, N 10,07, S 5,76, Cl 10,19

Найдено C 58,02, H 5,87, N 12,23, S 4,95, Cl 10,27

ПРИМЕР 9



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-ил-метил)-N-метил-N-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, гидрoхлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-N-метил-N-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид

К перемешиваемому раствору Соединения В Примера 1 (0,5г, 3,35ммоль) в ТГФ в присутствии NaHCO₃ (1,68г, 20ммоль) добавляли N-метил-N-фенилкарбамоилхлорид (480мг, 2,83ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток кристаллизовали из метанола с получением Соединения А в ви-

де белого твердого вещества (720мг, 76%), т пл 159 - 160°C

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-метил-N-фенил-4Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, гидрохлорид

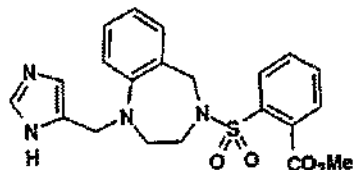
Пример 9 получали в виде белого твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, т пл 145°C (сморщивается) MS (M + H) 362

Анал расчит для $C_{21}H_{23}N_5O \cdot 1,8HCl \cdot 1,0H_2O$

Рассчитано С 56,67, Н 6,07, N 15,74, Cl 14,34

Найдено С 57,08, Н 6,03, N 15,40, Cl 14,53

ПРИМЕР 10



2-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-1Н-1,4-бензодиазепин-4-ил]сульфонил]бензойная кислота, метиловый эфир, гидрохлорид

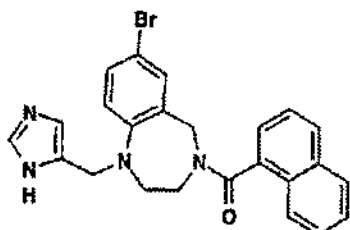
Пример 10 получали в виде белого твердого вещества из 2-метоксикарбонилбензолсульфонилхлорида и Соединения В Примера 2, как описано в следующей многостадийной последовательности. Соединение С Примера 2, Соединение D Примера 1 MS (M + H) 427

Анал расчит для $C_{21}H_{22}N_4O_4S \cdot 1,1HCl \cdot 1,0H_2O$

Рассчитано С 52,04, Н 5,22, N 11,56, S 6,62, Cl 8,05

Найдено С 52,20, Н 5,11, N 10,40, S 7,20, Cl 8,09

ПРИМЕР 11



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А 7-Бром-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Соединение А получали из 6-бромизатового ангидрида, как описано для Соединения А Примера 1

В 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

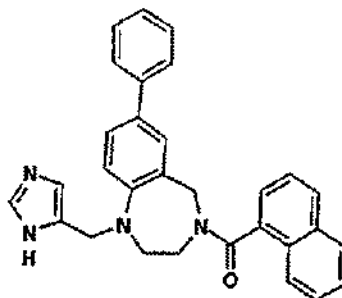
Пример 11 получали в виде твердого вещества из Соединения А, как описано в следующей многостадийной последовательности. Соединение В Примера 2, Соединение С Примера 2, Соединение D Примера 1 Хроматография (5% метанол, 0,5% гидроксид аммония, 94,5% метиленхлорид) с последующей препаративной ВЭЖХ и превращение в гидрохлоридную соль давали Пример 11, т пл 160 - 162°C MS (M + H) 461

Анал расчит для $C_{24}H_{21}BrN_4O \cdot 1,5HCl$

Рассчитано С 55,86, Н 4,39, N 10,86

Найдено С 55,84, Н 4,49, N 10,71

ПРИМЕР 12



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А 7-Фенил-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Раствор Соединения А Примера 11 (0,834г, 3,1ммоль) в 20мл 1:1 ДМФ ТГФ дегазировали азотом. Добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий. После получаса добавляли безводный карбонат натрия (0,37г, 3,5ммоль) в воде (6мл) и фенилбороновую кислоту (1,00г, 8,3ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем при 80 - 90°C в течение 2 дней. Суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и этилацетатом с получением Соединения А в виде слегка серого твердого вещества (0,65г, 84%) LC-MS (M + H)⁺ 253

В 7-фенил-1,4-бензодиазепин

К суспензии Соединения А (0,62г, 2,5ммоль) в ТГФ добавляли ЛАН в ТГФ (1,0М в ТГФ, 7мл). Суспензию перемешивали в течение 3 часов и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли гидроксид натрия (1Н, 5мл) и затем 10мл насыщенного раствора тартрата натрия-калия. Водный раствор экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу сушили (сульфат натрия) и выпаривали. Полученное масло очищали хроматографией (10% метанол в метиленхлориде) с получением Соединения В в виде слегка желтого твердого вещества (0,46г, 58%) LC-MS (M + H)⁺ 225

С 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

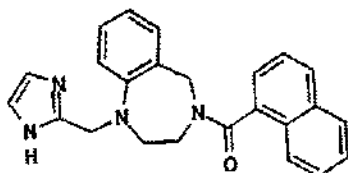
Пример 12 получали в виде твердого вещества из Соединения В, как описано в следующей многостадийной последовательности. Соединение С Примера 2, Соединение D Примера 1 Хроматография (5% метанол, 0,5% гидроксид аммония, 94,5% метиленхлорид) с последующей препаративной хроматографией и превращение в гидрохлоридную соль давали Пример 12, т пл 158 - 160°C MS (M + H) 459

Анал расчит для $C_{30}H_{26}N_4O \cdot 2,0HCl \cdot 0,58H_2O$

Рассчитано С 66,50, Н 5,42, N 10,34

Найдено С 66,56, Н 5,64, N 10,00

ПРИМЕР 13

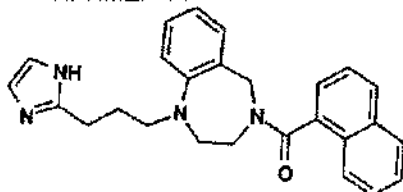


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-2-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

К раствору Соединения С Примера 1 (50мг, 0,085ммоль) в дихлорэтаноле (5мл) добавляли 2-имидазолкарбокислальдегид (33мг, 0,34ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (72мг, 0,34ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,2мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (0,5мл) и раствор концентрировали досуха. Остаток растворяли в смеси 50/50 0,1% ТФУ в метаноле и 0,1% ТФУ в воде и наносили на колонку C18 YMC (S-5, ODS 30 x 250мм). Очистку ВЭЖХ выполняли при следующих условиях. Растворитель А 0,1% ТФУ в 90% воды, 10% метанола, Растворитель В 0,1% ТФУ в 90% метанола, 10% воды, 10 - 90% В в А на протяжении 30 минут. Фракции, содержащие основной пик, объединяли и лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Добавляли 1М HCl (6мл) и раствор концентрировали до стекловидного вещества. Эту стадию повторяли с получением 25мг (66%) Примера 13 в виде стекловидного белого твердого вещества. $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 383$

^1H -ЯМР (CD_3OD , 270МГц) δ 8,11(2H, м), 7,7 – 7,1(10H, м), 6,71(0,5H, т, $J = 7,05\text{Гц}$), 6,07(0,5H, д, $J = 7,05\text{Гц}$), 5,01(1H, м), 4,7 – 4,0(2H, м), 3,6 – 3,4(4H, м), 3,1(1H, м)

ПРИМЕР 14



2,3,4,5-Тетрагидро-1-[3-(1H-имидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 3-[Имидазол-2-ил]-пропановая кислота, этиловый эфир

К охлажденному (0°C) раствору гидроксида натрия (1,86г, 45,8ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле, предварительно промытая ТГФ и высушенная над N_2) в 1,2-диметоксиэтаноле (ДМЭ, 20мл), добавляли триэтилфосфоноацетат (12г, 54,1ммоль), растворенный в ДМЭ (10мл), по каплям на протяжении 15 минут. Раствор перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды с последующим добавлением 2-имидазол-ацетальдегида (4г, 41,6ммоль) в 20мл ДМЭ. Раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником (85°C) в течение 15 минут с последующим охлаждением до 60°C в течение 1 часа. После охлаждения раствор концентрировали до 1/2 объема и фильтровали. Твердое вещество перекристаллизовывали из смеси метанол/этилацетат/гексан с получением 5,1г (74%) Соединения А в виде белого кристаллического

твердого вещества. $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 167^+$

В 3-[Имидазол-2-ил]-пропановая кислота, этиловый эфир

Раствор Соединения А (4,01г, 24,2ммоль) в абсолютном этаноле (100мл, нагретом для растворения) гидрировали с использованием Pd/C (0,5г) при температуре окружающей среды в течение 16 часов. После удаления H_2 в вакууме катализатор удаляли фильтрованием через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 4,0г (100%) Соединения В в виде белого кристаллического твердого вещества.

$\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 169^+$

С 3-[N-Трифенилметилимидазол-2-ил]-пропановая кислота, этиловый эфир

Соединение С получали из Соединения В, как описано для Соединения А Примера 6, с применением метилхлорида в качестве растворителя. После водной обработки перекристаллизация из этилацетата/гексана давала Соединение С в виде белого кристаллического твердого вещества. $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 411^+$

Р 3-[N-Трифенилметилимидазол-2-ил]-пропаналь

Перемешиваемый раствор Соединения С (300мг, 0,73ммоль) в дихлорметане (3мл) охлаждали до -78°C и вводили через шприц предварительно охлажденный раствор (-70°C) 1М DIBAL в дихлорметане (0,73ммоль, 0,73мл). После перемешивания в течение 1 часа добавляли дополнительную аликвоту предварительно охлажденного раствора (-70°C) DIBAL (0,3мл, 0,3ммоль). После перемешивания еще в течение 2 часов добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (10мл) и затем 0,1н HCl (20мл). После перемешивания в течение 5 минут добавляли метилхлорид (30мл). Слои разделяли и водный слой промывали метилхлоридом. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 266мг (99%) Соединения D в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 270МГц) δ 9,4(1H, с), 7,38(10H, м), 7,05(7H, м), 2,7 – 2,2(4H, м)

Е 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[3-(1-трифенилметилимидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение Е получали из Соединения D и Соединения С Примера 1, с перемешиванием в течение 16 часов. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 9:1 метилхлорид/метанол) давала 74% Соединения Е в виде стекловидного вещества. $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 653,3$

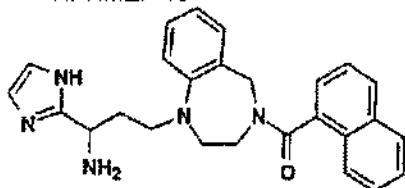
Ф 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[3-(1H-имидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Смесь Соединения Е (110мг, 0,18ммоль) в ТФУ (5мл), метилхлорида (5мл) и триэтилсилана (0,1мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали. К остатку добавляли гексан с перемешиванием и смесь декантировали. Остаток растворяли в смеси 50/50 0,1% ТФУ в метаноле и 0,1% ТФУ в воде и наносили на колонку C18 YMC (S-5, ODS 30 x 250мм) и очистку ВЭЖХ проводили при следующих условиях. Растворитель А 0,1% ТФУ в 90%

воды, 10% метанола, Растворитель В 0,1% ТФУ в 90% метанола, 10% воды, 0 - 100% В в А на протяжении 30 минут. Фракции, содержащие основной пик, объединяли и лиофилизировали до маслянистого остатка. Добавляли 1М водную HCl (6мл) и раствор концентрировали до стекловидного вещества. Эту стадию повторяли с получением 50мг (84%) Примера 14 в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 411

¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 8,05 - 7,95(2H,м), 7,6 - 7,05(12H,м), 6,71(0,5H,м), 6,02(0,5H,м), 4,4(2H,м), 3,6 - 3,0(8H,м), 2,2 - 2,0(2H,м)

ПРИМЕР 15



1-[3-Амино-3-(1Н-имидазол-2-ил)пропил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А N-[2-(триметилсилил)этоксиметил]имидазол К смеси NaH (2,1г, 51ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле, предварительно промытом гексаном) и ДМФ (60мл) добавляли имидазол (3,0г, 44ммоль) в виде небольших порций. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 1 часа с последующим добавлением по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (SEM-Cl). Смесь перемешивали в течение 1 часа и гасили водой (5мл). Смесь выливали в воду (80мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 6,3г (72%) Соединения А в виде прозрачной жидкости MS (M + H)⁺ 199

В N-[2-(триметилсилил)этоксиметил]имидазол-2-карбоксальдегид

К охлажденной (-40°C) смеси Соединения А (3,0г, 15,1ммоль) в ТГФ (75мл) добавляли раствор nBuLi в гексане (2,5М, 8,4мл, 15,1ммоль). После 15 мин добавляли ДМФ (1,4мл, 18,1ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов с последующим добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (30мл). Смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, соевым раствором, сушили с применением MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3,1г Соединения В (92%) в виде светложелтого масла MS (2M + H)⁺ 453,2

С 1-Амино-1-[N-[2-(триметилсилил)этоксиметил]имидазол-2-ил]-бут-3-ен

К охлажденной смеси (-78°C) Соединения В (1,22г, 5,4ммоль) в ТГФ (10мл) в атмосфере аргона добавляли через шприц предварительно охлажденный раствор (-78°C) литий-бис-триметилсилиламида в ТГФ (1М, 5,6мл, 5,6ммоль). Смесь нагревали до -20°C в течение 1 часа и повторно охлаждали до -78°C. К смеси добавляли через шприц предварительно охлажден-

ный (-78°C) раствор аллилмагнибромид (1М в этиловом эфире, 7,45мл, 7,45ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере аргона. Смесь гасили 1Н водным раствором NaOH (20мл) и экстрагировали этиловым эфиром. Органический слой промывали соевым раствором, сушили с применением MgSO₄, фильтровали и концентрировали до желтого остатка. Остаток хроматографировали на флэш-колонке силикагеля (5 x 20см) с элюцией смесью метиленхлорид метанол (9/1), затем смесью гидроксид аммония метанол хлороформ (1/5/94) с получением 0,55г (38%) Соединения С в виде оранжевой жидкости MS (M + H)⁺ 267

Д 1-[[Триэтилсилил]этоксикарбониламино]-1-[N-[2-(триметилсилил)этоксиметил]имидазол-2-ил]-бут-3-ен

К перемешиваемой суспензии Соединения С (450мг, 1,7ммоль) в воде (2мл) добавляли раствор ТЭА (0,32мл, 2,3ммоль) в диоксане (2мл) и затем 2-(триэтилсилил)этоксикарбонилсукцинимид. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли этиловый эфир (30мл) и 1Н водный KHSO₄ (30мл). Слои разделяли и водный слой промывали этиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на флэш-колонке силикагеля (5 x 20см) с элюцией смесью метиленхлорид метанол (9/1) с получением 531мг (84%) Соединения Д в виде стекловидного вещества MS (M + H)⁺ 412

Е 3-[[Триэтилсилил]этоксикарбониламино]-3-[N-[2-(триметилсилил)этоксиметил]имидазол-2-ил]-пропаналь

К перемешиваемой смеси Соединения Д в диоксане (5мл) и воде (5мл) добавляли периодат натрия (94мг, 0,37ммоль) и тетроксид осмия (2мг, растворенный в 0,5мл воды, 0,5мл диоксана). Смесь перемешивали в течение 18 часов. Добавляли метиленхлорид, слои разделяли и водный слой промывали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили с применением MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на флэш-колонке силикагеля (5 x 20см) с элюцией смеси метиленхлорид метанол (9/1) с получением 90мг (90%) Соединения Е в виде стекловидного вещества

Ф 1-[[Триэтилсилил]этоксикарбониламино]-3-(1-(триметилсилил)этоксиметилимидазол-2-ил)пропил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Соединение Ф получали из Соединения Е и Соединения С Примера 1, как описано для Соединения Д Примера 1, с перемешиванием в течение 16 часов. Хроматография (флэш, силикагель, 9/1 метиленхлорид метанол) давала 44% Соединения Ф в виде стекловидного вещества MS (M + H)⁺ 700

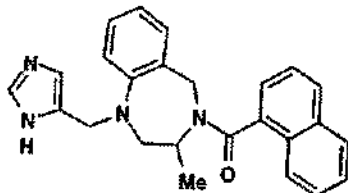
Г 1-[3-Амино-3-(1Н-имидазол-2-ил)пропил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

К раствору Соединения Ф (20мг, 0,029ммоль) в ТГФ (3мл) добавляли фторид тетрабутиламмония

(44мг, 0,17ммоль) и раствор нагревали до 50°C в течение 16 часов. После охлаждения растворитель удаляли под вакуумом и остаток растворяли в смеси 50/50 0,1% ТФУ в метаноле и 0,1% ТФУ в воде и наносили на колонку C18 YMC (S-5, ODC 30 x 250мм). ВЭЖХ-очистку проводили при следующих условиях. Растворитель А 0,1% ТФУ в 90% воды, 10% метанола, Растворитель В 0,1% ТФУ в 90% метанола, 10% воды, 0 - 100% В в А на протяжении 30 минут. Фракции, содержащие основной пик, объединяли и лиофилизировали до маслянистого остатка. Добавляли 1М водную HCl (8мл) и раствор концентрировали до белого твердого вещества. Эту стадию повторяли с получением 9мг (58%) Примера 15 в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 425.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 270МГц) δ 8,05 – 7,95(2H, м), 7,7 – 7,05(10H, м), 6,71(0,5H, м), 6,02(0,5H, м), 4,4(2H, м), 4,0(1H, м), 3,6 – 3,0(7H, м), 2,9(1H, м).

ПРИМЕР 16

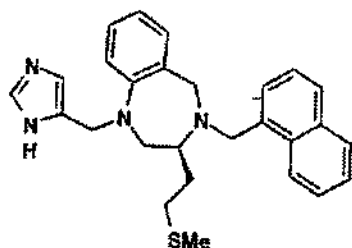


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 16 получали в виде желтого твердого вещества из изотопного ангидрида и гидрохлорида этилового эфира D,L-аланина, как описано для Примера 8, т.пл. 180 - 185°C MS (M + H)⁺ 397.

Анал. рассчит. для C₂₅H₂₄N₄O 1,3HCl 1,3H₂O
Рассчитано C 64,26, H 6,02, N 11,99, Cl 9,86
Найдено C 64,33, H 5,82, N 11,70, Cl 9,65.

ПРИМЕР 17



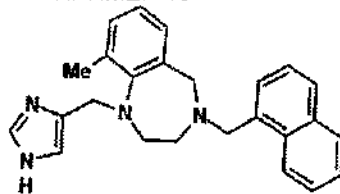
(S)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-[2-(метилтио)этил]-4-(1-нафталинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

К суспензии диметилового эфира этиленгликоля (безводного 20мл) и литийалюминийгидрида (17мг, 0,45ммоль) в атмосфере аргона при 0°C медленно добавляли смесь Примера 8 (75мг, 0,15ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля. Смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 минут и нагревали с обратным холодильником (85°C) в течение 18 часов. Смесь охлаждали до 0°C и гасили последовательно смесью тетрагидрофурана и воды (1мл каждого), водным гидроксидом натрия (2мл, 1н) и водой (1мл). Полученный осадок удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме с получением янтарного масла. Этот материал растворяли в метаноле (2мл), обрабатывали рас-

твором хлористого водорода (1мл, безводный, 2М в эфире) и концентрировали в вакууме с получением Примера 17 в виде желтого твердого вещества, т.пл. 115 - 120°C MS (M + H)⁺ 443.

Анал. рассчит. для C₂₇H₃₀N₄S 2,4HCl 2,6H₂O
Рассчитано C 56,21, H 6,57, N 9,71, Cl 14,75
Найдено C 56,20, H 6,55, N 9,85, Cl 14,81.

ПРИМЕР 18

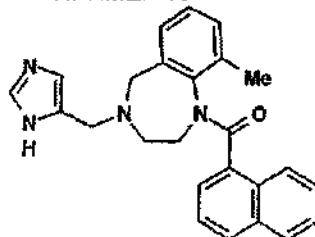


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-9-метил-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 18 получали в виде светложелтого твердого вещества из 8-метилизотопного ангидрида и гидрохлорида этилового эфира глицина, как описано в следующей многостадийной последовательности. Соединение А Примера 1, с нагреванием с обратным холодильником в течение 16 часов, Пример 17, за исключением того, что в качестве растворителя использовали ТГФ, нагревание с обратным холодильником с 4-нитрофениловым эфиром 1-нафтойной кислоты в толуоле в присутствии DMAP, Соединение D Примера 1 MS (M + H)⁺ 397.

Анал. рассчит. для C₂₅H₂₄N₄O 2HCl
Рассчитано C 63,96, H 5,58, N 11,93
Найдено C 62,83, H 5,77, N 11,13.

ПРИМЕР 19

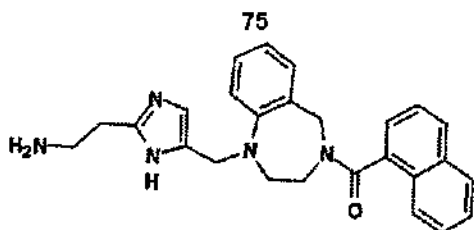


2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1H-имидазол-4-илметил)-9-метил-1-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 19 получали из 9-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензодиазепина, как описано в следующей многостадийной последовательности. Соединение А Примера 4, связывание с 1-нафтоилхлоридом с использованием триэтиламина в метиленхлориде, удаление Вос 4н HCl в диоксане, Соединение D Примера 1, хроматография (силикагель, флэш, 9/1 CHCl₃/CH₃OH) с последующей обработкой 1М HCl в эфире и растиранием с эфиром с получением Примера 19 в виде светложелтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 397.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 270МГц) δ 9,12 – 8,9(м, 1H), 8,5 – 8,23(м, 1H), 8,1 – 7,9(м, 3H), 7,9 – 7,0(м, 7H), 5,7 – 5,28(м, 1H), 4,85 – 4,1(м, 3H), 4,0 – 3,05(м, 4H), 2,9 – 2,55(м, 1H), 1,9 – 1,75 (с, 3H).

ПРИМЕР 20



1-[[2-(2-Аминоэтил)-1Н-имидазол-4-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А [2-(2-[[[1,1-диметил]-этоксикарбонил]амино]этил)-1-[[1,1-диметил]этоксикарбонил]-имидазол-4-ил]метанол

Гидрохлорид [2-(2-аминоэтил)-1Н-имидазол-4-ил]метанола получали, как описано (Buschauer, et al, Arch Pharm, 315, 563, (1982)). К суспензии 1,0г этого неочищенного материала (предположительно 4,7ммоль) в 10мл ДМФ добавляли 2мл (14,1ммоль) триэтиламина и суспензию перемешивали в течение 0,5 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 3,1г (14,1ммоль) ВОС-ангидрида и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию выпаривали досуха и остаток подвергали флэш-хроматографии на колонке 100см³ силикагеля. Элюция этилацетатом давала 1,27г (3,7ммоль, 79%) Соединения А в виде вязкого желтого масла.

В [2-(2-[[[1,1-диметил]этоксикарбонил]амино]этил)-1-[[1,1-диметил]этоксикарбонил]-имидазол-4-ил]карбоксальдегид

К раствору 1,2г (3,5ммоль) Соединения А в 10мл хлороформа добавляли 0,9г (10ммоль) диоксида марганца. Реакцию нагревали при 50°C с интенсивным перемешиванием. После 1, 2 и 4 часов нагревания добавляли дополнительные порции по 0,3г MnO₂. После 6 часов при 50°C смесь охлаждали до комнатной температуры и без обработки подвергали флэш-хроматографии на колонке силикагеля 150см³. Элюция смесью 50% этилацетат-гексан давала 673мг (57%) Соединения В в виде белого кристаллического твердого вещества.

С 1-[[2-(2-Аминоэтил)-1Н-имидазол-4-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Соединение С Примера 1 восстановительно аминировали Соединением В, как описано для Соединения D Примера 1. Полученное масло подвергали флэш-хроматографии (силикагель, 50% этилацетат-гексан) с получением бис-Вос-аналога Соединения С в виде белой пены. Раствор 94мг (0,15ммоль) этого материала в 3мл смеси 4н HCl-диоксан перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Удаление растворителя давало белый пенообразный остаток, который подвергали препаративной ВЭЖХ на колонке YMC S5 ODC (30 x 250мм). Градиентная элюция от 0 до 100% растворителя В (А 10% метанол вода + 0,1% ТФУ, В 10% вода метанол + 0,1% ТФУ) давала маслянистый остаток, который превращали в его HCl-соль добавлением HCl в метаноле и удалением растворителя, остаток выпаривали из метанола дважды с получением 53мг (0,10ммоль,

52642

76

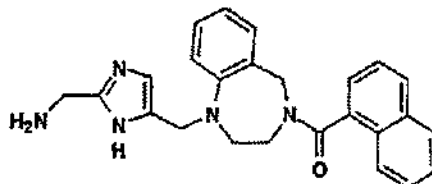
66%) Примера 20 в виде белого твердого вещества, т пл 165°C MS (M + H)⁺426

Анал. рассчит для C₂₆H₂₇N₅O 3HCl

Рассчитано C 58,38, H 5,65, N 13,09

Найдено C 59,01, H 6,15, N 13,03

ПРИМЕР 21



1-[[2-(2-Аминоэтил)-1Н-имидазол-4-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Пример 21 получали в виде белого твердого вещества из хлорацетонитрила и Соединения С Примера 1, как описано для Примера 20, т пл 155 - 160°C MS (M + H)⁺412

Анал. рассчит для C₂₅H₂₅N₅O 3HCl

Рассчитано C 57,65, H 5,42, N 13,45

Найдено C 57,41, H 5,18, N 13,17

эфиром с получением Соединения В (2,1г, 84%) в виде твердого вещества MS (M + H)⁺226

С 8-Нитро-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-5-он

Дифенилфосфорилазид (1,1мл, 5,0ммоль) добавляли к раствору Соединения В (1,0г, 3,4ммоль) в ДМФ (12мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 минут, добавляли N-метилморфолин (1,3мл, 12ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь гасили 10% LiCl/10% NaHCO₃ (100мл) и водный раствор экстрагировали этилацетатом (5 x 50мл). Объединенные органические экстракты промывали 10% LiCl (2 x 60мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с петролейным эфиром и диэтиловым эфиром с получением Соединения С (0,42г, 61%) в виде твердого вещества MS (M + CH₃CN + H)⁺249

Д 8-Нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин

Борандиметилсульфид (10М, 1,2мл, 12ммоль) добавляли по каплям к раствору Соединения С (0,42г, 2,0ммоль) в ТГФ (5мл) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов.

Смесь охлаждали до 0°C, осторожно добавляли метанол (10мл) и раствор насыщали безводным HCl. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, концентрировали под вакуумом и растирали с диэтиловым эфиром с получением Соединения D (0,34г, 65%) в виде твердого вещества MS (M + H)⁺194

Е 8-Нитро-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Соединение Е получали из Соединения D и 1-нафтоилхлорида, как описано для Соединения С Примера 2, с перемешиванием в течение 16 часов MS (M + CH₃CN + H)⁺389

F 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-нитро-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение **F** получали из Соединения **E**, как описано для Соединения **D** Примера 1, за исключением того, что в качестве растворителя использовали метанол и свободное основание использовали в следующей реакции MS ($M + H$)⁺ 428

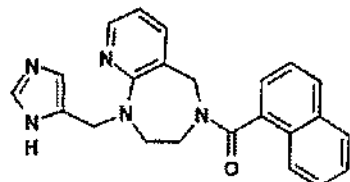
G 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-амино-1H-1,4-бензодиазепин

Порошок железа (0,15г, 2,6ммоль) добавляли к раствору Соединения **F** (0,13г, 0,29ммоль) в смеси 500/50/1 этанол/вода/концентрированная HCl (26мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (100мл), промывали 1N NaOH (100мл) и водный слой повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 100мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением Соединения **G** (0,60г, 52%) в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

H N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]ацетамид, дигидрохлорид

4-Диметилпиридин (0,005г) добавляли к раствору Соединения **G** (0,050г, 0,13ммоль) и уксусного ангидрида (0,024мл, 0,25ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 часов, гасили 10% NaHCO₃ (1мл) и MeOH (0,50мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь разбавляли водой (5мл) и раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 50мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (19/1/0,01 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) и подходящие фракции концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (5мл), обрабатывали 1N HCl (2мл), фильтровали через миллипоровые фильтры и лиофилизировали с получением Примера 22 (0,018г, 32%) в виде твердого вещества MS ($M + H$)⁺ 440

Анал. рассчит для C₂₆H₂₅N₅O₂ 2,0HCl 1,16CH₃OH
Рассчитано C 59,35, H 5,80, N12,74
Найдено C, 59,35, H 5,81, N 12,22
ПРИМЕР 23



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин, тригидрохлорид

A 2,3,4,5-Тетрагидро-1H-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин-5-он

Раствор 2-хлорникотинамида (4,0г, 25,5ммоль)

в этилендиамина (25мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. К раствору добавляли 5N NaOH (5,1мл, 25,5ммоль) и смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный материал хроматографировали (силикагель, 5 - 20% CH₃OH/CHCl₃) с получением Соединения **A** (339мг, 8%) в виде светложелтого твердого вещества MS ($M + H + CH_3CN$)⁺ 205

B 2,3,4,5-Тетрагидро-1H-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин

К раствору Соединения **A** (100мг, 0,61ммоль) в сухом толуоле (15мл) добавляли диизобутилламингидрид (1M в гексане, 3,1мл, 3,1ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 36 часов. При 12 и 24 часах добавляли дополнительную порцию DiBAN (3,1мл каждый раз). В конце 36 часов реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили метанолом. Образовался вязкий гель, который растворяли в 1N HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (15мл) и органический, слой отбрасывали. Водный слой подщелачивали 5N NaOH и экстрагировали 10% i-PrOH/CH₂CH₃ (5 x 15мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Соединения **B** (79мг, 87%), которое использовали сразу MS ($M + H + CH_3CN$)⁺ 191

C 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин

К раствору Соединения **B** (79мг, 0,53ммоль), 1-нафтойной кислоты (115,5мг, 0,67ммоль), EDC (128,4мг, 0,67ммоль) и HOBt (90,5мг, 0,67ммоль) в безводном DMF (2мл) добавляли диизопропиламин (0,1мл, 0,67ммоль). После 3 часов реакцию смесь разбавляли EtOAc (5мл) и промывали 10% LiCl. Органический слой промывали 1N HCl и отбрасывали. Водный слой подщелачивали 5N NaOH и экстрагировали EtOAc (5 x 5мл). Пять органических слоев объединяли и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал хроматографировали (диоксид кремния, 0 - 5% CH₃OH/CHCl₃) с получением Соединения **C** (96мг, 60%) в виде светлокорицевого масла MS ($M + H + CH_3CN$)⁺ 345

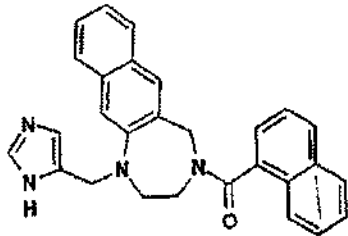
D 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин, тригидрохлорид

К раствору Соединения **C** (30мг, 0,10ммоль) и 4-формилимидазола (14,5мг, 0,50ммоль) в дихлорэтане (0,5мл) и уксусной кислоте (0,25мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (29,7мг, 0,14ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и при 80°C в течение 12 часов. Добавляли дополнительные порции 4-формилимидазола (14,5мг, 0,50ммоль) и NaBH(OAc)₃ (30мг, 0,14ммоль) и реакцию смесь нагревали до 80°C еще в течение 24 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (2мл) и добавляли NH₄OH (конц., 2мл). После перемешивания в течение 3 часов добавляли NaHCO₃ (нас., 3мл) вместе с дополнительной порцией EtOAc (5мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 5мл). Органические слои объединяли и промывали NH₄Cl (нас., 5мл), сушили над Na₂SO₄ и кон-

центрировали в вакууме. Неочищенный материал разбавляли в метаноле (2мл) и очищали ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S5 ODS, растворитель А 10% MeOH/H₂O мас./0,1% ТФУ, растворитель В 90% MeOH/H₂O мас./0,1% ТФУ, градиент 0 - 100% В в А на протяжении 60 минут при скорости 25мл/мин, с мониторингом при 220нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали в вакууме, растворяли в 1н HCl и лиофилизировали, растворяли в воде и опять лиофилизировали с получением Примера 23 в виде пушистого белого твердого вещества (4мг, 8%).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ 8,87(д, J₁ = 1,3, 0,5Н), 8,70(д, J₁ = 1,3, 0,5Н), 8,06(дд, J₁ = 1,7, J₂ = 5,6, 0,5Н), 7,96(д, J₁ = 6,8, 0,5Н), 7,83 - 7,91(м, 2,5Н), 7,60(д, J₁ = 1,3, 0,5Н), 7,52(дд, J₁ = 1,7, J₂ = 7,3, 0,5Н), 7,34 - 7,49(м, 4Н), 7,26(дд, J₁ = 1,3, J₂ = 7,6, 0,5Н), 7,11(дд, J₁ = 1,3, J₂ = 7,1, 0,5Н), 7,05(дд, J₁ = 5,6, J₂ = 7,3, 0,5Н), 6,57(д, J₁ = 7,3, 0,5Н), 6,52(дд, J₁ = 5,6, J₂ = 7,7, 0,5Н), 5,01(д, J₁ = 1,3, 1Н), 4,95(д, J₁ = 1,3, 1Н), 4,39 - 4,57(м, 1,5Н), 4,08 - 4,13(м, 1Н), 3,88 - 3,94(м, 1Н), 3,53 - 3,65(м, 1,5Н), 3,42 - 3,45(м, 1Н), MS(M + H)⁺ 384

ПРИМЕР 24



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин, дигидрохлорид

А 2Н-3,1-Нафтоксазин-2,4(1Н)-дион

К охлажденной льдом суспензии 25г (10,7ммоль) 80% 2-амино-3-нафтойной кислоты и 2,5г (8,5ммоль) трифосгена в 70мл ацетонитрила в атмосфере аргона добавляли по каплям 0,35мл (25ммоль) триэтиламина. Перемешивание продолжали, давая охлаждающей бане нагреться до комнатной температуры, и затем в течение ночи при комнатной температуре. Затем к полученной суспензии добавляли 2мл метанола и перемешивание продолжали еще в течение 1 часа. Фильтрование твердого вещества давало 2,5г (предположительно 100%) неочищенного Соединения А в виде светлокоричневого порошка.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин, дигидрохлорид

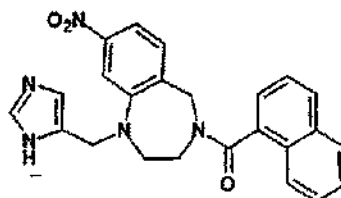
Пример 24 получали в виде аморфного твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения А в следующей многостадийной последовательности. Соединение А Примера 1, с нагреванием с обратным холодильником в течение 10 часов, Соединение В Примера 2, за исключением того, что в качестве растворителя использовали ТГФ и комплекс продукт боран разрушали нагреванием с обратным холодильником с водной HCl, Соединение С Примера 2, за исключением того, что хроматографию выполняли со смесью 50% этилацетат-гексан с получением Соединения D Примера 1, причем продукт очищали препара-

тивной ВЭЖХ (колонка YMC S5 ODS (30 x 250мм), градиентная элюция 40 - 100% растворителя В (А 10% метанол/вода + 0,1% ТФУ, В 10% вода метанол + 0,1% ТФУ) и превращали в соль HCl обработкой HCl-MeOH.

анал рассчит для C₂₈H₂₄N₄O 1,5HCl 0,25H₂O
Рассчитано C 68,39, H 5,33, N 11,39

Найдено C 68,41, H 5,46, N 11,31

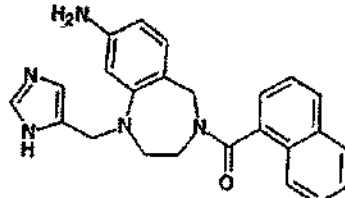
ПРИМЕР 25



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-нитро-1H-1,4-бензодизаепин, дигидрохлорид

Триацетоксиборгидрид натрия (0,91г, 4,3ммоль) добавляли к раствору Соединения Е Примера 22 (0,50г, 1,43ммоль), 4-формилимидазола (0,41г, 4,3ммоль) и AcOH (4мл) в CH₂Cl₂ (4мл). После перемешивания в течение 15 часов смесь разбавляли CH₂Cl₂ (10мл), NH₄OH (5мл) и NaHCO₃ (5мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 50мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали на колонке силикагеля с элюцией 19/1 CHCl₃/CH₃OH с получением Примера 25 (0,52г, 85%) в виде светложелтого твердого вещества (Пример 25 представляет собой также Соединение F Примера 22) MS (M + H)⁺ 428

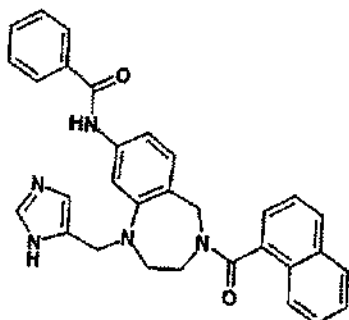
ПРИМЕР 26



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-амино-1H-1,4-бензодизаепин, дигидрохлорид

16% водный TiCl₃ (2мл) добавляли к раствору Примера 25 (0,10г, 0,23ммоль) в AcOH/H₂O (2мл, 1:1). После перемешивания в течение 15 минут реакцию подщепачивали 1н NaOH и NaHCO₃ и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали CHCl₃/CH₃OH (9/1). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 0,92г (73%) Примера 26. Пробу 20мг этого материала обрабатывали 1М HCl в эфире (2мл). Образовалось светложелтое твердое вещество, которое растирали несколько раз с эфиром и сушили под вакуумом с получением Примера 26 (23мг) в виде светложелтого твердого вещества (Пример 26 представляет собой также Соединение G Примера 22) MS (M + H)⁺ 398

ПРИМЕР 27

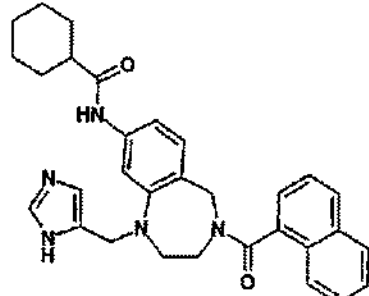


N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]бензамид, дигидрохлорид

Бензоилхлорид (0,016г, 0,013ммоль) добавляли к раствору Примера 26 (0,042г, 0,10ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл) и триэтиламина (0,01г, 0,016ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 часов смесь разбавляли NaHCO_3 (2мл) и CHCl_3 (10мл). Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали CHCl_3 (2 x 20мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на флэш-колонке силикагеля с элюцией $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1). Продукт обрабатывали 1M HCl в эфире (2мл). Образовалось светло-желтое твердое вещество, которое растирали несколько раз с эфиром и сушили под вакуумом с получением Примера 27 в виде светло-желтого твердого вещества (0,015г, 28%) $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ 502$.

ИК (KBr) 3434, 2930, 1611, 1508, 1424, 1263 cm^{-1}

ПРИМЕР 28

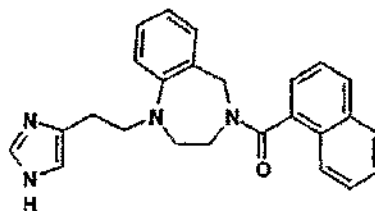


N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанамид, дигидрохлорид

Пример 28 получали из Примера 26 и циклогексанкарбонилхлорида, как описано для Примера 27. Неочищенный продукт непосредственно обрабатывали смесью HCl /эфир. Образовавшееся желтое твердое вещество растирали с эфиром несколько раз и сушили под вакуумом с получением Примера 28 в виде желтого твердого вещества с 90% выходом $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ 508$.

ИК (KBr) 3434, 2930, 1611, 1508, 1424, 1263 cm^{-1}

ПРИМЕР 29



2,3,4,5-Тетрагидро-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[1-оксо-2-(1-трифенилметил-имидазол-4-ил)этил]-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору 250мг (0,68ммоль) N-трифенилметил-4-имидазолуксусной кислоты и 94мкл (0,68ммоль) триэтиламина в 3мл ТГФ при -30°C в атмосфере аргона добавляли по каплям 97мкл (0,75ммоль) изобутилхлорформата. Перемешивание продолжали в течение 10 минут и добавляли раствор 253мг (1,02ммоль) Соединения А Примера 4 в 1мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение 7 часов с нагреванием ее до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Раствор промывали соевым раствором, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученное масло подвергали флэш-хроматографии (силикагель, 75% этилацетат/гексан) с получением 195мг (0,33ммоль, 48%) Соединения А в виде белого пенистого твердого вещества.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору 100мг (0,17ммоль) Соединения А в 1мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 1мл (1ммоль) 1M борана в ТГФ. После прекращения первоначального пенообразования смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли концентрированную HCl (0,5мл) и раствор нагревали при 60°C в течение 1 часа и выпаривали досуха. Остаток разбавляли водой и раствор промывали дважды этилацетатом, подщелачивали добавлением по каплям 40% водного раствора KOH и экстрагировали метиленхлоридом (3x). Объединенные метиленхлоридные экстракты промывали соевым раствором (2x), сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли с получением 39мг вязкого масла. Этот материал подвергали флэш-хроматографии (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80/20/2) с получением 16мг (0,066ммоль, 40%) Соединения В в виде масла.

С 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Соединение С получали из Соединения В (30мг, 0,12ммоль), как описано для Соединения С Примера 23, с перемешиванием в течение 18 часов. Смесь выпаривали досуха и остаток подвергали флэш-хроматографии (силикагель, 10% метанол/хлороформ) с получением 33мг материала, который подвергали препаративной ВЭЖХ на колонке YMC S5 ODS (30 x 250мм). Градиентная элюция от 30 до 100% растворителя В (А 10% метанол/вода + 0,1% ТФУ, В 10% вода/метанол +

0,1% ТФУ) давала прозрачный стекловидный остаток, который превращали в соль HCl обработкой HCl MeOH с получением 20мг (0,04ммоль, 36%)

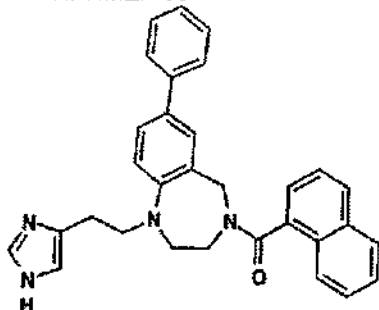
Примера 29 в виде твердой пены, MS (M + H)⁺ 397

Анал. рассчит для C₂₅H₂₄N₄O 2HCl 1,5H₂O

Рассчитано С 60,48, Н 5,89, N 11,28

Найдено С 60,69, Н 5,63, N 11,12

ПРИМЕР 30



2,3,4,5-Тетрагидро-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин

Ди-трет-бутилдикарбонат (6,1г, 28ммоль) добавляли к раствору Соединения В Примера 12 (5,2г, 23ммоль) в ТГФ (50мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, этилацетат) с получением Соединения А (5,7г, 91%) в виде масла. MS (M + H)⁺ 325

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

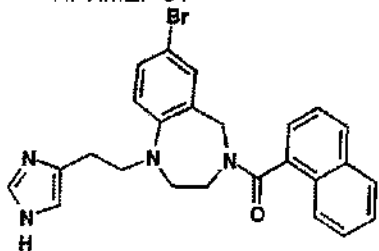
Пример 30 получали из Соединения А следующей 3-стадийной процедурой. Соединение А Примера 29, Соединение В Примера 29, с нагреванием с обратным холодильником в течение 4 часов и гашением избытка борана добавлением по каплям метанола, Соединение В Примера 3, с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов и флэш-хроматографией на диоксиде кремния со смесью 10% метанол/хлороформ с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка (30 x 250мм) YMC S5 ODC, градиентная элюция от 40 до 100% растворителя В (А 10% метанол вода + 0,1 ТФУ, В 10% вода метанол + 0,1% ТФУ), прозрачный стекловидный остаток превращали в соль HCl обработкой HCl-MeOH с получением Примера 30 в виде пенистого твердого вещества MS (M + H)⁺ 473

Анал. рассчит для C₃₁H₂₈N₄O 2,15HCl 1H₂O

Рассчитано С 65,44, Н 5,69, N 9,85

Найдено С 65,56, Н 5,26, N 9,40

ПРИМЕР 31



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

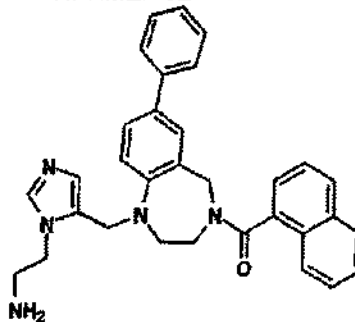
Пример 31 получали из 7-бром-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано для Соединения В Примера 11) согласно следующей процедуре. Соединение А Примера 4, Соединение А Примера 29 с перемешиванием в течение 2 часов и хроматографией в этилацетате, Соединение В Примера 29, с восстановлением борана при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов, обработкой HCl при 60°C в течение 2 часов и хроматографией со смесью хлороформ метанол NH₄OH (90:10:1), Соединение С Примера 23, с хроматографией на силикагеле с использованием смеси 20% метанол хлороформ и препаративной ВЭЖХ хроматографией с применением градиента 40 - 100% В MS (M + H)⁺ 475

Анал. рассчит для C₂₅H₂₃N₄OBr 2HCl 0,35H₂O

Рассчитано С 55,41, Н 4,67, N 9,79

Найдено С 55,55, Н 4,53, N 10,00

ПРИМЕР 32



1-[[1-(2-Аминоэтил)-1H-имидазол-5-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А 1-[[1-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-имидазол-4-ил]-метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин

Раствор 150мг (0,33ммоль) Примера 12, 144мг (0,66ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната и 5мг диметиламинопиридина в 2мл метиленхлорида перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь, без обработки, подвергали флэш-хроматографии (силикагель, 50% этилацетат-гексан) с получением 142мг (0,25ммоль, 77%) Соединения А в виде белого пенообразного твердого вещества

В 1-[[1-(2-(N-фталимидоэтил)-1H-имидазол-5-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин

К охлажденному на льду раствору, в атмосфере аргона, 0,5г (2,6ммоль) N-гидроксиэтилфталимида и 315мкл (3,9ммоль) пиридина в 5мл метиленхлорида добавляли по каплям раствор 527мкл (3,1ммоль) трифторсульфонового ангидрида в 5мл метиленхлорида. Перемешивание продолжали с охлаждением в течение 0,5 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. Получали объемный осадок. Реакционную смесь гидролизировали добавлением льда и перемешивали в течение 10 минут. Орга-

нический слой промывали 5% NaHSO_4 и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли с получением 615мг (1,9ммоль, 73%) трифлата в виде белого твердого вещества. Раствор 44мг (0,13ммоль) трифлата и 75мг (0,13ммоль) Соединения А в 1,5мл метиленхлорида перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь, без обработки, подвергали флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат, затем 10% метанол-хлороформ) с получением 41мг (0,065ммоль, 50%) Соединения В в виде белого пенообразного твердого вещества.

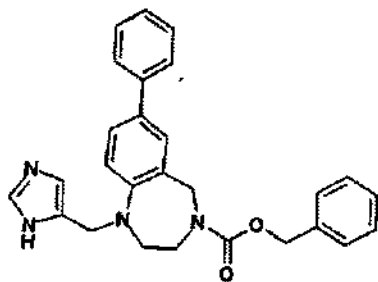
С 1-[[1-(2-Аминоэтил)-1Н-имидазол-5-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Раствор 60мг (0,095ммоль) Соединения С и 100мкл гидразина в 0,5мл метанола перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Полученный осадок удаляли фильтрованием и прозрачный бесцветный фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ на колонке (30 x 250мм) YMC S5 ODS. Градиентная элюция от 25 до 100% растворителя В (А 10% метанол вода + 0,1% ТФУ, В 10% вода метанол + 10% ТФУ) давала белое твердое вещество, которое превращали в соль HCl обработкой HCl -MeOH с получением 11мг (0,18ммоль, 19%) Примера 32 в виде аморфного бледножелтого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 502.

¹H-NMR (270МГц, CD_3OD , как смесь изомеров вращения и конформационных изомеров) δ 3,00(1H, м), 3,43(2H, м), 3,57 (2H, м), 4,09(1H, м), 4,20(1H, м), 4,50(1H, м), 4,59(1H, м), 4,72(2H, м), 5,02(1H, м), 6,09(1H, с), 7,03(1H, м), 7,22 – 8,05(13H, м), 9,12 и 9,18(1H, м).

ИК (KBr) 764, 781, 1144, 1487, 1510, 1609, 2924, 3418 cm^{-1} .

ПРИМЕР 33



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, фенилметилловый эфир

А 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин

Триэтоксисборгидрид натрия (4,5г, 21ммоль) добавляли к раствору Соединения А Примера 30 (4,6г, 14ммоль) и 4-формилимидазола (2,7г, 28ммоль) в смеси 1:1 метилен-хлорид/AcOH (40мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в метиленхлориде (100мл) и 1/1 1Н $\text{NaOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (100мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Орга-

нический слой отделяли и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3 x 50мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (19/1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) с получением Соединения А (5,7г, 100%) в виде твердого вещества. MS (M + H)⁺ 405.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин

Безводный HCl (4М, 20мл, 80ммоль) в диоксане добавляли к Соединению А (2,0г, 5,0ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде (10мл) и добавляли 1Н NaOH (15мл). Раствор экстрагировали метиленхлоридом (4 x 75мл) и объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением Соединения В (1,45г, 97%) в виде твердого вещества. MS (M + H)⁺ 305.

С 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, фенилметилловый эфир

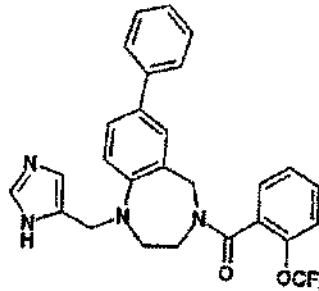
п-Нитрофенилбензилкарбонат (0,04г, 0,16ммоль) добавляли к раствору Соединения В (0,2М, 1,0мл, 0,16ммоль) в ДМФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли этилацетатом (50мл) и промывали 10% LiCl (50мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл). Органические фракции объединяли, промывали 10% LiCl (2 x 50мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (19/1/0,05 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$) с получением Примера 33 (0,07г, 93%) в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 439.

Анал. рассчит для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 0,05 H_2O ,

Рассчитано C 72,52, H 6,08, N 12,53

Найдено C 72,51, H 5,85, N 12,47

ПРИМЕР 34



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[2-(трифторметокси)бензил]-1Н-1,4-бензодиазепин

Раствор HOAt (0,014г, 0,10ммоль) в ДМФ (0,5мл) добавляли к о-трифторметоксибензойной кислоте (0,021г, 0,10ммоль) при комнатной температуре. Раствор в ДМФ Соединения В Примера 33 (0,2М, 0,50мл, 0,16ммоль) и диизопропилкарбодиимида (DIC, 0,013мл, 0,10ммоль, 1,0экв.) добавляли к смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали ионообменной хроматографией на твердофазном экстракционном патроне с использованием следующего протокола

1) Кондиционирование твердофазной экстрак-

ционной колонки Varian (1,5г, катионообменная смола SCX) 10мл MeOH/CH₂Cl₂

2) Нанесение смеси на колонку с использованием шприца на 10мл для создания повышенного давления в системе

3) Промывание колонки 3 x 7,5мл MeOH/CH₂Cl₂ (1:1)

4) Промывание колонки 1 x 7,5мл 0,01н аммиаком в MeOH

5) Элюция колонки 7,5мл 1,0н аммиаком в MeOH и сбор в предварительно взвешенную принимающую пробирку

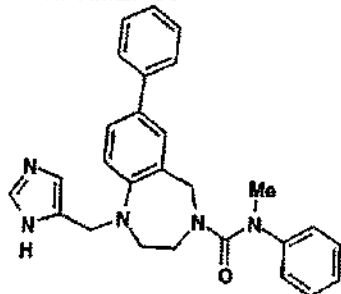
Раствор, содержащий продукт, концентрировали на приборе Savant Speed Vac (~2мм рт.ст. в течение 20 часов). Остаток растворяли в CH₃CN (1мл) и воде (1мл) и лиофилизировали с получением Примера 34 (0,42г, 85%) в виде белого лиофилизата MS (M + H)⁺ 493

Анал. рассчит. для C₂₇H₂₃N₄O₂F₃ 0,68H₂O

Рассчитано C 64,25, H 4,86, N 11,29

Найдено C 64,24, H 4,83, N 11,40

ПРИМЕР 35



1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-метил-N,7-дифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид

А 7-Фенил-1,2,3,5-тетрагидро-N-метил-N-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид

Раствор 94мг (0,55ммоль) N-метил-N-фенилкарбамилхлорида в 1,5мл CH₂Cl₂ добавляли на протяжении 3 минут к перемешиваемой смеси 115мг (0,5ммоль) Соединения В Примера 12 в 3мл CH₂Cl₂ и 2,5мл 1н NaOH при 0°C. После 1,5 часов реакцию разбавляли CH₂Cl₂ и водой и распределяли. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2x) и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 177мг (99%) Соединения А в виде стекловидного остатка

В 1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-метил-N,7-дифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид

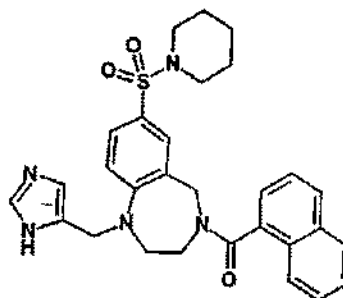
Пример 35 получали из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1. Хроматография (диоксид кремния, 7% метанол, 0,5% гидроксид аммония, 93% метилхлорид) с последующим превращением в гидрохлоридную соль давала Пример 35 в виде порошка, т.пл. 97 - 102°C MS (M + H)⁺ 438⁺

Анал. рассчит. для C₂₇H₂₇N₅O 1,2HCl 0,75H₂O 0,25C₄H₁₀O

Рассчитано C 65,51, H 6,32, N 13,64, Cl 8,29

Найдено C 65,55, H 5,98, N 13,50, Cl 8,42

ПРИМЕР 36



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-(1-пиперидинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-7-(1-пиперидинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Перемешиваемый раствор Соединения А Примера 1 (400мг, 2,3ммоль) в 10мл хлорсерной кислоты нагревали при 100°C в течение 6 часов. Раствор выливали в смесь воды со льдом. Водную суспензию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили и фильтровали. Фильтрат смешивали с пиперидином (0,2мл) при 0°C. Реакции давали протекать в течение 30 минут. Полученный раствор промывали 10% HCl, насыщенным раствором NH₄Cl, сушили и концентрировали. Остаток растирали с эфиром с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (250мг, 34%) (M - H) 322

В 2,3,4,5-Тетрагидро-7-(1-пиперидинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

К перемешиваемому раствору ЛАН (200мг, 0,57ммоль) в глме добавляли Соединение А порциями (185мг, 0,57ммоль). После завершения добавления смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 4 часов. Смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли этилацетат (20мл) и раствор NH₄OH (0,3мл). Смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением Соединения В в виде масла (90мг, 53%) (M - H) 295

С 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-(1-пиперидинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

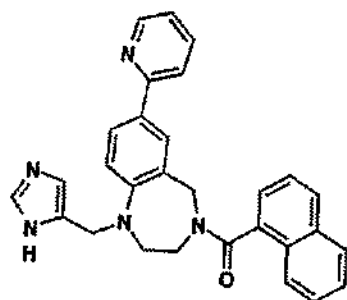
Пример 36 получали из Соединения В с использованием 2-стадийной процедуры Соединения С Примера 2 и затем Соединения D Примера 1 MS (M + H)⁺ 530⁺

Анал. рассчит. для C₂₉H₃₁N₅O₃S 1,1HCl 0,2 толуол 0,5C₄H₁₀O

Рассчитано C 62,22, H 6,27, N 11,20, S 5,13, Cl 8,23

Найдено C 62,38, H 6,45, N 11,18, S 5,23, Cl 8,29

ПРИМЕР 37



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-пиридин-2-ил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-трифенилметил-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-бром-1H-1,4-бензодиазепин

Трифенилметилхлорид (6,83ммоль, 1,9г) добавляли к раствору Примера 11 (6,83ммоль, 3,15г) и триэтиламина (34ммоль, 4,7мл) в ацетонитриле (100мл) и реакцию перемешивали в течение 2 часов. Полученный гомогенный желтый раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с получением 3,9г (81%) Соединения А в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 703.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-пиридин-2-ил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

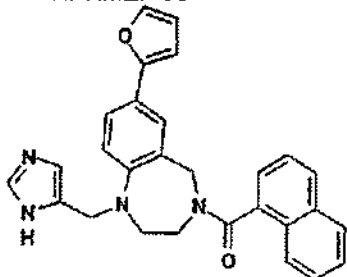
Смесь Соединения А (0,28ммоль, 200мг), 2-(три-н-бутилстаннил)пиридина (1,4ммоль, 520мг) и Pd(PPh₃)₄ (40мг, 0,034ммоль) в дегазированном ТГФ (3мл) нагревали до 75°C в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 30мл MeOH и обрабатывали 2,0мл ТФУ. Смесь перемешивали в течение 12 часов, концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ и превращали в соль HCl с получением 46мг (30% для двух стадий) Примера 37 в виде желтого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 460⁺.

Анал. рассчит. для C₂₉H₂₅N₅O 3,09HCl

Рассчитано С 60,07, Н 4,95, N 12,24

Найдено С 60,72, Н 5,09, N 12,16

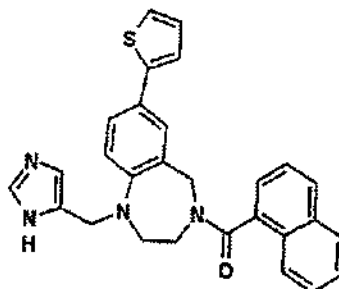
ПРИМЕР 38



7-(2-Фуранил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 38 получали в виде зеленого твердого вещества с выходом 11% из Соединения А Примера 37 и 2-(трибутилстаннил)фурана, как описано для Соединения В Примера 37. MS (M + H)⁺ 449⁺.

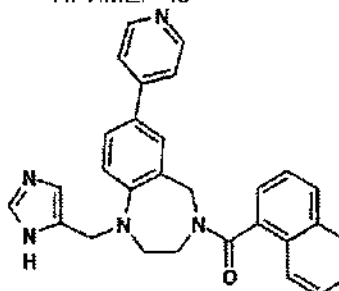
ПРИМЕР 39



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-(2-тиенил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 39 получали в виде зеленого твердого вещества с выходом 10% из Соединения А Примера 37 и 2-(трибутилстаннил)тиофена, как описано для Соединения В Примера 37. MS (M + H)⁺ 465.

ПРИМЕР 40

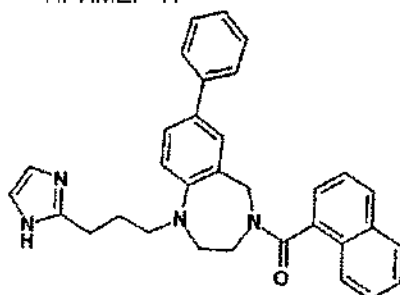


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Трифторуксусный ангидрид (0,4ммоль, 80мл) добавляли к раствору 2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-бром-1H-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано в Примере 11, 0,26ммоль, 100мг) и NEt₃ (1,04ммоль, 150мл) в CH₂Cl₂ (5мл) и гомогенный бесцветный раствор поддерживали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию концентрировали и остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем (градиентная элюция 30% этилацетат/гексан до неразбавленного этилацетата) с выделением пушистого белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Этот материал растворяли в толуоле (2,0мл) вместе с 4-(трибутилстаннил)пиридином (0,52ммоль, 190мг) и Pd(PPh₃)₄ (30мг, 0,026ммоль) и через раствор пропускали аргон в течение 15 минут. Гомогенный коричневый раствор нагревали до 115°C в течение 20 часов с получением черного гетерогенного раствора. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в смеси MeOH/2н NaOH (вод) (5мл/5мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. MeOH удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь распределяли между смесями 10% изопропанол/CH₂Cl₂ и 2н NaOH/насыщенный раствор NaCl (1:1, 10мл) и экстрагировали 2 x 10% изопропанол/CH₂Cl₂ (2 x 5мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали и пропускали через короткую колонку с силикагелем (с элюцией смесью 95:5:1 CHCl₃:MeOH:TEA) для

удаления полярных примесей. Неочищенный материал растворяли в смеси 1,2-дихлорэтан/АсОН (1/1, 2мл в целом) и обрабатывали 4-формилимидазолом (62мг, 0,64ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,78ммоль, 165мг) и раствор нагревали до 55°C в течение 2 часов. Реакцию концентрировали, распределяли между смесями 10% изопропанол/ CH_2Cl_2 и 2н NaOH /насыщенный раствор NaCl (1/1, 10мл) и экстрагировали 2х смесью 10% изопропанол/ CH_2Cl_2 (2 x 5мл). Объединенную органическую фазу концентрировали, растворяли в смеси $\text{MeOH}/\text{TФУ}$ (5мл/0,5мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S5 ODS R_t = 19 - 21 минут, градиентная элюция с 0 - 100% буфера В на протяжении 30 минут, Буфер А = $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ТФУ (10/90/0,1), Буфер В = $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ТФУ (90/10/0,1), 25мл/мин). Соль трифторуксусной кислоты превращали в соль HCl лиофилизацией в 1М HCl (2 x 5мл) с получением 75мг (выход 50% после 4 стадий). Примера 40 в виде яркожелтого твердого вещества $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 460$.

ПРИМЕР 41



2,3,4,5-Тетрагидро-1-[3-(1H-имидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 3-(Имидазол-2-ил)-пропановая кислота, этиловый эфир

К охлажденному (0°C) раствору гидрида натрия (1,86г, 45,8ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле, предварительно промытая ТГФ и высушенная над N_2) в 1,2-диметоксиэтаноле (ДМЭ, 20мл) добавляли по каплям триэтилфосфоноацетат (12г, 54,1ммоль), растворенный в ДМЭ (10мл) на протяжении 15 минут. Раствор перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды с последующим добавлением 2-имидазолацетальдегида (4г, 41,6ммоль) в 20мл ДМЭ. Раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником (85°C) в течение 15 минут с последующим охлаждением до 60°C в течение 1 часа. После охлаждения раствор концентрировали до 1/2 объема и фильтровали. Твердое вещество перекристаллизовывали из смеси метанол/этилацетат/гексан с получением 5,1г (74%) Соединения А в виде белого кристаллического вещества $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 187^+$.

В 3-[Имидазол-2-ил]-пропановая кислота, этиловый эфир

Раствор Соединения А (4,01г, 24,2ммоль) в абсолютном этаноле (100мл, нагретый для растворения) гидрировали с использованием Pd/C (0,5г) при температуре окружающей среды в течение 16 часов. После удаления H_2 под вакуумом катализатор удаляли фильтрованием через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом

с получением 4,0г (100%) Соединения В в виде белого кристаллического вещества $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 169^+$.

С 3-[N-Трифенилметилимидазол-2-ил]-пропановая кислота, этиловый эфир

Соединение В получали из Соединения А, как описано для Соединения А Примера 6, с использованием в качестве растворителя метиленхлорида и в качестве основания триэтиламина. После водной обработки перекристаллизация из смеси этилацетат/гексан давала Соединение В в виде белого микрокристаллического твердого вещества $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 411^+$.

Д 3-[N-Трифенилметилимидазол-2-ил]-пропан-1-ол

Раствор Соединения С (0,80г, 1,95ммоль) в ТГФ (15мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли по каплям при перемешивании 1М раствор литийалюминийгидрида (2мл, 2ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Медленно добавляли воду (2мл) и раствор концентрировали. Добавляли воду (40мл) и этиловый эфир (60мл) и слои разделяли. Эфирный слой сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток хроматографировали (флэш, силикагель, 10/1 метиленхлорид/метанол). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 680мг (95%) Соединения Д в виде белого кристаллического твердого вещества $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+$.

Е 3-[N-Трифенилметилимидазол-2-ил]-пропаналь

Раствор оксалилхлорида (0,3мл, 0,6ммоль) в 2мл метиленхлорида охлаждали до -63°C в атмосфере аргона. Добавляли DMCO (0,056мл, 0,8ммоль) в метиленхлориде (0,5мл) на протяжении 10 минут с последующим добавлением Соединения Д (147мг, 0,4ммоль) в метиленхлориде (6мл) на протяжении 15 минут при поддержании температуры реакции ниже -50°C. Полученный прозрачный раствор перемешивали при -63°C в течение 50 минут. Добавляли раствор триэтиламина (0,25мл, 1,8ммоль) в метиленхлориде (1мл) на протяжении 15 минут с поддержанием раствора при температуре ниже -50°C. Смесью перемешивали в течение 15 минут с последующим добавлением 1М кислого сульфата калия (4,5мл), воды (20мл) и этилового эфира (60мл). Слои разделяли и водный слой подщелачивали с использованием полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и промывали этилацетатом (3 x 30мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением 146мг (> 99%) Соединения Е в виде желтоватой смолы.

Ф 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин

Раствор Соединения В Примера 12 (3,5г, 15,63ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (2,73мл, 15,63ммоль) в ДМФ (10мл) добавляли сразу к перемешиваемому раствору EDC (дихлорэтана) (3,0г, 15,63ммоль), HOBT (2,1г, 15,63ммоль) и 1-нафтойной кислоты (2,42г, 14,06ммоль) в ДМФ (20мл). Смесью перемешивали в течение 4 часов, выливали в воду (200мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (1 x 100мл).

Объединенные этилацетатные слои промывали водой (3 x 200мл), соевым раствором (100мл), сушили ($MgSO_4$), концентрировали и хроматографировали (силикагель, 50% этилацетат/гексан) Фракции, содержащие желаемое соединение, собирали и концентрировали с получением Соединения А в виде прозрачного масла (4,4г, 93%), ($M + H$)⁺ 379⁺

Г 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[3-(1-трифенилметилимидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин

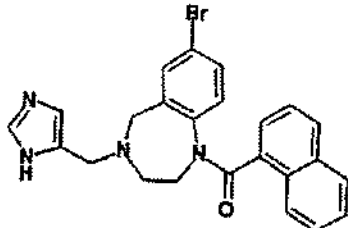
Раствор Соединения Е (109мг, 0,29ммоль) и Соединения F (100мг, 0,26ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (10мл) Добавляли уксусную кислоту (0,1мл) и затем триацетоксиборгидрид натрия (84мг, 0,40ммоль) Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10мл) и смесь концентрировали, распределяли между этилацетатом (50мл) и водой (20мл) Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), концентрировали и хроматографировали (силикагель, 40% этилацетат/гексан) Фракции, содержащие желаемое соединение, собирали и концентрировали с получением Соединения Г в виде прозрачного стекловидного вещества (100мг, 47%), $MS(M + H)^+$ 729⁺

Н 2,3,4,5-Тетрагидро-1-[3-(1Н-имидазол-2-ил)пропил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Раствор Соединения Г (70мг, 0,096ммоль) в метиленхлориде (7мл), ТФУ (7мл) и триэтилсилана (0,36мг, 0,50мл, 0,31ммоль) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре Смесь концентрировали и остаток растворяли в метиленхлориде (60мл) и концентрировали Эту процедуру повторяли пять раз с получением неочищенного продукта в виде липкого твердого вещества с количественным выходом Это неочищенное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S-5 ODS-A, растворитель А 0,1% ТФУ в 90% воде, 10% метаноле, растворитель В 0,1% ТФУ в 10% воде, 90% метаноле 20 - 100% В за 60 минут, скорость тока 25мл/мин) Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали Этот лиофилизат растворяли в метаноле (0,5мл) и 1Н HCl (5мл) Смесь концентрировали и лиофилизировали Эту процедуру повторяли с получением Примера 41 в виде белого твердого вещества (15мг, 28%) $MS(M + H)^+$ 487⁺

¹H-ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ 8,05 - 7,00 (16H,м), 6,20(1H,м), 4,47 - 4,26(2H,дд, J = 15,0), 4,17(1H,м), 4,08(1H,м), 3,48(1H,м), 3,43(1H,м), 3,33(1H,м), 3,12(1H,т), 3,06(1H,т), 2,98(1H,м), 2,16(1H,кв), 2,04(1H,кв)

ПРИМЕР 42



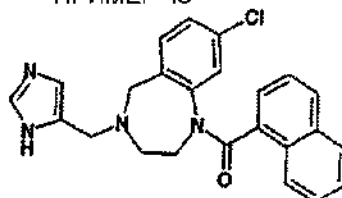
7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1Н-

имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 42 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из 7-бром-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано для Соединения В Примера 11) с использованием следующей процедуры Соединение А Примера 4, Соединение В Примера 4, Соединение С Примера 4, Соединение D Примера 1, с применением метиленхлорида в качестве растворителя, очистки препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S5 ODS, градиентная элюция с 0 - 100% буфера В на протяжении 45 минут, буфер А = MeOH H₂O ТФУ (10 90 0,1), буфер В = MeOH H₂O ТФУ (90 10 0,1), 25мл/мин) и превращения в соль HCl лиофилизацией из 1М HCl $MS(M + H)^+$ 462

¹H-ЯМР (CD_3OD) 3,5(шир с,2H), 3,80(м,2H), 4,80(шир ,2H), 5,30(шир ,2H), 6,80(м,1H), 7,15 - 8,15(м,11H), 9,10(с,1H)

ПРИМЕР 43

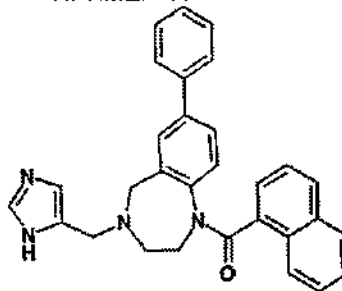


8-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1Н-имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 43 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения В Примера 2, как описано для Примера 42 $MS(M + H)^+$ 459

¹H-ЯМР (CD_3OD) 3,40 - 3,80(шир с,4H), 4,4(шир ,2H), 4,7(шир ,2H), 5,20(шир ,2H), 6,65(д,1H), 7,00 - 8,15(м,16H), 9,00(с,1H)

ПРИМЕР 44

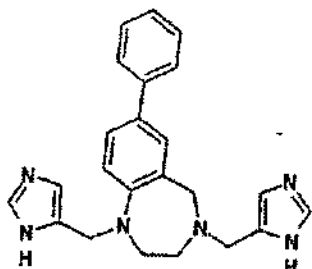


2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1Н-имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 44 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения В Примера 12, как описано для Примера 42 $MS(M + H)^+$ 459

¹H-ЯМР (CD_3OD) 3,40 - 3,80 (шир с,4H), 4,4(шир ,2H), 4,7(шир ,2H), 5,20(шир ,2H), 6,65(д,1H), 7,00 - 8,15(м,16H), 9,00(с,1H)

ПРИМЕР 45

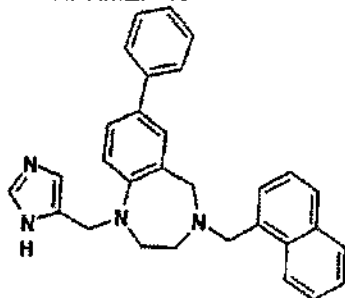


2,3,4,5-Тетрагидро-1,4-бис(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 45 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения В Примера 12, как описано для Соединения D Примера 1, с использованием метилпепхлорида в качестве растворителя, 4,3экв 4-формилимидазола, 4,3экв триацетоксиборгидрида натрия и с перемешиванием в течение 4 часов $MS(M + H)^+ 385$

1H -ЯМР (CD_3OD) 3,5(шир с,4H), 4,60(шир, 2H), 4,9(шир, 4H), 7,2 – 8,0(м,10H), 8,90(с,1H), 9,05(с,1H)

ПРИМЕР 46



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

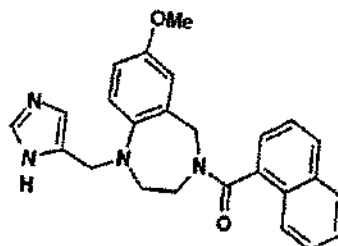
Литийалюминийгидрид (1M в ТГФ, 15мл, 15ммоль) добавляли к суспензии Примера 12 (0,25г, 0,55ммоль) в ТГФ (10мл). Эту суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, охлаждали до 0°C и добавляли 20% водный раствор NaOH (10мл) и H_2O (10мл). Смесь насыщали NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 50мл). Высушивание над Na_2SO_4 и выпаривание растворителя давали твердое вещество (0,21г), которое растворяли в MeOH/ТФУ (10/1) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S5 ODS, градиентная элюция с 0 - 100% буфера В на протяжении 45 минут, буфер А = MeOH H_2O ТФУ (10/90/0,1), буфер В = MeOH H_2O ТФУ (90/10/0,1), 25мл/мин) с получением Примера 46 (50мг) в виде твердого вещества нестандартного белого цвета $MS(M + H)^+ 445$

Анал. расчет для $C_{30}H_{28}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0,3H_2O$

Рассчитано С 68,90, Н 5,90, N 10,71

Найдено С 68,94, Н 5,78, N 10,43

ПРИМЕР 47



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-метокси-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

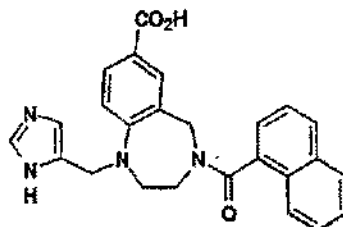
Пример 47 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из 6-гидроксиизатового ангидрида согласно следующей процедуре. Соединение А Примера 1, с нагреванием с обратным холодильником в течение 18 часов и промыванием осадка водой, образование метилового эфира перемешиванием с 1,3 эквивалентами метилиодида в ДМФ в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре в течение 12 часов, Соединение В Примера 1, с гашением 20% NaOH и водой с последующей экстракцией CH_2Cl_2 , Соединение С Примера 2, с продуктом, используемым далее без хроматографии, Соединение D Примера 1, с применением метилпепхлорида, перемешивания в течение 5 часов и очистки флэш-хроматографией (94,5/5/0,5 CH_2Cl_2 MeOH NH_4OH) перед образованием гидрохлоридной соли

Анал. расчет для $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,61H_2O$

Рассчитано С 60,50, Н 5,53, N 11,29

Найдено С 60,51, Н 5,59, N 11,14

ПРИМЕР 48



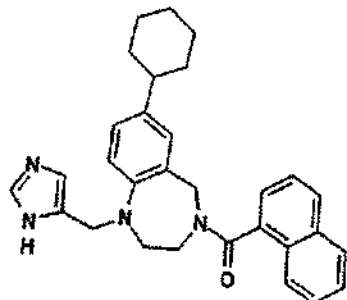
2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбоновая кислота, дигидрохлорид

n-BuLi (2,5M в ТГФ, 0,22мл, 0,55ммоль) добавляли к раствору Примера 11 (0,12г, 0,26ммоль) в ТГФ (10мл) при -78°C. Полученный коричневый раствор перемешивали в течение 4 минут при -78°C, продували CO_2 в течение 20 минут и гасили смесью уксусная кислота/вода (2/1, 2мл). Растворитель выпаривали, остаток растворяли в метилпепхлориде и раствор промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250 мм YMC S5 ODS, градиентная элюция с 0 - 100% буфера В на протяжении 45 минут, буфер А = MeOH H_2O ТФУ (10/90/0,1), буфер В = MeOH H_2O ТФУ (90/10/0,1), 25мл/мин) и продукт превращали в соль HCl лиофилизацией из 1M HCl (5мл) с получением Примера 48 (50мг, 45%) в виде твердого вещества нестандартного белого цвета $MS(M + H)^+ 427$

1H -ЯМР (CD_3OD) 3,05(шир м,1H), 3,20(м,1H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д,1H), 4,50(шир с,1H), 4,65(с,1H), 5,05(с,1H), 6,60(д,1H),

97

7,19 – 8,20(м,1H), 8,85(с,1H), 8,95(с,1H)
ПРИМЕР 49

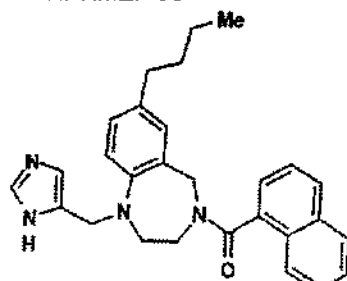


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-5-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-циклогексил-1H-1,4-бензодиазепин, 2,5 гидрохлорид

$n\text{-BuLi}$ (2,5M в ТГФ, 1,4мл, 3,5ммоль) добавляли к раствору Примера 11 (0,88г, 1,4ммоль) в ТГФ (15мл) при -78°C . Полученный коричневый раствор перемешивали в течение 5 минут при -78°C и добавляли циклогексанон (1,5мл, 14,4ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 10 минут реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (3мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (10мл). Водный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, 10% CH_3OH , 0,5% AcOH в CH_2Cl_2) с получением неочищенного спирта (80мг), а также Примера 50 с выходом 25%. ТФУ (3мл) добавляли к неочищенному спирту (40мг) в CH_2Cl_2 (15мл) при -78°C . Полученный голубой раствор обрабатывали твердым NaBH_4 (0,7г, 18,5ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и гасили NH_4OH (10мл). Раствор разбавляли CH_2Cl_2 (20мл) и промывали водным NaOH (1н, 10мл) и соевым раствором (10мл). Высушивание над Na_2SO_4 и выпаривание растворителя давало твердое вещество, которое превращали в его соль HCl лиофилизацией из 1M HCl с получением Примера 49 в виде желтого твердого вещества (30мг). MS ($M + H$)⁺ 465.

¹H-ЯМР (CD_3OD) 1,50 - 2,40(м,10H), 2,89(м,1H), 3,20(м,2H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д, 1H), 4,50(шир с,1H), 4,65(с,1H), 4,95(с,1H), 8,15(д,1H), 7,19 - 8,10(м,11H), 8,85(с,1H), 8,95(с,1H).

ПРИМЕР 50



7-Бутил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

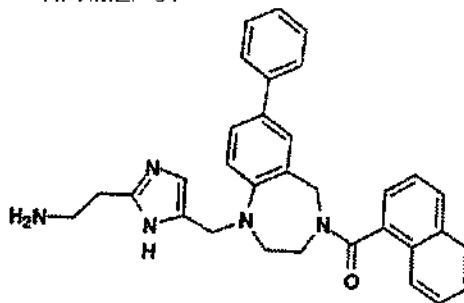
См. Пример 49 для получения Примера 50 MS ($M + H$)⁺ 439

¹H-ЯМР (CD_3OD) 0,5 - 2,40(м,9H), 2,9(м,2H), 3,20(м,2H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д, 1H), 4,50(шир с,1H), 4,65(с,1H),

52642

98

4,95(с,1H), 6,00(шир с,1H), 7,19 - 8,10(м,11H), 8,85(с,1H), 8,95(с,1H)
ПРИМЕР 51



1-[[2-(2-Аминоэтил)-1H-имидазол-4-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

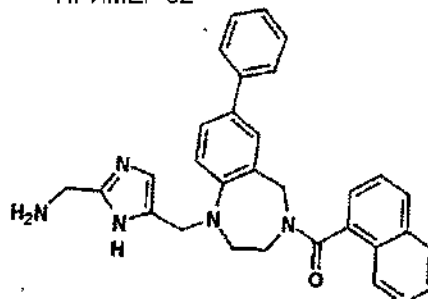
Пример 51 получали следующей 2-стадийной процедурой. Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин (полученный, как описано в Примере 12) восстановительно алкилировали Соединением В Примера 20, как описано для Соединения D Примера 1, с перемешиванием в течение 18 часов. Без дальнейшей обработки смесь подвергали флэш-хроматографии (диоксид кремния, 60% этилацетат-гексан) с получением бис-Вос-аналога. Удаление защитных групп и очистка, как описано для Соединения С Примера 20, давали Пример 51 в виде порошка нестандартного белого цвета MS ($M + H$)⁺ 502.

Анал. рассчит для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Рассчитано C 61,99, H 5,69, N 11,29

Найдено C 61,68, H 6,07, N 11,22

ПРИМЕР 52



1-[[2-(Аминометил)-1H-имидазол-4-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

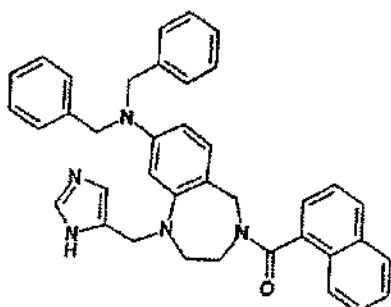
Пример 52 получали из тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепина и [2-(2-[[1,1-диметил]этоксикарбонил]амино)метил]-1-[(1,1-диметил)этоксикарбонил]-имидазол-4-ил]карбоксальдегида (см. Пример 21), как описано для Примера 51 MS ($M + H$)⁺ 488.

Анал. рассчит для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 3\text{HCl}$

Рассчитано C 62,37, H 5,40, N 11,73

Найдено C 62,13, H 5,67, N 11,73

ПРИМЕР 53

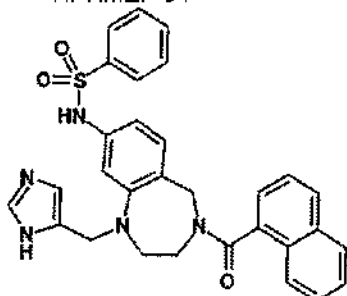


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-8-[N,N-бис(фенилметил)амино]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Триацетоксиборгидрид натрия (0,079г, 0,37ммоль) добавляли к раствору Примера 26 (0,50г, 0,12ммоль), бензальдегида (0,04г, 0,37ммоль) и AcOH (1мл) в CH_2Cl_2 (1мл). После перемешивания в течение 16 часов реакцию разбавляли CH_2Cl_2 (10мл), NH_4OH (3мл) и NaHCO_3 (3мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слой разделяли и водный слой повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 50мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали смесью HCl/эфир, образованное желтое твердое вещество растирали с эфиром несколько раз и сушили под вакуумом с получением Примера 53 (0,43г, 60%). MS (M + H)⁺ 579

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,8(д, 1H, J = 20Гц), 8,04 - 7,9(м, 2H), 7,6 - 7,2(м, 18H), 7,0(с, 0,5H), 5,87(с, 0,5H), 4,95 - 4,8(м, 5H), 4,5 - 4,1(м, 3H), 3,85(м, 1H), 3,4 - 3,2(м, 2H), 3,0(м, 1H)

ПРИМЕР 54



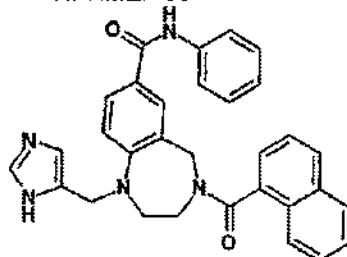
N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]фенилсульфонамид, дигидрохлорид

Бензолсульфонамид (0,024г, 0,13ммоль) добавляли к раствору Примера 26 (0,50г, 0,12ммоль) и триэтиламина (0,019мл, 0,13ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл). После перемешивания в течение 16 часов реакцию разбавляли CHCl_3 (10 мл) и NaHCO_3 (3 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слой разделяли и водный слой повторно экстрагировали CHCl_3 (2 x 20мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали смесью HCl/эфир, образованное желтое твердое вещество растирали с эфиром несколько раз и сушили под вакуумом с получением Примера 54 (0,64г, 83%) в виде светлокорицевого твердого вещества MS (M + H)⁺ 538

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,8(д, 1H, J =

20Гц), 8,1 - 7,23(м, 13H), 7,1(д, 0,5H, J = 8Гц), 7,0(д, 0,5H, J = 8Гц), 6,9(д, 0,5H, J = 8Гц), 6,62(д, 0,5H, J = 8Гц), 6,12(д, 0,5H, J = 8Гц), 5,71(д, 0,5H, J = 8Гц), 4,55(м, 1H), 4,55 - 3,9(м, 3H), 3,45 - 3,25(м, 2H), 3,0 - 2,8(м, 2H)

ПРИМЕР 55

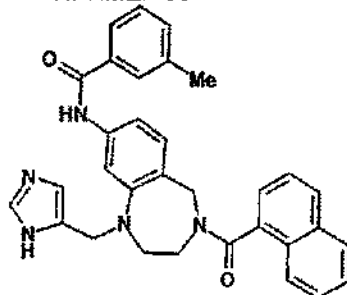


N-Фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид, дигидрохлорид

Смесь Примера 48 (50мг, 0,11ммоль), PyBROP (0,28г, 0,6ммоль), DMAP (0,04г, 0,3ммоль) и DIEA (0,3г, 2,3ммоль) в ДМФ (5мл) перемешивали в течение 5 минут, добавляли анилин (1мл, 11ммоль) и полученный гомогенный раствор перемешивали в течение 2 дней. После удаления ДМФ остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S5 ODS, Rt = 22 - 23 минуты, градиентная элюция с 0 - 100% буфера В на протяжении 45 минут, буфер А = $\text{MeOH H}_2\text{O}$ ТФУ (10 90 0,1), буфер В = $\text{MeOH H}_2\text{O}$ ТФУ (90 10 0,1), 25мл/мин) и превращение в соль HCl выполняли пиофилизацией из 1М HCl, (5мл) с получением Примера 55 (40мг, 34%) в виде желтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 502

¹H-ЯМР (CD_3OD) 3,10(шир м, 1H), 3,25(м, 1H), 4,10(шир с, 1H), 4,25(шир с, 1H), 4,45(шир д, 1H), 4,55(шир с, 1H), 4,60(с, 1H), 5,10(с, 1H), 6,64(д, 1H), 7,19 - 8,20(м, 16H), 8,85(с, 1H), 8,95(с, 1H)

ПРИМЕР 56

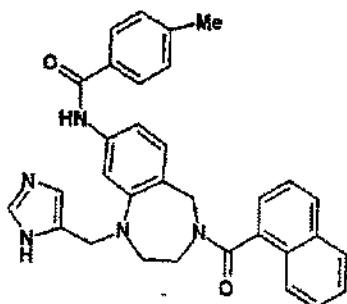


N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-3-метилбензамид, дигидрохлорид

Пример 56 получали из p-толуилхлорида и Примера 26, как описано для Примера 27, с перемешиванием в течение 16 часов. Соль HCl получали непосредственно из неочищенного продукта с получением выхода 94% Примера 56 в виде коричневого твердого вещества MS (M + H)⁺ 516

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,8(д, 1H, J = 20Гц), 8,15 - 7,2(м, 14H), 6,8(д, 0,5H, J = 7Гц), 5,95(д, 0,5H, J = 7Гц), 4,98(с, 1H), 4,7 - 4,19(м, 3H), 4,19 - 3,9(м, 1H), 3,52 - 3,2(м, 1,5H), 3,25 - 3,15(м, 0,5H), 3,1 - 2,8(м, 1H), 2,46 - 2,33(м, 3H)

ПРИМЕР 57

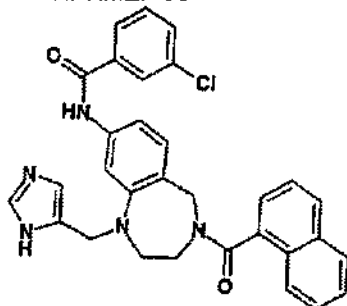


N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]-4-метилбензамид, дигидрохлорид

Пример 57 получали из п-толуоилхлорида и Примера 26, как описано для Примера 56 MS (M + H)⁺ 586

¹H-ЯМР (270МГц, CD₃OD) δ 8,8(д,1H, J = 20Гц), 8,15 - 7,72(м,5H), 7,7 - 7,2(м,9H), 6,77(д,0,5H, J = 7Гц), 5,92(д,0,5H, J = 7Гц), 4,98(с,1H), 4,7 - 4,19(м,3H), 4,12 - 3,9(м,1H), 3,52 - 3,2(м,1,5H), 3,25 - 3,15(м,0,5H), 3,1 - 2,8(м,1H), 2,46 - 2,33(м,3H)

ПРИМЕР 58

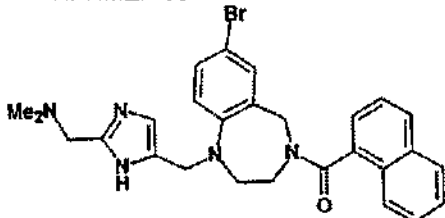


3-Хлор-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]бензамид, дигидрохлорид

Пример 58 получали из 3-хлорбензоилхлорида и Примера 26, как описано для Примера 56 MS (M + H)⁺ 536

¹H-ЯМР (270МГц, CD₃OD) δ 8,87(д,1H, J = 20Гц), 8,05 - 7,82(м,4H), 7,75 - 7,2(м,10H), 6,8(д,0,5H, J = 8Гц), 5,9(д,0,5H, J = 8Гц), 4,96(с,1H), 4,65 - 3,9(м,4H), 3,4 - 3,3(м,2H), 3,05 - 2,9(м,1H)

ПРИМЕР 59

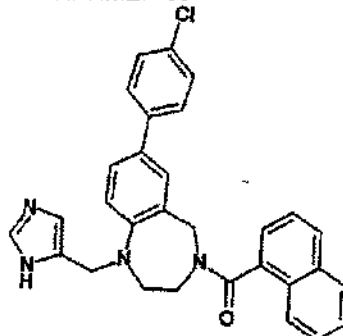


7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[2-[(диметиламино)метил]-1Н-имидазол-4-ил]метил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Перемешиваемую суспензию Примера 11 (100мг, 0,22ммоль), параформальдегида (10мг, 0,33ммоль) и диметиламина (40% в воде, 0,041мл) в уксусной кислоте нагревали при 90°C в течение 18 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (30% MeOH, 69% этилацетат и 1% NH₄OH) с получением твердого вещества, которое растворяли в метаноле. Добавляли 1Н HCl в эфире и растворитель удаляли с получением Примера 59 в виде желтого твердого вещества (30мг, 23%) MS (M + H)⁺ 518

ПРИМЕР 60

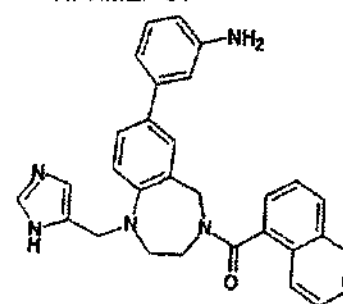


7-(4-Хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Раствор Соединения А Примера 37 (0,142г, 0,2ммоль) в ДМФ (5мл) и ТГФ (10мл) дегазировали в течение 5 минут аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,10г, 0,08ммоль) и раствор дегазировали в течение 20 минут аргоном. Добавляли карбонат натрия (0,11г, 0,8ммоль) в дегазированной H₂O (2мл) и затем 4-хлорбензолбороновую кислоту (0,17г, 1,1ммоль). Полученный раствор нагревали до 110°C в течение 14 часов. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в CH₂Cl₂ (15мл) и раствор обрабатывали HSiMe₃ (3экв) и ТФУ (10экв). Растворитель выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ и превращали в соль HCl, как описано для Примера 48, с получением Примера 60 (40мг, 40%) в виде серого твердого вещества MS (M + H)⁺ 493

¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 2,95(шир м,1H), 3,30(м,1H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д,1H), 4,60(м,1H), 4,65(м,1H), 5,05(с,1H), 6,05(д,1H), 7,00(д,1H), 7,15 - 8,10(м,13H), 8,85(с,1H), 8,95(с,1H)

ПРИМЕР 61



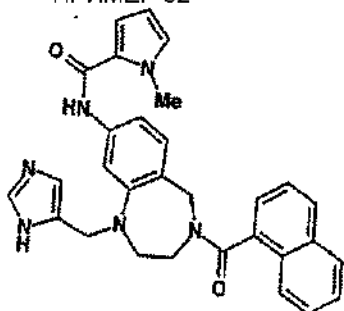
7-(3-Аминофенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Соединение 61 получали в виде серого твердого вещества с выходом 45% из Соединения А Примера 37 и 3-аминобензолбороновой кислоты (0,17г, 1,1ммоль), как описано для Примера 60 MS (M + H)⁺ 474

¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 2,95(шир м,1H),

3,30(м,1H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д,1H), 4,60(м,1H), 5,05(с,1H), 6,05(д,1H), 7,00(д,1H), 7,15 - 8,10(м,13H), 8,85 (с,1H), 8,95(с,1H)

ПРИМЕР 62

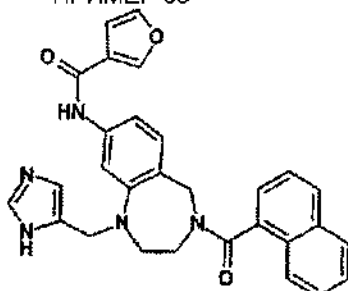


1-Метил-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-1H-пиррол-2-карбоксамид, тригидрохлорид

Пример 26 (0,050г, 0,12ммоль) добавляли к раствору EDC (0,071г, 0,37ммоль), HOAt (0,051г, 0,37ммоль) и 1-метил-2-пирролкарбоновой кислоты (0,046г, 0,37ммоль) в ДМФ (1мл). После перемешивания в течение 16 часов смесь разбавляли CHCl_3 (10мл) и NaHCO_3 (3мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали CHCl_3 (2 x 20мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке силикагеля с элюцией CHCl_3 и затем $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (19/1). Продукт обрабатывали смесью HCl /эфир с получением желтого твердого вещества, которое растирали с эфиром несколько раз и сушили под вакуумом с получением Примера 62 (0,007г, 11%) в виде светлокорицевого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 505

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,88(д,1H, J = 21Гц), 8,07 - 7,9(м,2,5H), 7,72 - 7,4(м,5H), 7,3(д,0,5H, J = 8Гц), 7,23(д,0,5H, J = 8Гц), 7,16(д,0,5H, J = 8Гц), 7,0(м,0,5H), 6,95 - 6,85(м,1H), 6,7(д,0,5H, J = 8Гц), 6,15 - 6,1(м,1H), 5,92(д,0,5H, J = 8Гц), 5 - 4,9(м,2H), 4,65 - 4,15(м,4H), 3,98 - 3,9(д,3H, J = 10), 3,43 - 3,3(м,2,5H), 3,05 - 2,87(м,1H)

ПРИМЕР 63



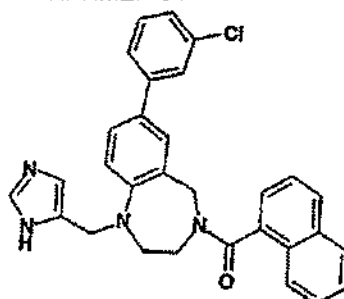
N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-3-фуранкарбоксамид, дигидрохлорид

Пример 63 получали в виде желтого твердого вещества из Примера 26 и 3-фуранкарбоновой кислоты, как описано для Примера 62. MS (M + H)⁺ 492

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,88(д,1H, J =

20Гц), 8,25(д,1H, J = 16Гц), 8,13 - 7,38(м,9H), 7,38(д,0,5H, J = 6Гц), 7,25(0,5H, J = 6Гц), 7,19(д,0,5H, J = 8Гц), 6,95 (д,0,5H, J = 17Гц), 6,72 - 6,68(м,1H), 5,93(д,0,5H, J = 8Гц), 5,0 - 4,9(м,2H), 4,66 - 3,91(м,3,5H), 3,4 - 3,3(м,2H), 3,05 - 2,89(м,1H)

ПРИМЕР 64

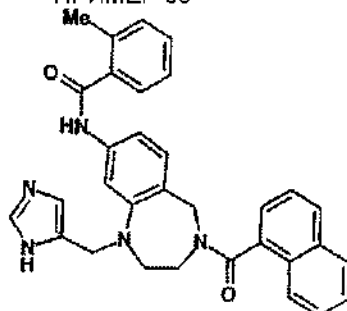


7-(3-Хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Соединение 64 получали в виде серого твердого вещества с выходом 55% из Соединения А Примера 37 и 3-хлорбензол-бороновой кислоты (0,17г, 1,1ммоль), как описано для Примера 60. MS (M + H)⁺ 493

¹H-ЯМР (CD_3OD , 300МГц) δ 2,95(шир м,1H), 3,30(м,1H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д,1H), 4,60(м,1H), 4,65(м,1H), 5,05(с,1H), 6,05(д,1H), 7,00(д,1H), 7,15 - 8,10(м,13H), 8,85(с,1H), 8,95(с,1H)

ПРИМЕР 65

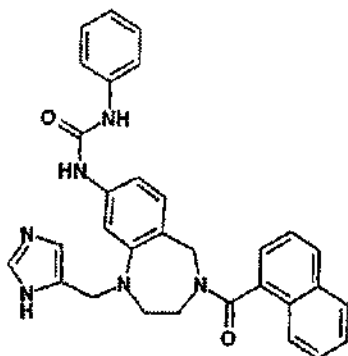


2-Метил-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]бензамид, дигидрохлорид

Пример 65 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 23% из ортолуоилхлорида и Примера 26, как описано для Примера 56. MS (M + H)⁺ 516

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,8(д,1H, J = 20Гц), 8,05 - 7,2(м,13,5H), 7,1(д,0,5H, J = 6Гц), 6,7(д,0,5H, J = 8Гц), 5,95(д,0,5H, J = 8Гц), 5,1 - 4,9(м,2H), 4,7 - 3,9(м,3H), 3,45 - 3,3(м,2H), 3,8 - 2,9(м,1H), 2,5 - 2,4(д,3H, J = 15Гц)

ПРИМЕР 66

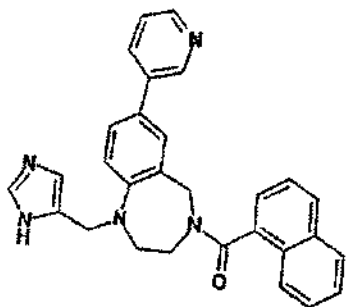


N-Фенил-N'-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]мочевина, дигидрохлорид

Фенилизоцианат (0,016мл, 0,15ммоль) добавляли к раствору Примера 26 (0,050г, 0,12ммоль) и триэтиламина (0,020мл, 0,15ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл). После перемешивания в течение 18 часов реакцию разбавляли CHCl_3 (10мл) и NaHCO_3 (3мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали CHCl_3 (2 x 20мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с элюцией (19/1) $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. Соответствующие фракции концентрировали и остаток растворяли в смеси HCl /эфир. Твердое вещество растирали с эфиром несколько раз и сушили под вакуумом с получением Примера 66 (0,018г, 25%) в виде светложелтого твердого вещества. MS ($M + H$)⁺ 517.

¹H-ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,83(д, 1H, J = 19Гц), 8,07 - 7,89(м, 2H), 7,68 - 7,2(м, 11,5H), 7,07 - 6,98(м, 1H), 6,85(д, 0,5H, J = 6Гц), 6,4(д, 0,5H, J = 8Гц), 5,89(д, 0,5H, J = 8Гц), 5,1 - 4,9(м, 1H), 4,69 - 3,9(м, 4H), 3,45 - 3,3(м, 2H), 3,05 - 2,88(м, 1H).

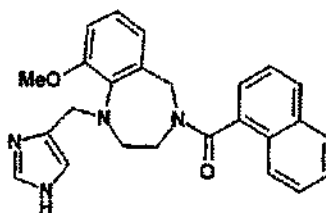
ПРИМЕР 67



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-(3-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Соединение 67 получали в виде желтого твердого вещества с выходом 8% из Соединения А Примера 37 и 3-(трибутилстан-нил)пиридина, как описано для Соединения В Примера 37. MS ($M + H$)⁺ 480.

ПРИМЕР 68

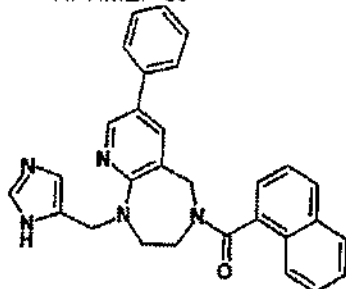


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-9-метокси-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-дизаепин, дигидрохлорид

Пример 68 получали в виде светложелтого твердого вещества из 8-метоксиизаптового ангидрида и гидрохлорида этилового эфира пипидина, как описано в следующей многостадийной последовательности. Соединение А Примера 1, Восстановление выполняли с нагреванием с обратным холодильником раствора диона с 5экв смеси боран-ТГФ в ТГФ в течение 20 часов, охлаждение до 0°C, подкисление 3н HCl , нагревание при 100°C в течение 30 минут, нейтрализация 5н NaOH с последующей экстракцией метилхлоридом, Соединение С Примера 2, Соединение D Примера 1. MS ($M + H$)⁺ 413.

ИК (KBr) - 2926, 2837, 1732, 1630, 1580, 1474, 1252, 1078, 804, 781 cm^{-1} .

ПРИМЕР 69



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин, тригидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-7-бром-1Н-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин-5-он

К раствору Соединения А Примера 23 (100мг, 0,61ммоль) в уксусной кислоте (10мл) добавляли бром (32мл, 61ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего второй эквивалент брома (32мл) добавляли для доведения реакции до завершения. Еще после 30 минут реакцию разбавляли 30мл H_2O и нейтрализовали до pH 7 5н NaOH . Смесь экстрагировали Et_2O (50мл), затем CH_2Cl_2 (2 x 100мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование давало Соединение А в виде твердого вещества (116мг, 79%). MS ($M + \text{CH}_3\text{CN}$)⁺ 283.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-7-фенил-1Н-пиридо[2,3-е]-1,4-дизаепин-5-он

Раствор Соединения А (27мг, 0,11ммоль), PhB(OH)_2 (34мг, 0,28ммоль) и K_3PO_4 (59мг, 0,28ммоль) в безводном ДМФ (0,6мл) и безводном ТГФ (0,6мл) дегазировали барботированием током N_2 в течение 1 часа. К этому раствору добавляли перекристаллизованный $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и раствор нагревали до 65°C в течение 30 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли CH_2Cl_2 (6мл). Смесь экстрагировали 10% LiCl и

водный слой обратно экстрагировали 1 раз CH_2Cl_2 (6мл). Органические слои объединяли и промывали 1н HCl . Органический слой отделяли и водный слой подщелачивали 5н NaOH и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 10мл). Эти органические слои промывали еще один раз 10% LiCl , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением Соединения В в виде белого твердого вещества (18мг, 70%) $\text{MS (M + H + CH}_3\text{CN)}^+$ 281

С 2,3,4,5-Тетрагидро-7-фенил-1Н-пиридо[2,3-е]-1,4-дiazепин

Соединение С получали, как описано для Соединения В Примера 23, с нагреванием с обратным холодильником в течение 60 часов. Неочищенный материал хроматографировали (флэш-силикагель, 230 - 400меш, 5 - 10% MeOH/CHCl_3) с получением Соединения С в виде белого твердого вещества (34%) $\text{MS (M + H + CH}_3\text{CN)}^+$ 267

Д 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-7-фенил-1Н-пиридо[2,3-е]-1,4-дiazепин, тригидрохлорид

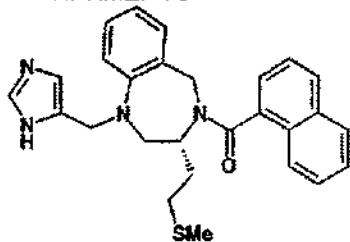
Пример 69 получали в виде пушистого белого твердого вещества с общим выходом 36% из Соединения С, как описано для Соединения С Примера 23 и Соединения Д Примера 23, с 6 аликватами альдегида и гидрида в целом, необходимыми для полного завершения реакции MS (M + H)^+ 460

Анал. рассчит. для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 3\text{HCl}$

Рассчитано С 61,22, Н 4,96, N 12,31

Найдено С 61,50, Н 5,21, N 12,29

ПРИМЕР 70



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-[2-(метилтио)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодiazепин, гидрохлорид

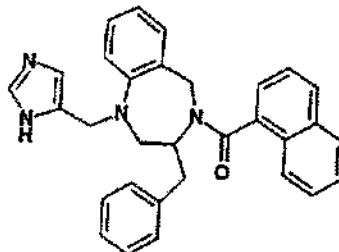
Пример 70 получали в виде желтого твердого вещества из изатового ангидрида и гидрохлорида L-метионин-О-метилового эфира, как описано в следующей последовательности. Соединение А Примера 1, с нагреванием с обратным холодильником в течение 18 часов, выпариванием растворителя и распределением между 1н хлористоводородной кислотой и дихлорметаном, Пример 17, за исключением того, что свободное основание использовали далее, Соединение С Примера 2, с флэш-хроматографией на диоксиде кремния с элюцией смесью этилацетат гексан (1/2), Соединение Д Примера 1. Тпл 145 - 150°C MS (M + H)^+ 456

Анал. рассчит. для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS} \cdot 1,6\text{H}_2\text{O} \cdot 1,3\text{HCl}$

Рассчитано С 60,86, Н 6,15, N 10,51, S 8,65, Cl 6,02

Найдено С 60,96, Н 5,67, N 10,14, S 8,39, Cl 5,68

ПРИМЕР 71



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодiazепин, гидрохлорид

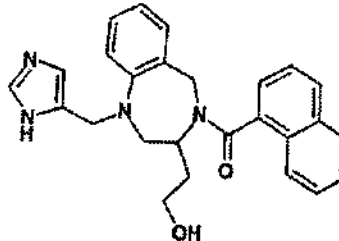
Пример 71 получали в виде желтого твердого вещества из изатового ангидрида и гидрохлорида D,L-фенилаланин-О-метилового эфира, как описано для Примера 70, тпл 78 - 80°C MS (M + H)^+ 473

Анал. рассчит. для $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,6\text{H}_2\text{O} \cdot 1,8\text{HCl}$

Рассчитано С 65,66, Н 5,87, N 9,88, Cl 11,25

Найдено С 65,85, Н 5,68, N 9,64, Cl 11,55

ПРИМЕР 72



2,3,4,5-Тетрагидро-3-(2-гидроксиэтил)-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодiazепин, трифторацетат

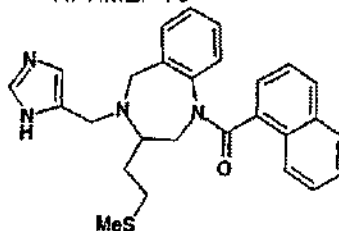
Пример 72 получали в виде белого твердого вещества из изатового ангидрида и гидрохлорида D,L-аспартат-О-диметилового эфира, как описано для Примера 70, за исключением того, что в стадии восстановления использовали 5 эквивалентов литийалюминийхлорида и конечный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Тпл 155 - 160°C MS (M + H)^+ 427

Анал. рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O} \cdot 1,3\text{TFU}$

Рассчитано С 57,95, Н 4,98, N 9,45, Cl 11,25

Найдено С 58,09, Н 4,71, N 9,32, Cl 11,55

ПРИМЕР 73



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-[2-(метилтио)этил]-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодiazепин, трифторацетат

Пример 73 получали из 2,3,4,5-тетрагидро-3-[2-(метилтио)этил]-1Н-1,4-бензодiazепина (полученного из гидрохлорида D,L-метионин-О-метилового эфира, как описано в Примере 70) следующей процедурой. Соединение А Примера 4, Соединение С Примера 2, используемое далее без очистки, Соединение С Примера 4, Соединение Д Примера 1, с очисткой препаративной

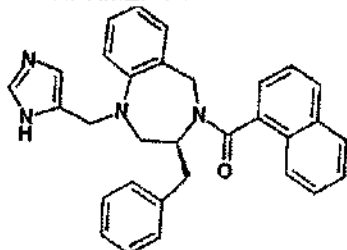
ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ)
Т пл 130 - 135°C MS (M + H)⁺ 456

Анал рассчит для C₂₇H₂₈N₄O 1,5H₂O 1,3ТФУ

Рассчитано С 56,27, Н 5,15, N 8,87, S 5,07, F 11,73

Найдено С 56,24, Н 4,84, N 8,74, S 5,10, F 12,05

ПРИМЕР 74



(S)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

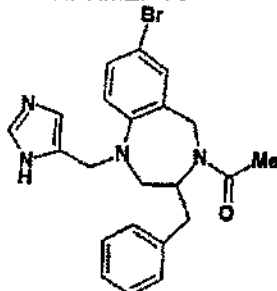
Пример 74 получали в виде белого твердого вещества из изатового ангидрида и гидрохлорида L-фенилаланин-О-метилового эфира, как описано для Примера 70, с конечной очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) Т пл 152 - 154°C MS (M + H)⁺ 473

Анал рассчит для C₃₁H₂₈N₄O 1,0H₂O 1,2ТФУ

Рассчитано С 63,94, Н 5,01, N 8,93, Cl 10,90

Найдено С 64,12, Н 4,87, N 8,73, Cl 11,01

ПРИМЕР 75



4-Ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Смесь бромизатового ангидрида (2,93г, 12,1ммоль), гидрохлорида D,L-фенилаланин-О-метилового эфира (2,62г, 12,1ммоль), диметиламинопиридина - (100мг, каталитическое количество) и пиридина (50мл) нагревали с обратным холодильником (температура бани -140°C) в атмосфере аргона в течение 48 часов. Раствор концентрировали в вакууме до полутвердого вещества и остаток суспендировали в 1N HCl (200мл) и дихлорметане (200мл). Полученный осадок фильтровали и промывали дихлорметаном (50мл) и сушили в вакууме при 50°C в течение 18 часов с получением Соединения А (1,1г, 26%) в виде серого твердого вещества.

В 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения А (500мг, 1,45ммоль) в диметиловом эфире этиленпикола (безводный,

50мл) в атмосфере аргона при 0°C медленно добавляли раствор BH₃·THF (20мл, 1М раствор в ТГФ). Раствору давали нагреться до комнатной температуры, нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов, охлаждали до 0°C, гасили метанолом (5мл) и концентрировали в вакууме до масла. Масло обрабатывали 6М HCl (100мл) на паровой бане в течение 2 часов с частичным растворением в течение этого периода времени. Смесь охлаждали до 0°C и pH доводили до 10 твердым NaOH. Полученную смесь распределяли в этилацетате (200мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением Соединения В в виде коричневого твердого вещества (300мг, 0,94ммоль, 65%).

С 4-Ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Смесь Соединения В (200мг, 0,63ммоль), дихлорметана (5мл) и водного раствора гидроксида натрия (1мл, 1N) объединяли и охлаждали до 0°C. К смеси добавляли ацетилхлорид (66мл, 0,94ммоль) и после перемешивания в течение 2 часов при 0°C добавляли водный гидроксид натрия (20мл, 1N) и дихлорметан (50мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (50мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали до неочищенного масла (230мг, 100%).

Д 4-Ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

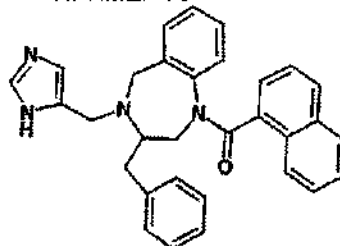
Пример 75 получали в виде белого твердого вещества из Соединения С, как описано для Соединения D Примера 1, с очисткой конечного продукта препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) Т пл 112°C MS (M + H)⁺ 440

Анал рассчит для C₂₂H₂₃N₄OBr 0,5H₂O 1,3ТФУ

Рассчитано С 49,53, Н 4,27, N 9,39, F 12,42

Найдено С 49,44, Н 4,07, N 9,34, F 12,32

ПРИМЕР 76



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1-(1-нафталинилкарбонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, 1,5 гидрохлорид

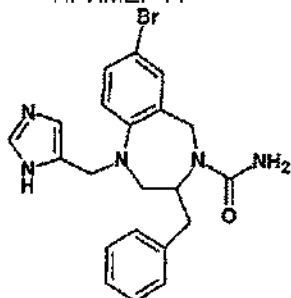
Пример 76 получали в виде белого твердого вещества из 2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано в Примере 71) следующей процедурой. Соединение А Примера 4, Соединение С Примера 2, с каталитическим количеством пиридина и очисткой на диоксиде кремния с элюцией смесью гексан этилацетат (4:1), Соединение С Примера 4, Соединение D Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1%

ТФУ) Т пл 117 - 120°C MS (M + H)⁺ 473Анал рассчит для C₃₁H₂₈OBr 0,8H₂O 1,52ТФУ

Рассчитано С 61,92, Н 4,75, N 8,48, F 13,12

Найдено С 62,31, Н 4,40, N 8,09, F 12,76

ПРИМЕР 77



7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, трифторацетат

А 7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид

Смесь Соединения В Примера 75 (200мг, 0,63ммоль), ТГФ (20мл) и триметилсилилизоцианата (0,13мл, 0,95ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 18 часов. К раствору добавляли воду (5мл) и затем водную хлористоводородную кислоту (20мл, 1н). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 100мл), органические экстракты объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением Соединения А в виде желтого твердого вещества (200мг, 88%).

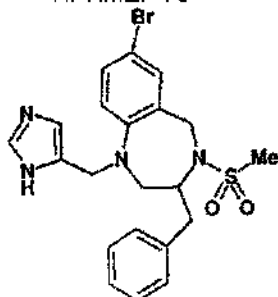
В 7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, трифторацетат

Пример 77 получали в виде белого твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Т пл 162 - 165°C MS (M + H)⁺ 440

Анал рассчит для C₂₁H₂₂N₅OBr 0,3H₂O 1,2ТФУ
Рассчитано С 48,24, Н 4,12, N 12,02, Br 13,72, F 11,74

Найдено С 48,23, Н 3,91, N 11,95, Br 13,63, F 11,39

ПРИМЕР 78



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Смесь Соединения В Примера 75 (1,0г, 3,15ммоль), ТГФ (20мл), DIEA (0,6мл, 6,3ммоль) и метансульфонилхлорида (0,5мл, 6,3ммоль) пере-

мешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь распределяли в водной хлористоводородной кислоте (100мл, 1н) и этилацетате (100мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 100мл) и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом с получением масла. Масло флеш-хроматографировали (50г диоксида кремния с элюцией смесью гексан-этилацетат (3/1) с получением Соединения А в виде прозрачного масла (330мг, 27%).

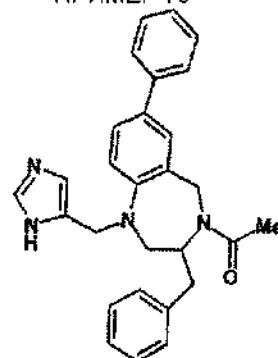
В 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

К перемешиваемому раствору Соединения А (330мг, 0,84ммоль), формилимидазола (120мг, 1,26ммоль), дихлорэтана (10мл) и уксусной кислоты (2мл) при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (267мг, 1,26ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом (20мл) и гидроксидом аммония (2мл, конц) и перемешивали еще в течение 18 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 25мл) и объединенные органические экстракты промывали водным раствором бикарбоната натрия (25мл, насыщенный раствор) и хлоридом аммония (25мл, насыщенный раствор), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме до получения твердого вещества. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением соли ТФУ Примера 78 в виде белого твердого вещества (330мг, 83%), т пл 118 - 120°C. Этот материал растворяли в метаноле (3мл) и добавляли 1М HCl (3мл). Раствор выпаривали и остаток растирали с метилпенхлоридом с получением Примера 78 в виде белого твердого вещества, т пл 178 - 180°C MS (M + H)⁺ 476

Анал рассчит для C₂₁H₂₃N₄O₂SBr 0,25H₂O 1,2HCl
Рассчитано С 48,17, Н 4,75, N 10,70, S 8,12, Cl 8,12, Br 15,26

Найдено С 48,53, Н 4,60, N 10,25, S 6,95, Cl 8,27, Br 14,93

ПРИМЕР 79



4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

А 4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения С Примера 75 (500мг, 1,39ммоль) в толуоле (20мл) и NaHCO₃ (5мл, насыщенный раствор) в атмосфере аргона добавля-

ли раствор фенилбороновой кислоты (340мг, 2,8ммоль, в 2мл этанола) К этой смеси добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (42мг, 0,07ммоль) и нагревали ее с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 3 часов Смесь выпаривали в солевой раствор, экстрагировали этилацетатом (2 x 100мл), органические слои объединяли и сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного красного масла, которое очищали флэш-хроматографией (50г диоксида кремния, с элюцией смесью гексан этилацетат 1:1 с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (290мг, 59%)

В 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

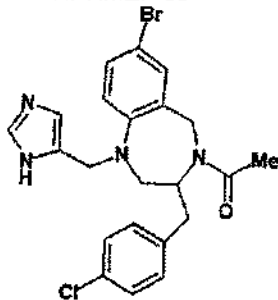
Пример 79 получали в виде белого твердого вещества с выходом 79% из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) Т пл 120 - 123°C MS (M + H)⁺ 437

Анал. рассчит для $C_{28}H_{28}N_4O \cdot 1,3H_2O \cdot 1,05TFO$

Рассчитано C 62,36, H 5,50, N 9,66, F 10,32

Найдено C 62,42, H 5,17, N 9,61, F 10,24

ПРИМЕР 80



4-Ацетил-7-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А D,L-N-(2-Амино-5-бромбензоил)-4-хлорфенилаланин

D,L-хлорфенилаланин (полученный из N-Вос-D,L-4-хлорфенилаланина и 4н HCl в диоксане с диметилсульфидом) и 6-бромизатовый ангидрид (1,0г, 4,15ммоль) объединяли в пиридине (50мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов Смесь охлаждали, концентрировали и остаток распределяли между водой (200мл) и этилацетатом (200мл) Органический слой промывали водой (5 x 100мл), соевым раствором (50мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением Соединения А в виде желтоватого стекловидного продукта (450мг, 27%), MS (M + H)⁺ 398

В 7-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Соединение А (450мг, 1,13ммоль), EDC (737мг, 3,85ммоль) и HOBT (519мг, 3,85ммоль) растворяли в ДМФ (10мл) и добавляли DIEA (0,52мл, 2,96ммоль) в виде одной порции Смесь перемешивали в течение 16 часов, выливали в воду (100мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл) Объединенные этилацетатные слои промывали водой (3 x 100мл), соевым раствором (100мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением Соединения В в виде коричне-

вого стекловидного вещества (200мг, 46%), MS (M + H)⁺ 380

С 7-Бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин

Соединение В (200мг, 0,53ммоль) растворяли в ТГФ (10мл) и добавляли боран (1М в ТГФ, 4мл, 4ммоль) Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры Добавляли метанол (5мл) и раствор концентрировали К концентрату добавляли 5н HCl и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов Смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали до pH 6 50% NaOH и экстрагировали метилхлоридом (3 x 50мл) Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением Соединения С в виде слегка желтого стекловидного вещества (60мг, 32%), MS (M + H)⁺ 352

Д 4-Ацетил-7-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин

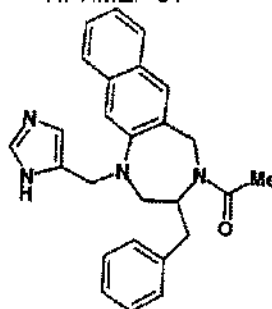
Соединение D (60мг, 0,17ммоль) растворяли в ТГФ (5мл) и добавляли DIEA (30мкл, 0,17ммоль) и затем ацетилхлорид (12мкл, 0,17 ммоль) Раствор перемешивали в течение 30 минут, концентрировали, повторно растворяли в этилацетате (50мл) и промывали водой (3 x 20мл) Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением Соединения D в виде светлокорицевого стекловидного вещества

Е 4-Ацетил-7-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример Е получали из Соединения D в виде белого твердого вещества с выходом 13%, как описано для Соединения D Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка 30 x 250мм YMC S5 ODS, растворитель А 0,1% ТФУ в 90% воды, 10% метанол, растворитель В 0,1% ТФУ в 10% воды, 90% метанол, 20 - 100% В на протяжении 60 минут, скорость тока 25мл/мин) и превращением в соль HCl путем добавления 1н HCl к раствору в метаноле соли ТФУ и лиофилизации MS (M + H)⁺ 475

¹H-ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ 8,85(1H,c), 7,49 - 7,15(7H,m), 6,81(1H,m), 4,60(2H,m), 4,49 - 4,35(2H,m), 3,63(1H,m), 2,84 - 2,63(2H,m), 2,07(2H,m), 1,94(3H,m)

ПРИМЕР 81



4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1Н-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин-2,5-дион

Раствор 2,3-нафтил-аналога изотопного ангид-

рида (полученного из 3-амино-2-нафтойной кислоты, 2,3 эквивалентов трифосгена и триэтиламина в ацетонитриле), D,L-фенилаланина (0,77г, 4,7ммоль) и гидрохлорида пиридина (540мг, 4,7ммоль) в пиридине (60мл) нагревали с обратным холодильником в течение 20 часов в атмосфере азота с последующим концентрированием до масла. Добавляли воду (100мл) и раствор растирали с получением коричневого твердого вещества. Этот материал фильтровали и сушили под высоким вакуумом с получением 1,3г (87%) Соединения А в виде коричневого твердого вещества MS (M + H)⁺ 317

В 4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин, моногидрохлорид

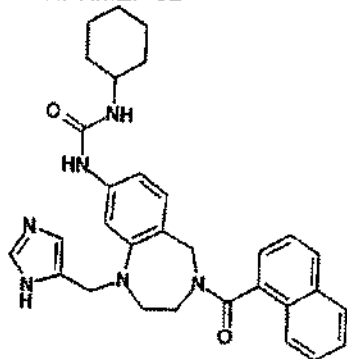
Пример 81 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения А следующей процедурой. Соединение С Примера 80, Соединение D Примера 80, с перемешиванием в течение 1 часа и очисткой флэш-хроматографией на диоксиде кремния с элюцией смесью этилацетат гексан (1:5 - 1:1), Соединение Е Примера 80 MS (M + H)⁺ 411

Анал. рассчит. для C₂₆H₂₆N₄O 1,19H₂O 1,5HCl

Рассчитано C 64,44, H 6,17, N 11,02, Cl 10,71

Найдено C 64,04, H 6,38, N 11,40, Cl 10,90

ПРИМЕР 82

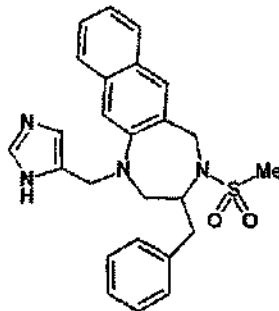


N-Циклогексил-N'-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]мочевина, дигидрохлорид

Пример 82 получали из циклогексизоцианата, как описано для Примера 66, причем колоночную хроматографию выполняли со смесью CHCl₃/CH₃OH (19/1, затем 9/1) MS (M + H)⁺ 523

¹H-ЯМР (270МГц, CD₃OD) δ 8,83(д, 1H, J = 19Гц), 8,0 - 7,89(м, 2,5H), 7,63 - 7,3(м, 6,5H), 7,23(д, 0,5H, J = 7Гц), 6,8(д, 0,5H, J = 8Гц), 6,31(д, 0,5H, J = 7Гц), 5,83(д, 0,5H, J = 8Гц), 4,8(с, 1H), 4,6 - 3,8(м, 4H), 3,6 - 3,5(м, 1H), 3,45 - 3,3(м, 2H), 3,0 - 2,8(м, 1H), 1,9 - 1,58(м, 5H), 1,48 - 1,13(м, 5H)

ПРИМЕР 83

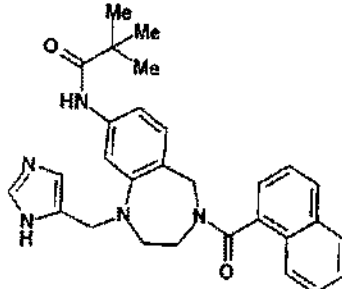


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепин, моногидрохлорид

Пример 83 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из 2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-нафто[2,3-е]-1,4-дизаепина (полученного, как описано в Примере 81), как описано в Примере 78 MS (M + H)⁺ 447

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,72(1H, м), 7,7 - 7,1(12H, м), 5,01(1H, м), 4,43(1H, с), 4,41(1H, с), 3,62(1H, м), 3,15(1H, м), 2,95(1H, м), 2,72(1H, м), 2,3(3H, с)

ПРИМЕР 84

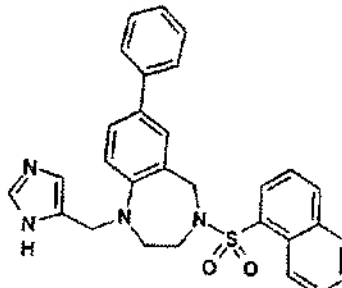


2,2-Диметил-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]пропанамид, дигидрохлорид

Пример 84 получали из Примера 26 и пивалоилхлорида, как описано для Примера 27 MS (M + H)⁺ 482

¹H-ЯМР (270МГц, CD₃OD) δ 8,88(д, 1H, J = 20Гц), 8,05 - 7,89(м, 2H), 7,8 - 7,4(м, 6,5H), 7,35(д, 0,5H, J = 7Гц), 7,22(д, 0,5H, J = 7Гц), 7,1(д, 0,5H, J = 8Гц), 6,6(д, 0,5H, J = 8Гц), 5,9(д, 0,5H, J = 8Гц), 4,6(с, 1H), 4,5(м, 2H), 4,22 - 3,9(м, 2H), 3,4 - 3,3(м, 2H), 3,05 - 2,85(кв, 1H), 1,3(д, 9H, J = 16Гц)

ПРИМЕР 85



2,3,4,5-Тетрагидро-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилсульфонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилсульфонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения В Примера 12 (500мг,

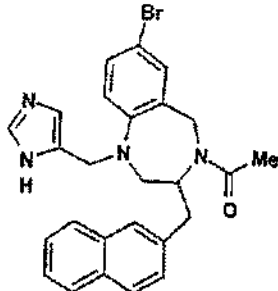
2,2ммоль) в дихлорметане (20мл) добавляли 1-нафтилсульфонилхлорид (500мг, 2,2ммоль) и триэтиламин (0,31мл, 2,2ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа и концентрировали. Остаток распределяли между водным бикарбонатом натрия (30мл) и этилацетатом (40мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 30мл), водой (1 x 30мл), 1М водным кислым сульфатом калия (3 x 30мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 800мг (88%) Соединения А в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 415,2

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилсульфонил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 85 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 83% из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1. MS (M + H)⁺ 415

¹H-NMP (CD_3OD , 270МГц) δ 8,83(1H,с), 8,5(1H,м), 8,24 (1H,д, J = 8Гц), 8,11(1H, J = 8Гц), 7,94(1H,м), 7,61 - 7,25(9H,м), 7,02(1H,д, J = 8Гц), 4,61(2H,с), 4,41(2H,с), 3,52(2H,м), 3,09(2H,м)

ПРИМЕР 86

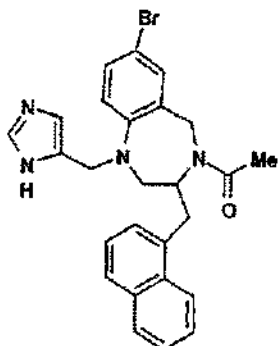


4-Ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-3-(2-нафталинилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 86 получали в виде белого твердого вещества из D,L-2-нафтилаланина, как описано для Примера 80. MS (M + H)⁺ 475

¹H-ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ 8,81(1H,с), 7,84(4H,м), 7,70(1H,м), 7,50 - 7,25(5H,м), 6,87(1H,м), 4,73 - 4,54(3H,м), 4,43(1H,м), 3,73(1H,м), 3,23(1H,м), 3,05(1H,м), 2,93(1H,м), 2,13(1H,м), 2,05(3H,с)

ПРИМЕР 87



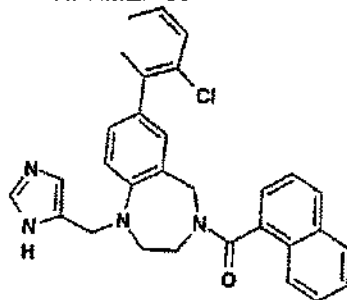
4-Ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-3-(1-нафталинилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 87 получали в виде белого твердого вещества из D,L-1-нафтилаланина, как описано для Примера 80. MS (M + H)⁺ 475

¹H-ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ 8,53(1H,с),

7,87(1H,м), 7,74(1H,м), 7,55 - 7,23(8H,м), 6,74(1H,м), 4,57 - 4,43(2H,м), 4,15(1H,м), 3,90(1H,м), 3,83(1H,м), 3,48(2H,м), 3,12(1H,м), 3,00(1H,м), 2,06(2H,м), 2,01(3H,с)

ПРИМЕР 88



7-(2-Хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 2-Хлорбензолбороновая кислота

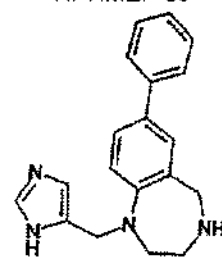
Боран-ТГФ (100мл, 100ммоль) медленно добавляли к смеси 2-бромхлорбензола (5,4мл, 46ммоль) и магния (лента, 1,12г, 46ммоль). Колбу помещали в водяную баню и обрабатывали ультразвуком в течение ночи. Медленно добавляли воду (30мл) для разрушения избыточного борана. Водный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и остаток нейтрализовали водной HCl. Водный раствор экстрагировали эфиром (2 x 50мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением Соединения А (6,24г, 86%)

В 7-(2-Хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 88 получали в виде серого твердого вещества с выходом 55% из Соединения А и Соединения А Примера 37, как описано для Примера 60. MS (M + H)⁺ 493

¹H-ЯМР (CD_3OD , 300МГц) δ 2,95 (шир,м1H), 3,30(м,1H), 4,00(шир с,1H), 4,20(шир с,1H), 4,40(шир д,1H), 4,60(м,1H), 4,65(м,1H), 5,05(с,1H), 6,05(д,1H), 7,00(д,1H), 7,15 - 8,10(м, 13H), 8,85(с,1H), 8,95(с,1H)

ПРИМЕР 89



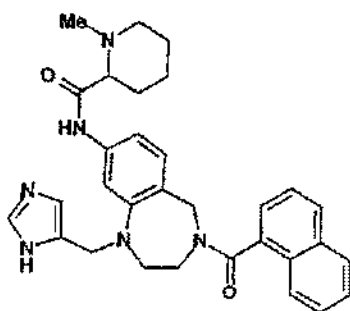
2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Раствор 2,3,4,5-тетрагидро-4-[(1,1-диметилокси)карбонил]-7-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина (полученного из Соединения В Примера 12, как описано для Соединения А Примера 4, 0,20г) и 4-формилимидазола (0,52г, 5,6ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) и уксусной кислоте (2мл) перемешивали в течение 40 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,9г, 6ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 часов

Добавляли бикарбонат натрия (нас., 5мл) и гидроксид аммония (конц., 5мл) и смесь перемешивали еще в течение 3 часов. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 50мл). Объединенные органические слои промывали 1н NaOH (2 x 10мл) и концентрированным NH_4OH (10мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Оставшееся твердое вещество перемешивали в MeOH (5мл) и водной HCl в диоксане (4М, 10мл) в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток растирали с CHCl_3 с получением твердого вещества (0,35г), которое очищали препаративной ВЭЖХ (градиент метанол/вода с 0,1% ТФУ) и превращали в соль HCl лиофилизацией из 1М HCl (5мл) с получением Примера 89 (0,12г, 57%) в виде твердого вещества нестандартного белого цвета. MS ($M + H$)⁺ 305.

¹H-ЯМР (CD_3OD) δ 3,26(м, 4H), 4,45(с, 2H), 4,62(с, 2H), 7,2 - 7,8(м, 10H), 8,95(с, 1H).

ПРИМЕР 90

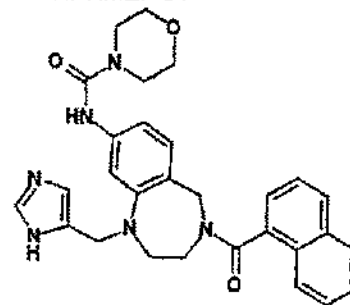


1-Метил-N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-2-пиперидинкарбоксамид, тригидрохлорид

Пример 90 получали в виде светложелтого твердого вещества из Примера 26 и N-метилпиперидиновой кислоты, как описано для Примера 62. MS ($M + H$)⁺ 523.

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,9(д, 1H, J = 22Гц), 8,08 - 7,88(м, 2,5H), 7,7 - 7,2(м, 6H), 6,8(д, 0,5H), 5,9(м, 0,5H), 5,0(м, 1,5H), 4,6(с, 1H), 4,5(м, 2H), 4,3 - 4,1(м, 1H), 4,05 - 3,9(м, 1H), 3,6 - 2,7(м, 8H), 2,3(т, 1H), 2,05 - 1,56(м, 3H), 1,5 - 0,8(м, 3H).

ПРИМЕР 91



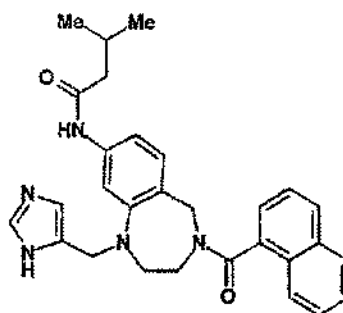
N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-4-морфолинкарбоксамид, дигидрохлорид

Пример 91 получали в виде светложелтого твердого вещества из Примера 26 и морфолин-N-карбонилхлорида, как описано для Примера 27. MS ($M + H$)⁺ 511.

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,88(кв, 1H), 8,1 -

7,88(м, 2,5H), 7,7 - 7,3(м, 6,5H), 7,2(т, 0,5H), 6,9(д, 0,5H), 6,5(д, 0,5H), 5,85(д, 0,5H), 5,08 - 4,9(м, 2H), 4,6 - 4,15(м, 4H), 3,7 - 3,65(м, 3H), 3,6 - 3,4(м, 4H), 3,4 - 3,28(м, 2H), 3,15 - 2,8(м, 1H).

ПРИМЕР 92

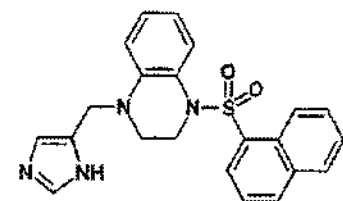


N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-3-метилбутанамид, дигидрохлорид

Пример 92 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 67% из Примера 26 и изобутирилхлорида, как описано для Примера 27, за исключением того, что реакционную смесь концентрировали после исчезновения исходного материала, остаток растирали с MeOH и 1н NaOH в течение 30 минут и после обработки продукт обрабатывали смесью HCl/эфир. MS ($M + H$)⁺ 482.

¹H-ЯМР (270МГц, CD_3OD) δ 8,88(д, 1H, J = 21Гц), 8,08 - 7,9(м, 2,5H), 7,7 - 7,19(м, 6,5H), 6,81(д, 0,5H), 5,9(д, 0,5H), 4,9(м, 1H), 4,6 - 3,9(м, 4H), 3,6 - 3,08(м, 2H), 3,0 - 2,76(м, 4H), 2,3(м, 1H), 2,05 - 1,5(м, 3H), 1,45 - 0,8(м, 3H).

ПРИМЕР 93



1,2,3,4-Тетрагидро-4-(1H-имидазол-4-илметил)-1-(нафталин-1-илсульфонил)хиноксалин, дигидрохлорид

А 1,2,3,4-Тетрагидро-1-(нафталин-1-илсульфонил)хиноксалин

К раствору Соединения А Примера 3 (270мг, 2ммоль) в дихлорметане (8мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (0,42мл, 3ммоль) и нафталинсульфонилхлорид (500мг, 2,2ммоль). После 18 часов смесь последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором (10мл каждого), сушили (MgSO_4) и концентрировали. К оставшемуся желтому твердому веществу добавляли дихлорметан (1мл) и Соединение А кристаллизовалось. Раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюцией 30% этилацетатом в гексане с получением дополнительного количества Соединения А, общий выход 560мг, 87%. MS ($M + H$)⁺ 325⁺.

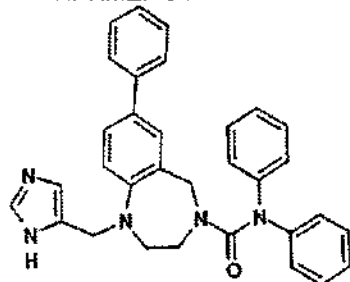
В 1,2,3,4-Тетрагидро-1-(нафталин-1-илсульфонил)хиноксалин, дигидрохлорид

Пример 93 получали в виде бледножелтого

твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1. Очистка флэш-хроматографией на колонке с силикагелем с элюцией смесью 9:1 CHCl_3 :MeOH давала твердое вещество, которое превращали в его соль HCl обработкой 1M HCl в эфире (95мг, 80%) MS (M + H)⁺ 405

¹H-ЯМР (свободное основание)(CDCl_3) δ 8,22(1H,д, J = 7,3Гц), 8,15(1H,д, J = 8Гц), 8,02(1H,д, J = 8Гц), 7,87(1H,д, J = 7,3Гц), 7,49(2H,т, J = 8Гц), 7,39((1H,с), 7,37(1H,с), 7,31 (1H,т, J = 7,3Гц), 7,26(1H,с), 7,02(1H,т, J = 7,3Гц), 6,65(1H,т, J = 7,3Гц), 6,54(1H,д, J = 8,0Гц), 6,0(1H,с), 4,0(2H,с), 3,83(2H,т, J = 5,3Гц), 2,85 3,83(2H,т, J = 5,3Гц)

ПРИМЕР 94



1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N,7-трифенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид

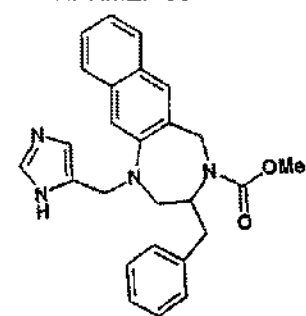
Пример 94 получали в виде слегка розового порошка из N,N-дифенилкарбамилхлорида, как описано для Примера 35, тпл >200°C MS (M + H)⁺ 500

Анал. рассчит для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ 0,4 H_2O 1,0HCl

Рассчитано C 70,75, H 5,71, N 12,89, Cl 6,53

Найдено C 70,89, H 5,53, N 12,77, Cl 6,65

ПРИМЕР 95

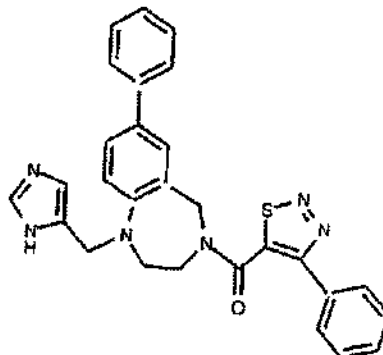


1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-нафто[2,3-е]-1,4-дизазепин-4-карбоновая кислота, метиловый эфир, моногидрохлорид

Пример 95 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из метилхлорформиата, как описано для Примера 83 MS (M + H)⁺ 427

¹H-ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ 8,72(1H,м), 7,7 - 7,1(12H,м), 5,01(1H,м), 4,43(1H,с), 4,41(1H,с), 3,62(1H,м), 3,15(1H,м), 2,95(1H,м), 2,72(1H,м), 2,6(3H,с)

ПРИМЕР 96



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(4-фенил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

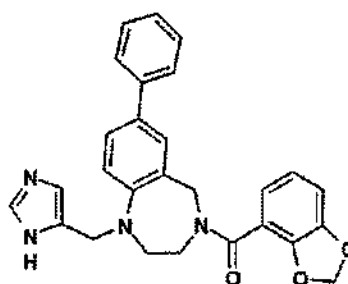
Пример 96 получали в виде белого лиофилизата с выходом 50% из 4-фенил-5-карбокси-1,2,3-тиадиазола, как описано для Примера 34, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) MS (M + H)⁺ 493

Анал. рассчит для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS}$ 0,11 H_2O 1,6ТФУ

Рассчитано C 55,35, H 3,84, N 12,41

Найдено C 55,28, H 3,71, N 12,37

ПРИМЕР 97

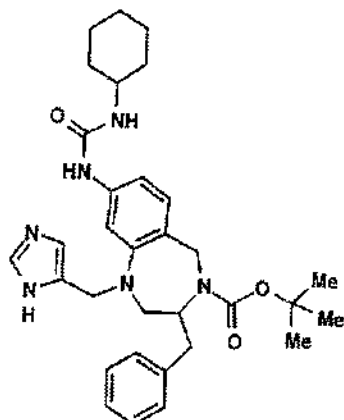


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(4-фенил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

Пример 97 получали в виде белого лиофилизата с выходом 6% из 2,3-метилендиоксибензойной кислоты, как описано для Примера 34, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) MS (M + H)⁺ 453

¹H-ЯМР (CD_3OD) 3,11(м,1H), 3,61(м,1H), 3,87 (шир м,2H), 4,61 - 4,64((м,2H), 5,81, 6,06(с,2H), 5,98(с,2H), 6,68 - 7,69(м,12H), 8,42(м,1H), 8,89(м,1H),

ПРИМЕР 98



8-[[[(Циклогексиламино)карбонил]амино]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметиэтиловый эфир
A, 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-8-нитро-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Соединение A получали из 7-нитроизатового ангидрида и фенилаланина, как описано для Соединения A Примера 1, за исключением того, что после нагревания с обратным холодильником в течение 1 дня смесь концентрировали. Добавляли диметилацетамид и смесь нагревали при 150°C в течение 4 часов, концентрировали и добавляли воду. Полученное оливково-зеленое твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе с получением Соединения A с выходом 80% MS (M + H)⁺ 312

B 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-8-нитро-1H-1,4-бензодиазепин

Боран в ТГФ (1M, 86мл) добавляли к Соединению A (7,5г, 24,01ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней, охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 3N HCl и нагревали паром в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением Соединения B (3,75г, 95%) в виде оливково-зеленого твердого вещества MS (M + H)⁺ 254. Фильтрат подщелачивали 5N NaOH (pH 8 - 9) и экстрагировали CHCl₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-8-амино-1H-1,4-бензодиазепина (1,1г, 21%)

C 8-Нитро-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметиэтиловый эфир

Вос-ангидрид (1,5г, 7ммоль) добавляли к раствору Соединения B (2,0г, 7ммоль) и триэтиламина (0,71г, 7ммоль) в ТГФ (30мл) в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 6 часов смесь экстрагировали CHCl₃ (3 x 70мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 x 50мл) и соевым раствором (1 x 50мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали со смесью гексан/CHCl₃ с получением Соединения C в виде оливково-зеленого твердого вещества (0,89г, 34%) MS (M - H) 382

D 8-Нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметиэтиловый эфир

Соединение D получали из Соединения C, как

описано для Соединения D Примера 1, с перемешиванием в течение 15 часов

MS (M + H)⁺ 464

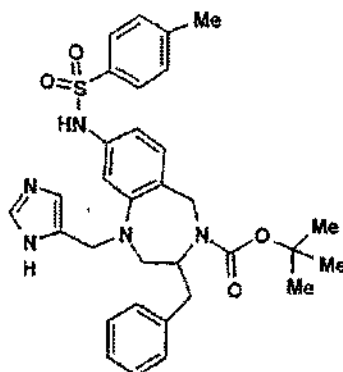
E 8-Амино-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметиэтиловый эфир

16% водный TiCl₃ (2,66г в 15мл H₂O, 17,2ммоль) добавляли к раствору Соединения D (1,0г, 2,15ммоль) в AcOH/H₂O (16мл 1:1). После перемешивания в течение 15 минут смесь подщелачивали 5N NaOH, перемешивали в течение 30 минут и экстрагировали смесью 10% изопропанол/CH₂Cl₂. Слои разделяли, водный слой экстрагировали смесью 10% изопропанол/CH₂Cl₂ и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением Соединения E (0,70г, 75%) MS (M + H)⁺ 434

F 8-[[[(Циклогексиламино)карбонил]амино]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметиэтиловый эфир

Соединение F получали из Соединения E согласно процедуре, описанной Примером 27, с использованием циклогексизоцианата. Реакционную смесь концентрировали и остаток обрабатывали 1N NaOH и MeOH. После перемешивания в течение 30 минут смесь разбавляли CHCl₃ и NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали дважды CHCl₃. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением Примера 98 в виде светложелтого твердого вещества MS (M + H)⁺ = 559⁺

ПРИМЕР 99

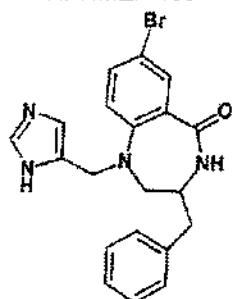


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-8-[[[(4-метилфенил)сульфонил]амино]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметиэтиловый эфир

p-Толуолсульфонилхлорид (0,054г, 0,34ммоль) добавляли к раствору 1,1-диметиэтилового эфира 8-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновой кислоты, (полученного, как описано в Соединении E Примера 98, 0,125г, 0,28ммоль) и триэтиламина (0,048мл, 0,34ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 16 часов смесь концентрировали и остаток обрабатывали 1N NaOH (0,6мл) и MeOH (1мл). После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь разбавляли CHCl₃ (5мл) и

NaHCO₃ (3мл) Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали CHCl₃ (2 x 20мл) Объединенные органические слои промывали водой (1 x 5мл), соевым раствором (1 x 5мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением Примера 99 (0,15г, 89%) в виде светлого желтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 588

ПРИМЕР 100



7-Бром-1,2,3,4-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-5H-1,4-бензодиазепин-5-он, дигидрохлорид

А 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-5-он

К суспензии 0,5г (1,45ммоль) Соединения А Примера 75 в 5мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 3мл (3ммоль) 1М борана в ТГФ После добавления получали прозрачный яркожелтый раствор Перемешивание продолжали в течение ночи, после чего добавляли еще 2мл (2ммоль) 1М борана в ТГФ и перемешивание продолжали еще 8 часов После гидролиза избыточного борана добавлением по каплям метанола реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в 0,5мл метанола и 0,5мл концентрированной HCl Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха Остаток выпаривали из метанола еще три раза, растворяли в этилацетате и раствор промывали соевым раствором, сушили и растворитель удаляли с получением вязкого желтого масла Флэш-хроматография на силикагеле с элюцией смесью 50% этилацетат-гексан давала 205мг (0,62ммоль, 43%) Соединения А в виде белого твердого вещества

В 7-Бром-1,2,3,4-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-5H-1,4-бензодиазепин-5-он, дигидрохлорид

Пример 100 получали в виде почти белого твердого вещества с 60% выходом из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращением в соль HCl обработкой HCl-MeOH MS (M + H)⁺ 411

Анал рассчит для C₂₀H₁₉N₄OBr 0,5C₂H₁₀O 1,5HCl

Рассчитано С 52,53, Н 5,11, N 11,14

Найдено С 52,82, Н 4,71, N 11,52

ПРИМЕРЫ 101 - 201

Связывание каждой карбоновой кислоты с Соединением В Примера 33 проводили с использованием стандартных опосредованных HOAT/DIC условий Процесс автоматизировали с применением Hamilton 2200 Liquid Handler Для выполнения взвешивания тест-пробирок и для очистки

полученных амидных продуктов использовали автоматизированное рабочее место Zymark Benchmate® Для использования операционной программы автоматизированного рабочего места (ABM) в виде робота Zymark Benchmate® и записи процедур Benchmate® использовали IBM PC Стандартный протокол для получения амидов иллюстрируется следующими примерами

Пробирку 16 x 100мм загружали подходящей карбоновой кислотой (0,10ммоль, 1,0экв) и затем Liquid Handler проводил следующие стадии на этой пробирке

1) Добавление 0,5мл 0,2М раствора 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt) в ДМФ

2) Добавление 0,5мл Соединения В Примера 33 (0,2М, 0,10ммоль, 1,0экв) в ДМФ

3) Добавление 1,0мл раствора в метиленхлориде диизопропилкарбодиимида (0,016мл, 0,10ммоль, 1,0экв)

4) Смешивание содержимого пробирки вортексом при скорости 3 в течение 30 секунд

После 24 часов смесь концентрировали на Savant Speed Vac (приблизительно 2мм рт ст в течение 72 часов) Остаток очищали ионообменной хроматографией на твердофазном экстракционном патроне посредством робота Benchmate® с использованием следующего протокола

1) Добавление 5,0мл смеси метанол/метиленхлорид (1/1) к реакции

2) Смешивание содержимого пробирки вортексом при скорости 3 в течение 60 секунд

3) Кондиционирование твердофазной экстракционной колонки Varian (1,5г, катионообменная смола SCX) с 10мл смеси метанол/метиленхлорид при 0,15мл/сек

4) Нанесение содержимого реакционной смеси на колонку при 0,02мл/сек

5) Промывание колонки 2 x 7,5мл смесью метанол/метиленхлорид (1/1) при 0,1мл/сек

6) Промывание колонки 1 x 7,5мл метанолом при 0,1мл/сек

7) Промывание колонки 0,01М аммиаком в метаноле

8) Элюция колонки 7,5мл 1М аммиаком в метаноле и сбор во взвешенную принимающую пробирку при 0,05мл/сек

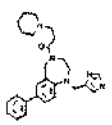
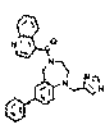
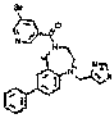
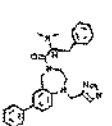
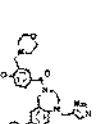
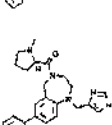
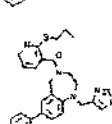
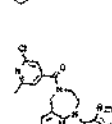
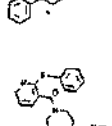
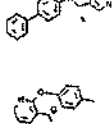
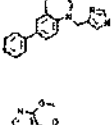
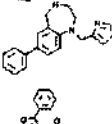
Все подачи раствора/растворителя сопровождалось 1,0мл воздуха и использовали 5сек задержки подачи после нанесения содержимого реакционной смеси на ионообменную колонку

Раствор продукта концентрировали на Savant Speed Vac (приблизительно 2мм рт ст в течение 20 часов) с получением целевого соединения

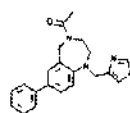
Синтезы, требующие дальнейшей очистки, подвергали препаративной ВЭЖХ (YMC S3 ODS 500 x 100мм, 30мл/мин, 10-минутный градиент 10 - 90% водного метанола с 0,1% ТФУ, с мониторингом при 220нм) Подходящие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом Остатки растворяли в метаноле (5мл) и 1N HCl (1мл) и концентрировали на Savant Speed Vac (приблизительно 2мм рт ст в течение 20 часов) с получением целевого соединения Целевые соединения характеризовали аналитической ВЭЖХ и масс-спектрометрией

Структуры Примеров

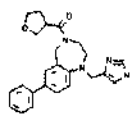
Масс-спектр

- 101  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(1-оксо-3-(1-пиперидинил)пропил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-1-ил]-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 444 (M+H)
- 102  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(4-хинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 460 (M+H)
- 103  4-[(5-бром-3-пиридинил)-карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 489 (M+H)
- 104  (S)-4-[(2-[(диметиламино)-1-оксо-3-фенилпропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 480 (M+H)
- 105  2,3,4,5-Тетрагидро-4-[(4-гидроксипро-3-(4-морфолинилметил)бензил)-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 524 (M+H)
- 106  (S)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(1-метил-2-пирролидинил)карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 416 (M+H)
- 107  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(2-(пропильно)-3-пиридинил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 484 (M+H)
- 108  4-[(2-хлор-6-метил-4-пиридинил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 458 (M+H)
- 109  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(2-фенил)-3-пиридинил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 518 (M+H)
- 110  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-(4-метилфенокси)-3-пиридинил)карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 516 (M+H)
- 111  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метокси-3-пиридинил)карбонил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 440 (M+H)
- 112  2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(5-фенил-4-оксазолил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 476 (M+H)

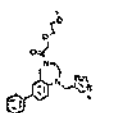
113



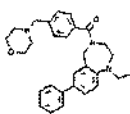
114



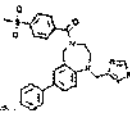
115



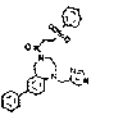
116



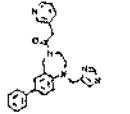
117



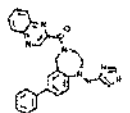
118



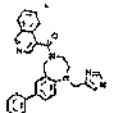
119



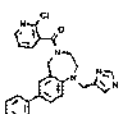
120



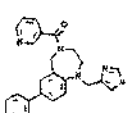
121



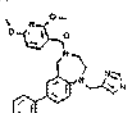
122



123



124



9-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-ил)-7-фенил-4-бензодиазепин, дигидрохлорид. m/z 347 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(4-гидрогидро-3-фуранил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. m/z 403 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метоксиэтокси)ацетил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. m/z 421 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-морфолинилметил)бензил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 508 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-метилсульфонил)бензил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. m/z 487 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(1-оксо-3-(фенилсульфонил)пропил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. m/z 501 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3-пирдинил)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 424 (M+H)

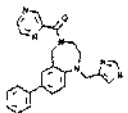
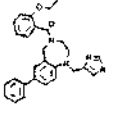
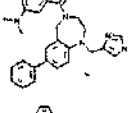
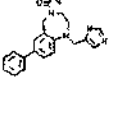
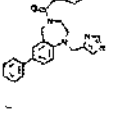
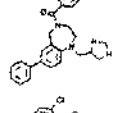
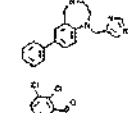
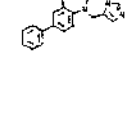
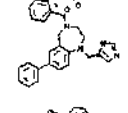
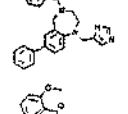
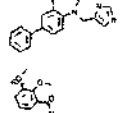
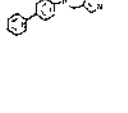
2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-хиноксалинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тетрагидрохлорид. m/z 461 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-изохинолинилкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 460 (M+H)

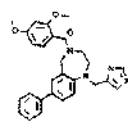
4-[(2-хлор-3-пиридинил)-карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 444 (M+H)

2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3-пиридинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 410 (M+H)

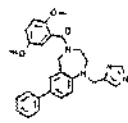
4-[(2,6-диметокси-3-пиридинил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид. m/z 476 (M+H)

- 125  2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-пиридил)карбазол-1H-1,4-бензодиазепин, тетрагидрохлорид m/z 411 (M+H)
- 126  4-(2-Этоксibenзоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 453 (M+H)
- 127  4-(3-(Диметиламино)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 452 (M+H)
- 128  2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(1-фенилпиперидин)карбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 449 (M+H)
- 129  4-((Бензил(4,2,0)окта-1,3,5-триен-7-ил)карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 435 (M+H)
- 130  4-Бензоил-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 409 (M+H)
- 131  4-(2-Хлорбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 443 (M+H)
- 132  4-(2,4-Дихлорбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 478 (M+H)
- 133  N-[2-((2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил)карбонил)фенил)ацетамид, дигидрохлорид m/z 466 (M+H)
- 134  2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-феноксибензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 501 (M+H)
- 135  2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метоксибензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 439 (M+H)
- 136  4-(2,3-Диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 469 (M+H)

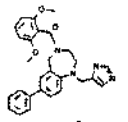
137



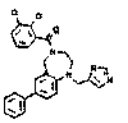
138



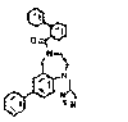
139



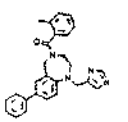
140



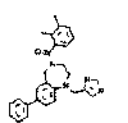
141



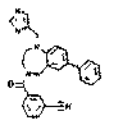
142



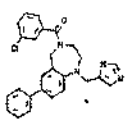
143



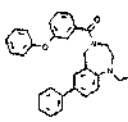
144



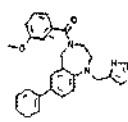
145



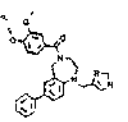
146



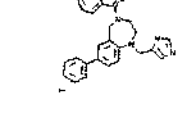
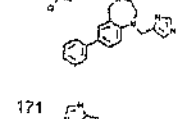
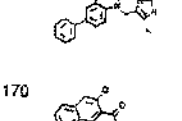
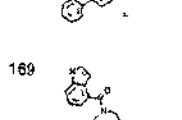
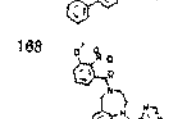
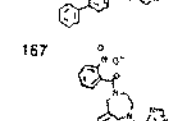
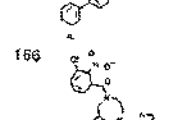
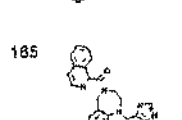
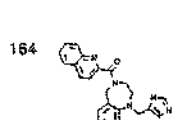
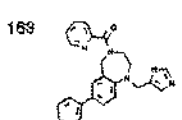
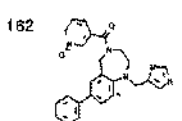
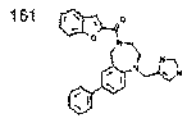
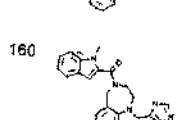
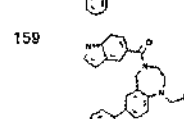
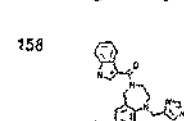
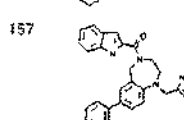
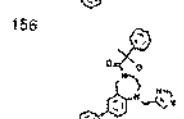
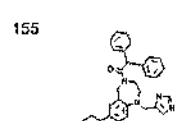
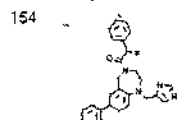
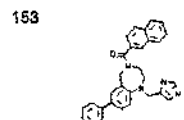
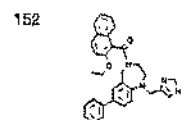
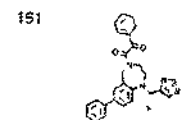
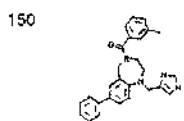
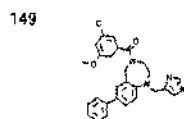
147



148



- 4-(2,4-Диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 469 (M+H)
- 4-(2,5-Диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 469 (M+H)
- 4-(2,6-Диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 469 (M+H)
- 4-(2,3-Дигидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 439 (M+H)
- 4-((1,1'-Бифенил)-2-илкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 485 (M+H)
- 2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метилбензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 423 (M+H)
- 4-(2,3-Диметилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 437 (M+H)
- 4-(3-Цианбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 434 (M+H)
- 4-(3-Хлорбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 443 (M+H)
- 2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-феноксибензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 501 (M+H)
- 2,3,4,5-Тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-метоксибензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 439 (M+H)
- 4-(3,4-Диметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 469 (M+H)



4-(2-Бензофурилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 449 $(M+H)$

2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3-пиридинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, N-оксид, дигидрохлорид m/z 426 $(M+H)$

2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-пиридинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид m/z 410 $(M+H)$

2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(2-хинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид m/z 460 $(M+H)$

2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(1-изохинолинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид m/z 460 $(M+H)$

4-(3-Хлор-2-нитробензил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 488 $(M+H)$

2,3,4,5-Тетрагидро-1-(2H-имидазол-4-илметил)-4-(2-нитробензил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 454 $(M+H)$

2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-метоксик-2-нитробензил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 484 $(M+H)$

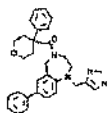
2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1H-индол-4-илкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 448 $(M+H)$

4-({2,6-Дигидроксик-3-нафталинил}карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 491 $(M+H)$

4-(1H-Везимидазол-5-илкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид m/z 449 $(M+H)$

4-(1H-бензотриазол-5-илкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид m/z 450 $(M+H)$

197

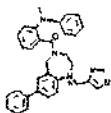


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-6-[(2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин-1-ил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

m/z 493

(M+H)

198

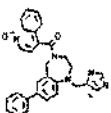


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-(метилфениламино)бензоил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

m/z 531

(M+H)

199

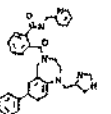


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[(4-хинолинкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, N-оксид, дигидрохлорид

m/z 476

(M+H)

200

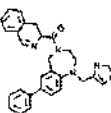


N-Метил-N-(2-пиридинил)-метил-2-[(2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-1-ил)карбонил]-бензамид, тригидрохлорид

m/z 557

(M+H)

201



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(3-изохинолинкарбонил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

m/z 460

(M+H)

ПРИМЕРЫ 202-219

К смеси Соединения А Примера 4 (3,83г, 15,4ммоль) и 4-имидазолкарбоксальдегида (2,22г, 23,1ммоль) в 120мл CH_2Cl_2 и 3мл AcOH при комнатной температуре добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,89г, 23,1ммоль). Смесь перемешивали в течение 1,5 часов, разбавляли 200мл CH_2Cl_2 и промывали 5% NaHCO_3 . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография остатка на диоксиде кремния (с элюцией 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и следов NH_4OH) давала 2,01г (40%) 2,3,4,5-тетрагидро-4-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепина. Дополнительные 0,42г (8%) продукта получали перемешиванием 1,5г материала с высоким Rf в смеси 1:1 ТГФ/MeOH/ NH_4OH с последующей экстракцией EtOAc и флэш-хроматографией.

Гидроксиметильной смоле (3,5г, 6,58ммоль, 1,88ммоль/г) давали набухать с 50мл 1,2-дихлорэтана в течение 45 минут при комнатной температуре в колбе для встряхивания на 125мл К ней добавляли параформальдегид (0,15г, 5,0ммоль). Газообразный HCl барботировали через эту смесь в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли дополнительное количество параформальдегида (0,15г, 5,0ммоль). Газообразный HCl барботировали через смесь со встряхиванием в течение 4 часов. 1,2-дихлорэтан удаляли и смолу промывали 1,2-дихлорэтаном (4 x 20мл).

Смолу суспендировали в 20мл 1,2-дихлорэтана и затем обрабатывали раствором 2,3,4,5-тетрагидро-4-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепина (2,23г, 6,78ммоль) в 25мл 1,2-дихлорэтана и 6мл DIEA. Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли MeOH (2мл) и смесь встряхивали еще в

течение 1,5 часа. Растворитель удаляли и смолу промывали последовательно 1,2-дихлорэтаном (2 x 20мл), DMF (2 x 20мл) и MeOH (2 x 20мл). Материал сушили в вакууме с получением 4,58г (67%) смолы, содержащей связанный с имидазолом 2,3,4,5-тетрагидро-4-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин (% N = 4,39). К 150мг (0,135ммоль, 0,90ммоль/г) этой смолы в цилиндре полипропиленового шприца на 5мл добавляли 1,5мл 3% Et_3SiH в CH_2Cl_2 и 0,5мл ТФУ. Пробирку помещали в вакуумную камеру для элюции (с емкостью, соответствующей 24 цилиндрам шприца) и все устройство встряхивали на орбитальном шейкере в течение 3 часов. Растворитель удаляли и смолу промывали последовательно 2мл каждого из CH_2Cl_2 , 25% $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH, DMF и CH_2Cl_2 . Смоле давали набухать с 0,5мл раствора DMF, содержащего 1M DIEA и 0,5M HOBT. К ней добавляли 50мг карбоновой кислоты, затем 1,5мл раствора CH_2Cl_2 , содержащего 0,2M EDC. Смесь встряхивали в течение 18 часов. Растворитель удаляли и смолу промывали последовательно 2мл каждого из CH_2Cl_2 , 25% $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH, DMF и CH_2Cl_2 . Процедуру связывания повторяли. Продукты отщепляли от смолы встряхиванием в течение 18 часов в присутствии раствора HBr/ТФУ/тиоанизол (полученного смешиванием 45мл ТФУ, 1,25мл тиоанизол и 5мл 30% HBr/HOAc). Растворитель удаляли и смолу промывали MeOH (3 x 30мл). Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали ВЭЖХ (C18, 50 x 100мм, 10 - 90% MeOH с 0,1% ТФУ, 10 минутный градиент, 20мл/мин). Целевые соединения характеризовали аналитической ВЭЖХ и масс-спектрометрией.

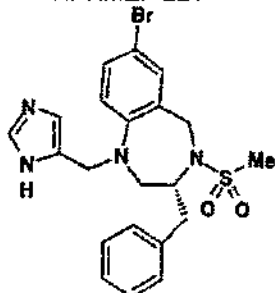
Структура примеров	Масс-спектр
202	2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-нафталинилтио)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат (1:2) m/z 429 (M+H)
203	4-[(3-{3,4-диэтоксифенил}-1-оксопропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1:2) m/z 421 (M+H)
204	4-[(1,1'-Бифенил)-4-ил-ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1:2) m/z 423 (M+H)
205	2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-нафталинил)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1:2) m/z 397 (M+H)
206	4-[(1,1'-Бифенил)-2-ил-карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1:2) m/z 409 (M+H)
207	2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-фенил-4-хинолинкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, три-

208		фтороацетат (1:3) 2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-пиридинил)ацетат)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:3)	m/z 348 (M+H)
209		4-(3H-флуорен-9-илацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 430 (M+H)
210		Ипронил (S)-4-[2(диметиламино)-1-оксо-3-фенилпропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:3)	m/z 404 (M+H)
211		(S)-2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-оксо-4-фенил-3-оксазолидинил)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 432 (M+H)
212		5-[9-Акрил(иликарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:3)	m/z 430 (M+H)
213		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-(3-феноксибензоил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 425 (M+H)
214		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4'-трифторометил)-1,1'-бифенил]-2-ил)карбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 477 (M+H)
215		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-феноксибензоил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 425 (M+H)
216		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 383 (M+H)
217		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-оксо-4-фенилбутил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 375 (M+H)
218		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-феноксифенил)ацетил]-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 439 (M+H)
219		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(4-метилфенил)сульфидил)-бензоил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)	m/z 471 (M+H)
220		2,3,4,5-Тетрагидро-1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-[(фенилметил)амино]бензоил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:3)	m/z 438 (M+H)

ПРИМЕР 221

использовали ацетилхлорид (0,25экв) MS (M + H)⁺ 453

Анап. рассчит. для C₂₂H₂₄N₄O 1,5H₂O 1,2HCl
Рассчитано С 61,74, Н 6,26, N 13,28, Cl 9,49
Найдено С 61,80, Н 6,62, N 13,10, Cl 9,12
ПРИМЕР 224



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Перемешиваемый раствор бромизатового ангидрида (150г, 0,62моль) и гидрохлорид метилового эфира D-фенилаланина (127,3г, 0,59моль) в присутствии 4-диметиламинопиридина (2г) в пиридине (1500мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 3 дней. Пиридин удаляли в вакууме и остаток растворяли в метилпепториде (3л). Раствор промывали 10% раствором HCl и соевым раствором. Органический раствор сушили и концентрировали в вакууме до небольшого объема. Полученное таким образом твердое вещество собирали и сушили с получением 152г (71%) Соединения А, т.пл. 242 - 243°C

В (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Перемешиваемый раствор Соединения А (30г, 87ммоль) в безводном ТГФ (870мл) в атмосфере аргона обрабатывали раствором комплекса боран-тетрагидрофуран (440мл 1М раствора, 440ммоль) при комнатной температуре. Раствор медленно нагревали с обратным холодильником до дефлегмации и нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли метанол (150мл) для разрушения избытка ВН₃. Полученный раствор концентрировали в вакууме, остаток растворяли в метаноле (250мл) и добавляли 7н раствор HCl (50мл). Эту смесь нагревали на паровой бане в течение 2 часов. Полученное таким образом твердое вещество собирали, ресуспендировали в воде (400мл) и водную суспензию подщелачивали до pH 11 5н раствором NaOH и экстрагировали этилацетатом (2 x 300мл). Органические экстракты объединяли, сушили, концентрировали в вакууме и остаток кристаллизовали из метанола и воды (9 л) с получением 25г Соединения В в виде белого твердого вещества (91%), т.пл. 135 - 138°C

С (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

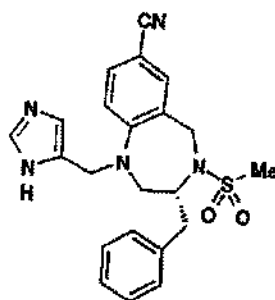
К перемешиваемому раствору Соединения В (1,5г, 4,73ммоль), пиридина (3мл) и DIEA (1,6мл, 9,46ммоль) добавляли метансульфонилхлорид

(0,55мл, 7,11ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и добавляли 1н раствор NaOH (30мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов и органический слой отделяли, промывали 1н раствором HCl (2 x 100мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением 1,7г Соединения С в виде желтого твердого вещества (91%)

Д (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

К перемешиваемому раствору Соединения С (18г, 45,6ммоль) в уксусной кислоте (50мл) и дихлорэтаноле (200мл) при комнатной температуре добавляли 4-формилимидазол (6,6г, 68,5ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (14,5г, 68,5ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, разбавляли этилацетатом (500мл), охлаждали до 0°C и подщелачивали до pH 9 концентрированным раствором NH₄OH. Смесь перемешивали в течение 2 часов и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток кристаллизовали из метанола с получением белого твердого вещества (14г, 65%). Твердое вещество растворяли в этилацетате и добавляли 1н раствор HCl в эфире (60мл). Растворитель удаляли в вакууме и твердое вещество сушили в нагретом термостате под вакуумом с получением Примера 224 в виде белого твердого вещества, т.пл. 180 - 185°C MS (M + H)⁺ 476 [α]_D²⁰ +58° (c = 0,4, MeOH)

ПРИМЕР 225



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид

А (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил

Перемешиваемый раствор Соединения С Примера 224 (6,9г, 17,5ммоль) и цианида меди (4,0г, 44ммоль) в N-метилпирролидине (90мл) нагревали при 200°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 10% водный раствор этилендиамина (800мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и экстрагировали этилацетатом (3 x 150мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% раствором NH₄OH (2 x 100мл), соевым раствором, сушили

над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (этилацетат, гексан, 1:1) с получением Соединения А в виде пены (4,5г, 75%).

В (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид

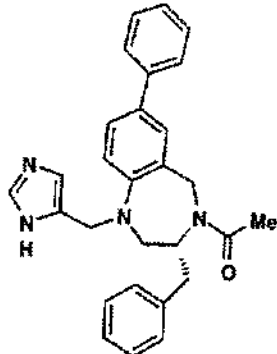
К перемешиваемому раствору Соединения А (4,7г, 13,8ммоль) в уксусной кислоте (30мл) и дихлорэтано (120мл) при комнатной температуре добавляли 4-формилимидазол (2,1г, 22ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,4г, 22ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли 4-формилимидазол (1,3г, 13,5ммоль), смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,0г, 14ммоль). Этот цикл повторяли 2 раза до полного потребления всего исходного материала. Обработку и выделение продукта выполняли, как описано для Соединения D. Примера 224 с получением Примера 225 в виде белого твердого вещества (4,1г, 65%), т.пл. 165°C . MS (M + H)⁺ 422 [a]_D20 $+218^\circ$ (c = 0,23, MeOH).

Анал. рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

Рассчитано C 54,08, H 5,65, N 14,33, Cl 7,26

Найдено C 54,04, H 5,38, N 14,33, Cl 7,27

ПРИМЕР 226



(R)-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А 2-Амино-5-фенилбензойная кислота

2-Амино-5-бромбензойную кислоту (30,0г, 139ммоль), бензолбороновую кислоту (18,6, 153ммоль) и K_2CO_3 (48,0г, 348ммоль) объединяли в смеси воды (300мл) и ТГФ (300мл). Смесь барботировали Ar интенсивно в течение 1 часа для дегазирования и добавляли по каплям раствор ацетата палладия(II) (2,52г, 11,2ммоль) в дегазированном ТГФ (50мл) в течение 1 часа. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре с барботированием Ar . Смесь концентрировали, фильтровали через подушку целита и лиофилизировали для удаления воды. Лиофилизат растирали с 90% дихлорметаном, 10% метанолом (500мл). Фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан с получением Соединения А в виде коричневого твердого вещества (25г, 84%). MS (M + H)⁺ 214

В 6-Фенил-3,1-оксазин-2,4(1H)-дион

К раствору Соединения А (25,0г, 0,117 моль) и трифосгена (25г, 0,084 моль) в ацетонитриле (250мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям раствор триэтиламина (3,0г, 4,1мл, 0,029 моль) в ацетонитриле (50мл) на протяжении 1 часа. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном и сушили под вакуумом с получением Соединения В в виде светлокорицевого твердого вещества (17,8г, 63%), MS (M + H)⁺ 241

С (R)-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Соединение В (9,40г, 0,0392 моль), D-Phe (6,5г, 0,0392 моль) и пиридин HCl (22,6г, 0,196 моль) растворяли в пиридине (100мл). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водой (200мл) и этилацетатом (200мл). Органический слой промывали водой (3 x 100мл), солевым раствором (50мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением Соединения С в виде желтоватого стекловидного вещества (6,0г, 45%). MS (M + H)⁺ 343

Д (R)-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение С (6,0г, 0,017 моль) растворяли в ТГФ (100мл) и добавляли боран (1M в ТГФ, 50мл, 50ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли метанол (50мл) для гашения оставшегося борана и раствор концентрировали. К остатку добавляли 1N HCl (100мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли до pH 2 1N NaOH (110мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 200мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (300мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением Соединения D в виде слегка желтого стекловидного вещества (5,5г, 99%), MS (M + H)⁺ 315

Е (R)-4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение D (5,0г, 0,016 моль) растворяли в дихлорметане (300мл) и добавляли в виде одной порции DIEA (2,06г, 2,8мл, 0,016 моль). Добавляли по каплям в течение 30 мин раствор уксусного ангидрида (1,46г, 1,35мл, 0,0143 моль) в дихлорметане (20мл). Раствор перемешивали в течение 30 минут, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 x 100мл), водой (3 x 100мл), солевым раствором (100мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением Соединения Е в виде светлокорицевого стекловидного вещества (5,0г, 88%).

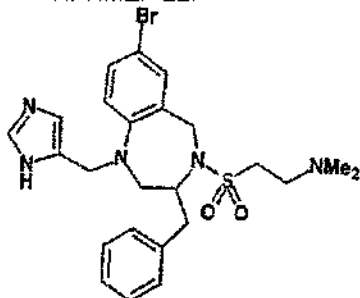
Ф (R)-4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Соединение Е (5,0г, 14,0ммоль) и 4-формилимидазол (4,45г, 46,3ммоль) растворяли в 1,2-DCE (100мл) и уксусной кислоте (50мл). Добавляли весь сразу триацетоксиборгидрид (4,45г, 21,0ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насы-

щенный раствор NaHCO_3 (50мл) и затем гидроксид аммония (50мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и остаток распределяли между водой (100мл) и этилацетатом (200мл). Органический слой промывали водой (100мл), солевым раствором (100мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и хроматографировали (силикагель, 5,1 x 15см, 95% дихлорметан, 5% метанол) с получением свободного основания. Примера 225 в виде коричневого твердого вещества (4,9г). Это коричневое вещество очищали дополнительно препаративной ВЭЖХ (колонка $\text{YMC S-15 ODS } 50 \times 500\text{мм}$, растворитель А, 0,1% ТФУ в 90% воде, 10% метаноле, растворитель В, 0,1% ТФУ в 10% воде, 90% метаноле 20 - 100% В на протяжении 60 минут, скорость тока 25мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали. Лиофилизат растворяли в ацетонитриле (50мл) и 1н HCl (50мл). Смесь концентрировали и лиофилизировали. Эту процедуру повторяли с получением Примера 226 в виде желтого твердого вещества (2,3г, 35%) $\text{MS (M + H)}^+ 437$.

$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD, } 400\text{МГц)}$ δ 8,95(1H, м), 7,68 - 7,30(13H, м), 7,04(1H, м), 5,21 - 5,10(1H, м), 4,78 - 4,63(2H, м), 4,63 - 4,48(1H, м), 4,38(1H, м), 3,81 - 3,76(1H, м), 3,28 - 3,15(1H, м), 2,98 - 2,93(1H, м), 2,88 - 2,80(1H, м), 2,09(2H, с), 1,62(1H, с).

ПРИМЕР 227



7-Бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1.2)

А 7-Бром-4-[этилсульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин

К смеси Соединения В Примера 224 (250мг, 0,79ммоль) в ТГФ (20мл) добавляли последовательно 2-хлорэтансульфонил-хлорид (0,1мл, 0,95ммоль) и DIEA (0,18мл, 1,98ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 18 часов, остаток распределяли между водной соляной кислотой (100мл, 1н) и этилацетатом (100мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного масла, которое очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексан/этилацетат 3/1) с получением Соединения А в виде прозрачного масла (85мг, 26%).

В 7-Бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения А (85мг, 0,21ммоль) в ТГФ (5мл) добавляли раствор диметиламина (2мл, 2М в ТГФ). Раствор нагревали в запаянной нахо-

дящейся под давлением склянке при 60°C в течение 48 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения В в виде масла.

С 7-Бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1.2)

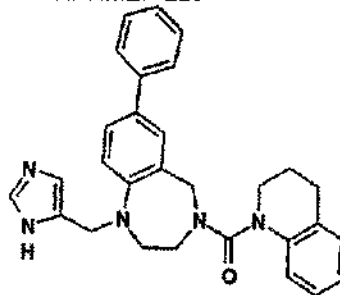
К перемешиваемому раствору Соединения В (90мг, неочищенный, предположительно 0,21ммоль), 4-формилимидазола (30мг, 0,32ммоль), дихлорэтана (4мл) и уксусной кислоты (2мл) при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (67мг, 0,32ммоль). Раствор перемешивали в течение 48 часов, разбавляли этилацетатом (20мл) и гидроксидом аммония (5мл, конц.) и перемешивали еще в течение 18 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 25мл) и объединенные органические экстракты промывали водным бикарбонатом натрия (25мл, насыщенный раствор) и затем хлоридом аммония (25мл, насыщенный водный раствор), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме до получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (водный градиент метанола, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту, колонка C-18) и лиофилизировали с получением Примера 227 в виде белого твердого вещества (50мг, 44% из Соединения А), т.пл. $118 - 120^\circ\text{C}$.

Анал. рассчит для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OSBr} \cdot 1,02\text{H}_2\text{O} \cdot 2,0\text{TFU}$

Рассчитано С 43,20, Н 4,40, N 9,00, S 4,12, Br 10,26

Найдено С 43,85, Н 4,00, N 8,35, S 4,39, Br 9,43

ПРИМЕР 228



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-[[1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолинил]карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

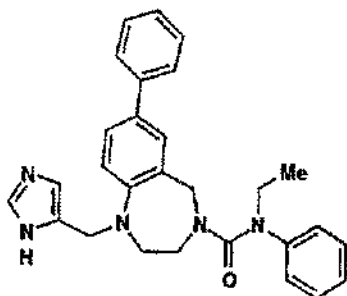
Пример 228 получали из N-хлоркарбонил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, как описано для Примера 35, за исключением того, что продукт ацилирования хроматографировали (диоксид кремния, 8/2 хлороформ/этилацетат) $\text{MS (M + H)}^+ 464$

Анал. рассчит для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O} \cdot 1,1\text{HCl} \cdot 0,25\text{эфир}$

Рассчитано С 66,70, Н 6,46, N 12,96, Cl 7,22

Найдено С 66,88, Н 6,36, N 12,62, Cl 7,30

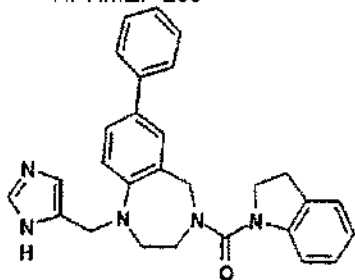
ПРИМЕР 229



N-Этил-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,7-дифенил-4Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид

Пример 229 получали из N-хлоркарбонил-N-этиланилина, как описано для Примера 35. Соль HCl получали растворением продукта в метаноле, добавлением 4н HCl в диоксане, выпариванием, перерастворением в метаноле и осаждением эфиром. MS (M + H)⁺ 452

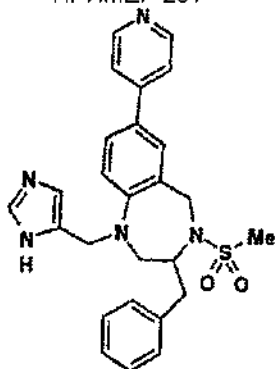
Анал. рассчит для C₂₈H₂₉N₅O 0,4H₂O 1,2HCl 0,25 эфир
Рассчитано C 68,85, H 8,48, N 13,44, Cl 8,16
Найдено C 66,78, H 6,38, N 13,49, Cl 8,05
ПРИМЕР 230



4-[(2,3-Дигидро-1H-индол-1-ил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 230 получали из N-хлоркарбонилиндолина, как описано для Примера 229, т.пл. 156 - 166°C MS (M + H)⁺ 450

Анал. рассчит для C₂₈H₂₇N₅O 0,5H₂O 1,5HCl
Рассчитано C 65,52, H 5,79, N 13,65, Cl 10,36
Найдено C 65,40, H 5,74, N 13,47, Cl 10,49
ПРИМЕР 231



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А. 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(трифторацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-бром-1H-1,4-бензодиазепин

Трифторуксусный ангидрид (1,2ммоль, 165мл)

добавляли к раствору Соединения А Примера 78 (0,3ммоль) и триэтиламина (2,75ммоль, 384мл) в CH₂Cl₂ (4мл) игогоменный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (40% EtOAc/гексан) с получением Соединения А в виде пушистого белого твердого вещества (100мг, 68%) MS (M + NH₄) 508

В. 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(трифторацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин

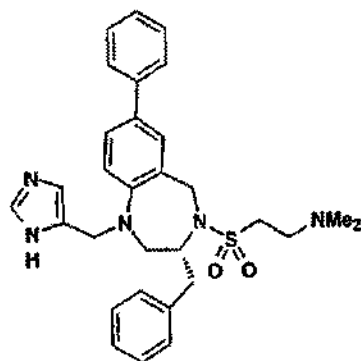
Соединение А (0,15ммоль), 4-станнипиринидин (0,3ммоль, 110мг) и 15% мол Pd(PPh₃)₄ (26мг) в 3мл ТГФ дегазировали и нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона. На протяжении периода 48 часов добавляли дополнительно 20% мол катализатора до полного потребления исходного материала. Реакцию концентрировали и очищали продукт флэш-хроматографией (EtOAc) с получением Соединения В в виде желтого масла (46мг, 63%) MS (M + H) 490

С. 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

NaOH (5 капель 2н водного раствора NaOH) добавляли к раствору Соединения В (40мг, 0,082ммоль) в 3мл MeOH и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 20 минут и концентрировали. Остаток распределяли между 2н NaOH (5мл) и смесью 10% изопропанол-CH₂Cl₂ (5мл) и экстрагировали смесью 10% изопропанол-CH₂Cl₂ (3 x 5мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Этот материал растворяли в 1мл смеси 1:1 AcOH:дихлорэтан и обрабатывали 4-формилимидазолом (0,66ммоль, 63мг) и NaBH(OAc)₃ (0,66ммоль, 140мг) и смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов и концентрировали. Остаток распределяли между смесью 2н NaOH-солевой раствор-насыщенный NH₄OH (10:10:0,3, всего 23мл) и смесью 10% изопропанол-CH₂Cl₂ (5мл) и водную фазу экстрагировали смесью 10% изопропанол-CH₂Cl₂ (2 x 5мл). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 20 x 100мм YMC S5 ODS, градиентная элюция с 15 - 75% буфера В на протяжении 60 минут, буфер А = MeOH:H₂O:ТФУ (10:90:0,1), буфер В = MeOH:H₂O:ТФУ (90:10:0,1), 25мл/мин). Соль ТФУ превращали в соль HCl с 1н HCl с получением Примера 231 в виде желтого твердого вещества (6,0мг, 13%) MS (M + H)⁺ 474

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,9(с,1H), 8,7(м,2H), 8,3(м,2H), 7,8(м,2H), 7,5(с,1H), 7,3(м,4H), 7,0(д, J = 9Гц, 1H), 4,8(д, J = 8Гц, 2H), 4,65(т, J = 14Гц, 2H), 4,45 (шир,с,1H), 3,7(дд, J = 14Гц, 1H), 3,4(дд, J = 7,5Гц, 1H), 2,96(дд, J = 14,7Гц, 1H), 2,8(дд, J = 14,7Гц, 1H), 2,3(с,3H)

ПРИМЕР 232



(R)-4-[[2-(Диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1:1)

А (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение А получали из Соединения А Примера 224, как описано для Соединения В Примера 75

В (R)-7-Фенил-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К смеси Соединения А (500мг, 1,58ммоль) в толуоле (20мл) и водному бикарбонату натрия (10мл, насыщенный раствор) в атмосфере аргона добавляли раствор фенилбороновой кислоты (385мг в 5мл абсолютного этанола). Добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (91мг) и раствор нагревали с обратным холодильником (~80°C). После 18 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и остаток распределяли между водным гидроксидом натрия (100мл, 3н) и этилацетатом (100мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200мл) и органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме до масла, которое очищали флэш-хроматографией (60г диоксида кремния, 10 0,5 0,05 этилацетат метанол гидроксид аммония) с получением Соединения В (350мг, 70%) в виде воскообразного твердого вещества.

С (R)-4-Этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К смеси Соединения В (45мг, 0,14ммоль) в метилпепториде (5мл) и водном гидроксиде натрия (1мл, 1М раствор) добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (0,8мл, 0,07ммоль).

После периода 6 часов добавляли дополнительные порции 2-хлорэтансульфонилхлорида (0,1мл, 0,2мл, 0,2мл) и смесь перемешивали в течение 18 часов, выпаривали в солевой раствор и экстрагировали этилацетатом (3 x 100мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме до масла, которое очищали препаративной ВЭЖХ (колошка ODS, водный градиент метанола, содержащий трифторуксусную кислоту). Соответствующие содержащие продукт пробы объединяли и концентрировали под вакуумом с получением Соединения С (10мг, 17%) в виде прозрачного масла.

Д (R)-4-[[2-(Диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения С (20мг, 0,025ммоль)

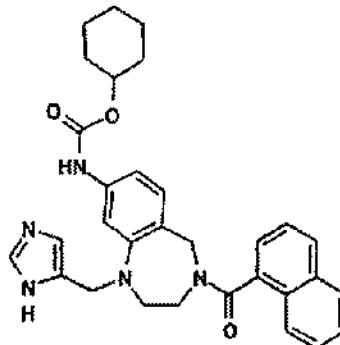
в тетрагидрофуране (2мл) добавляли раствор диметиламина (1мл, 2М в ТГФ). Раствор нагревали в запаянной находящейся под давлением склянке при 60°C в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме до масла.

Е (R)-4-[[2-(Диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1:1)

Раствор Соединения Д (20мг, неочищенный, предположительно 0,05ммоль) и 4-формилимидазола (10мг, 0,1ммоль) в дихлорэтане (4мл) и уксусной кислоте (2мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Триацетоксиборгидрид натрия (22мг, 0,1ммоль) добавляли и раствор перемешивали в течение 48 часов, разбавляли этилацетатом (20мл) и гидроксидом аммония (5мл, конц.) и перемешивали еще в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 25мл) и объединенные органические экстракты промывали водным бикарбонатом натрия (25мл, насыщенный раствор) и затем хлоридом аммония (25мл, насыщенный водный раствор), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме до полутвердого вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (водный градиент метанола, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту, колонка C-18) и лиофилизировали с получением Примера 232 в виде белого твердого вещества (10мг, 37% выход от Соединения С). Тпл 115 - 120°C MS (M + H)⁺ 530

¹H-ЯМР (200мгц, CD₃OD) δ 8,8(д, 1H), 7,7 - 7,4(м, 12H), 7,1(д, 1H), 4,9(с, 6H), 3,4 - 3,1(м, 8H), 3,8 - 3,2(м, 8H), 2,7(с, 6H)

ПРИМЕР 233



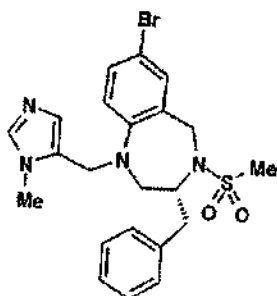
[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, циклогексильный эфир, дигидрохлорид

Раствор циклогексанола (0,14мл, 0,137г, 1,38ммоль) и фосгена (0,14мл, 2М раствор в ТГФ) перемешивали при 4°C в течение 2 часов. К холодному раствору добавляли триэтиламин (0,19мл, 0,14г, 1,38ммоль) и Пример 26 (0,050г, 0,12ммоль). После перемешивания в течение 16 часов при 4°C смесь разбавляли хлороформом и раствором NaHCO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CHCl₃ (2 x 30мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 x 30мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали MeOH и 1н NaOH в течение 30 минут. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

(водный градиент метанола, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту, колонка C-18) и лиофилизировали. Остаток обрабатывали смесью HCl/эфир с получением Примера 233 (0,030г, 46%) в виде светло-желтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 524

¹H-ЯМР (CD₃OD, 270МГц) δ 8,0 - 6,9(м, 11H), 6,81(д, 0,5H, J = 8Гц), 5,85(д, 0,5H, J = 9Гц), 5,85(м, 1H), 4,4 - 4,0(м, 3H), 3,9 - 3,7(м, 0,5H), 3,4 - 3,1(м, 1,5H), 2,88(м, 1H), 2,0 - 1,2(м, 12H),

ПРИМЕР 234



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

А (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[[(1,1-диметилокси)-карбонил]-1H-имидазол-4-ил]метил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору 260мг (0,55ммоль) Примера 224 в 10мл метиленхлориде добавляли 131мг (0,60ммоль) ВОО-ангидрида и 3мг (0,025ммоль) DMAP. Прозрачный бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 часов. Добавляли еще 40мг ВОО-ангидрида и перемешивание продолжали в течение ночи. Смесь, без обработки, помещали на колонку 30см³ силикагеля и элюировали смесью 25% этилацетата гексан с получением 290мг (0,55ммоль, 100%) Соединения А в виде белой твердой пены.

В (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

К раствору 275мг (0,48ммоль) Соединения А и 0,091мл (0,52ммоль) DIEA в 5мл метиленхлориде при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям 0,059мл (0,52ммоль) метилтрифлата. Смеси давали нагреться до комнатной температуры на протяжении 3 часов. Добавляли еще 0,091мл (0,52ммоль) DIEA и 0,059мл (0,52ммоль) метилтрифлата. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. С интервалами 1 час производили еще три добавления 0,091мл (0,52ммоль) диизопропилэтиламина и 0,059мл (0,52ммоль) метилтрифлата. Реакцию, без обработки, помещали на колонку 50см³ силикагеля. Элюция смесью CHCl₃/MeOH (98/2) давала 134мг свободного основания Примера 234 в виде белой пены. К этому материалу, в виде раствора в 2мл этилацетата, добавляли по каплям 0,26мл смеси 1N HCl/эфир. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением Примера 234 (102мг, 38%) в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 489, 491

Анал

рассчит

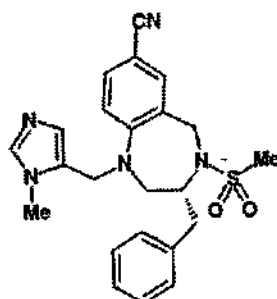
для

C₂₂H₂₄N₄O₂Cl 0,25EtOAc 1,25HCl

Рассчитано C 49,59, H 5,11, N 10,06

Найдено C 49,97, H 5,15, N 9,90

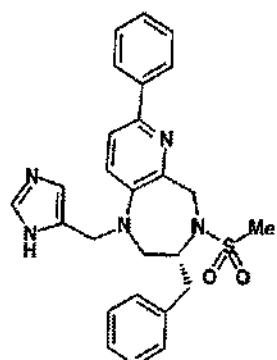
ПРИМЕР 235



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

К раствору 200мг (0,38ммоль) (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[[(1,1-диметилокси)-карбонил]-1H-имидазол-4-ил]метил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (полученного из Примера 224, как описано для Соединения А Примера 225) в 2мл метиленхлориде при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям 59 мкл (0,48ммоль) метилтрифлата. Реакции давали нагреться до комнатной температуры, причем за это время образовывался белый осадок. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего добавляли 140мкл DIEA и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь, без обработки, подвергали флэш-хроматографии на колонке силикагеля 30см³. Элюция смесью 2% MeOH-CHCl₂ давала 122мг (0,28ммоль, 74%) прозрачного бесцветного масла, которое кристаллизировалось при стоянии. Этот материал превращали в его гидрохлорид добавлением 0,28мл 1M HCl в эфире к раствору свободного основания в метиленхлориде (2мл). Получали белый осадок, который после фильтрования давал 90мг Примера 235 в виде белого порошка MS (M + H)⁺ 436

ПРИМЕР 236



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-е]-1,4-дизаепин, моногидрохлорид BMS-214693

А 2-Гидрокси-5-нитро-6-метилпиридин

К суспензии смеси 2,1 2-амино-5-нитро-6-метилпиридина и 2-амино-3-нитро-6-метилпиридина (2,5г, 16,3ммоль) в 15мл воды при

0°C добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (5мл) и затем раствор NaNO_2 (2,25г, 32,6ммоль) в 5мл воды на протяжении 90 минут. Раствор перемешивали в течение 5 часов с нагреванием его до комнатной температуры, охлаждали до 0°C и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2х) и сушили под вакуумом с получением 1,84г >4:1 (согласно ВЭЖХ) смеси Соединения А и 2-гидрокси-3-нитро-6-метилпиридина (73%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

В 2-Хлор-5-нитро-6-метилпиридин

Смесь Соединения А, 2-гидрокси-3-нитро-6-метилпиридина (0,93г, 6,05ммоль) и пентахлорида фосфора (48,9г, 235ммоль) в толуоле (10мл) нагревали при 92°C в течение 16 часов и охлаждали до 0°C. Добавляли лед и смесь перемешивали и распределяли. Водный слой промывали толуолом и соединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением 1,03г смеси 6:1 Соединения В и 2-хлор-3-нитро-6-метилпиридина (100%) в виде красновато-коричневого кристаллического полутвердого вещества.

С 2-Фенил-5-нитро-6-метилпиридин

Смесь Соединения В и 2-хлор-3-нитро-6-метилпиридина (0,42г, 2,40ммоль) в ТГФ (10мл) дегазировали азотом.

Добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий (28мг, 0,024ммоль) и смесь перемешивали 30 минут. Добавляли фенилбороновую кислоту (0,44г, 3,6ммоль) и 2М Na_2CO_3 (1,8мл) и смесь нагревали при 75°C в течение 17 часов и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Добавляли метиленхлорид и смесь фильтровали через целит и распределяли. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (сульфат магния), фильтровали и выпаривали с получением 0,77г коричневого твердого вещества. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 10% этилацетат/гексан) давала 0,37% Соединения С (72%) в виде твердого вещества нестандартного белого цвета и 0,05г 2-фенил-3-нитро-6-метилпиридина (10%) в виде масла.

Д 2-Фенил-5-амино-6-метилпиридин

К суспензии Соединения С (3,0г, 14ммоль) в концентрированной HCl (30мл) добавляли дигидрат хлорида олова (9,91г, 44ммоль) в виде порций на протяжении 45 минут. Раствору давали нагреваться до комнатной температуры на протяжении 2 часов, нагревали при 78°C в течение 15 минут, охлаждали до 0°C, нейтрализовали 4М NaOH и экстрагировали метиленхлоридом (3х). Объединенные органические фазы сушили (сульфат магния), фильтровали и выпаривали с получением 2,62г Соединения D (100%) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

Е 2-Фенил-3-(фенилсульфониламино)-6-метилпиридин

Смесь 2-фенил-5-амино-6-метилпиридина (2,29г, 12,4ммоль) и бензолсульфонилхлорида (1,65мл, 12,9ммоль) нагревали при 88°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали и полученное стекловидное вещество растворяли в смеси метиленхлорида/10% NaOH . Смесь распределяли, органическую фазу промывали 10% NaOH и

объединенные водные фазы подкисляли концентрированной HCl и экстрагировали метиленхлоридом (2х). Объединенные органические фазы сушили (сульфат магния), фильтровали и выпаривали с получением 3,40г Соединения D (85%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

Ф 2-Фенил-5-(фенилсульфониламино)-6-метилпиридин-N-оксид

К суспензии Соединения Е (3,0г, 9,24ммоль) в уксусной кислоте (28мл) добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (9,25мл). Смесь нагревали при 72°C в течение 4 часов и при 62°C в течение 22 часов. Добавляли еще 3мл H_2O_2 и смесь нагревали при 54°C в течение 20 часов и выливали на лед. Смеси давали стоять в течение ночи, добавляли 200мл воды и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и эфиром и сушили под вакуумом с получением 1,43г (46%) Соединения F в виде желтого твердого вещества, загрязненного Соединением Е. Объединенные водные и эфирные промывки экстрагировали метиленхлоридом с получением 1,0г смеси ~4:1 Соединения Е и Соединения F. MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 341,1.

Г 2-Фенил-5-(фенилсульфониламино)-6-ацетоксиметилпиридин

Раствор неочищенного Соединения F (0,50г, <1,47ммоль) и уксусный ангидрид (2,5мл) в уксусной кислоте (5мл) нагревали при 90°C в течение 4 часов, охлаждали и выливали на лед. После стояния в течение ночи смесь экстрагировали дважды метиленхлоридом и объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением Соединения G (0,60г, >100%) в виде желтой пенообразной смолы.

Н 2-Фенил-5-(фенилсульфониламино)-6-гидроксиметилпиридин

Смесь Соединения G (0,60г, <1,47ммоль) в 2М NaOH (2мл) нагревали при 50°C в течение 2,25 часа и охлаждали до 0°C. Добавляли метиленхлорид и затем концентрированную водную HCl до растворения твердого вещества. Добавляли твердый Na_2HPO_4 до доведения pH водной фазы до 7 и смесь распределяли. Водную фазу экстрагировали метиленхлоридом и объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Остаток флэш-хроматографировали на диоксиде кремния с элюцией смесью 50% этилацетат/гексан с получением 0,09г Соединения F и 0,24г Соединения H (48% от неочищенного Соединения F) в виде смолы.

И 2-Фенил-5-(фенилсульфониламино)-пиридин-6-карбоксальдегид

К раствору неочищенного Соединения H (0,70г, 2,08ммоль) в ТГФ (10мл) добавляли MnO_2 (0,38г, 4,11ммоль).

Смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли еще MnO_2 в следующих временных точках: 1 час, 0,36г; 2 часа, 0,36г; 3 часа, 0,36г; 7,5 часов, 0,72г; 22,5 часа, 0,72г; 32 часа, 0,72г. После перемешивания в течение 32,5 часов смесь фильтровали через целит, подушку промывали три раза целитом и фильтрат выпаривали с получением 0,55г Соединения I (79%) в виде оранжевого твердого вещества. MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 339,0.

J D-[N-(2-фенил-5-(фенилсульфониламино)-6-пиридинилметил)фенилаланин], метиловый эфир

Суспензию Соединения I (0,55г, 1,62ммоль), гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина (1,05г, 4,88ммоль), NaOAc (0,40г, 4,88ммоль) и 10% Pd/C (50мг) в смеси 4мл метанола/2мл уксусной кислоты гидрировали с баллоном в течение 18 часов и фильтровали через целит. Подушку промывали дважды метанолом и фильтрат выпаривали. Остаток распределяли между фосфатным буфером с pH 7 и метиленхлоридом. Водную фазу экстрагировали метиленхлоридом и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением Соединения J (1,21г, >100%).

K (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-e]-1,4-дiazепин-2-он

Смесь Соединения J (1,21г, <1,62ммоль) и полифосфорной кислоты (16г) нагревали при 100°C в течение 5 часов. Добавляли лед и метиленхлорид и смесь охлаждали, подщелачивали 4N NaOH и распределяли. Водную фазу промывали дважды метиленхлоридом и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток флэш-хроматографировали на диоксиде кремния с элюцией смесью 75% этилацетат/гексан с получением 0,31г (58% от Соединения I) Соединения K в виде твердого вещества нестандартного белого цвета. MS (M + H)⁺ 330,0

L (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-e]-1,4-дiazепин-2-он

К раствору Соединения K (117мг, 0,36ммоль) и TEA (0,06мл, 0,43ммоль) в метиленхлориде (3мл) при 0°C добавляли мезилхлорид (0,033мл, 0,43ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 90 минут. Добавляли дополнительно TEA (0,06мл) и мезилхлорид (0,032мл) и раствор перемешивали в течение 1 часа и остаток распределяли между водным $NaHCO_3$ и метиленхлоридом, содержащим небольшое количество изопропанола (<10%). Водный слой промывали метиленхлоридом и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением 145мг Соединения L в виде твердого вещества (100%) MS (M + H)⁺ 408,1

M (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-e]-1,4-дiazепин

К раствору Соединения L (53мг, 0,13ммоль) в ТГФ (2мл) при 0°C добавляли 1M боран в ТГФ (0,39мл). Раствору давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи, добавляли метанол и смесь выпаривали. Остаток растворяли в небольшом количестве 10% HCl и метаноле, нагревали до получения прозрачного раствора и метанол выпаривали. Добавляли метиленхлорид и затем твердый $NaCO_3$, пока pH водного слоя не был доведен до 11. Смесь распределяли и водный слой промывали метиленхлоридом и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток подвергали препаративной ТСХ на диоксиде кремния со смесью 50% этилацетат/гексан. Основную полосу со средним Rf вырезали и экстрагировали метилен-

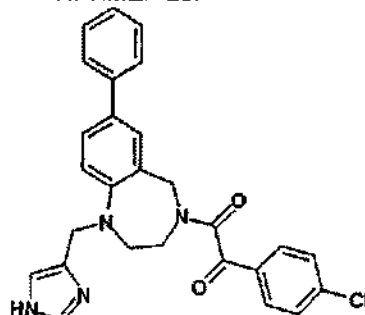
хлоридом, содержащим несколько капель метанола, с получением 25мг Соединения M в виде светлорозовой пены (49%).

N (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-e]-1,4-дiazепин, моногидрохлорид

К раствору Соединения M (24мг, 0,06ммоль) и имидазол-4-карбоксальдегида (17мг, 0,18ммоль) в смеси дихлорэтан (1мл)/уксусная кислота (0,5мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (32мг, 0,15ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа и добавляли дополнительные порции альдегида (16мг) и гидрида (16мг). Раствор перемешивали в течение 45 минут и добавляли дополнительногидрид (16мг). Добавляли NH_4OH (0,5мл) с последующим добавлением этилацетата и водного раствора $NaHCO_3$. Смесь распределяли и водный слой промывали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением свободного основания Соединения N (25мг, 89%) в виде белой пенообразной смолы. Этот материал растворяли в метиленхлориде и раствор фильтровали через стекловату и выпаривали. Остаток растворяли в метаноле, добавляли 0,5мл 1M HCl в эфире и смесь выпаривали. Остаток выпаривали из метанола, растворяли в 2мл метанола и раствор фильтровали через стекловату. Фильтрат выпаривали и остаток растворяли в 0,5мл метанола. Добавляли эфир (10мл) и полученный остаток фильтровали, промывали эфиром и сушили с получением Примера 236 (24мг) в виде желтого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 474,3

¹H-ЯМР (CD_3OD) δ 2,18(3H,с), 2,76 - 2,92(2H,м), 3,65(1H,дд, J = 4,7, 15,2Гц), 3,98(1H,дд, J = 10,6, 15,2Гц), 4,75(1H,м), 5,18(1H,д, J = 18,8Гц), 7,26 - 7,40(5H,м), 7,58 - 7,61(4H,м), 7,76 - 7,90(4H,м)

ПРИМЕР 237



4-[2-(4-Хлорфенил)-1,2-диоксоэтил]-1,2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Раствор HOAt (0,013г, 0,092ммоль) в ДМФ (0,5мл) добавляли к 2-(4-хлорфенил)-2-оксоуксусной кислоте (0,017г, 0,092ммоль). Растворы в ДМФ Соединения В Примера 33 (0,2М, 0,46мл, 0,092ммоль) и DIC (0,2М, 0,014мл, 0,092ммоль) добавляли к этой смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали ионообменной хроматографией на твердофазном экстракционном патроне с использованием следующего протокола

1) Кондиционирование твердофазной экстракционной колонки Vapour (1,5г, катионообменная смола SCX) 10мл MeOH/CH₂Cl₂

2) Нанесение смеси на колонку с использованием шприца на 10мл для создания повышенного давления в системе

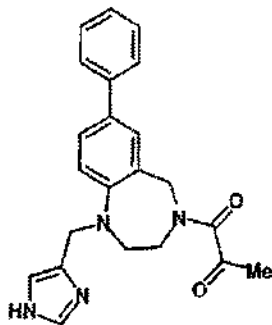
3) Промывание колонки 3 x 7,5мл MeOH/CH₂Cl₂ (1:1)

4) Промывание колонки 1 x 7,5мл 0,01н раствором аммиака в MeOH

5) Элюция колонки 7,5мл 1,0н аммиаком в MeOH и сбор во взвешенную принимающую пробирку

Продукт концентрировали на приборе Savant Speed Vac (~2мм рт ст в течение 20 часов) Остаток растворяли в CH₃CN (2мл), 1н HCl и воде (1мл) и лиофилизировали с получением Примера 237 (0,042г, 86%) в виде белого лиофилизата MS (M + H)⁺ 471

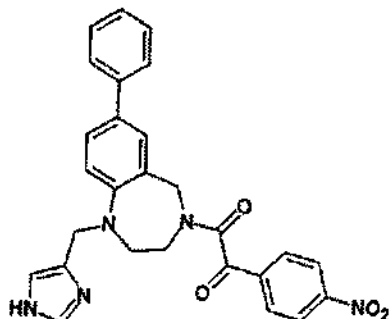
Анал рассчит для C₂₇H₂₃N₄O₂Cl 0,15CH₃CN 1,0HCl 0,84H₂O
Рассчитано С 61,40, Н 4,93, N 10,88
Найдено С 61,41, Н 5,02, N 11,28
ПРИМЕР 238



4-(1,2-Диоксопропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 238 получали из пировиноградной кислоты, как описано для Примера 237 MS (M + H)⁺ 375

Анал рассчит для C₂₂H₂₂N₄O₂ 1,0HCl 0,67H₂O
Рассчитано С 62,47, Н 5,80, N 13,25
Найдено С 62,46, Н 5,59, N 13,28
ПРИМЕР 239

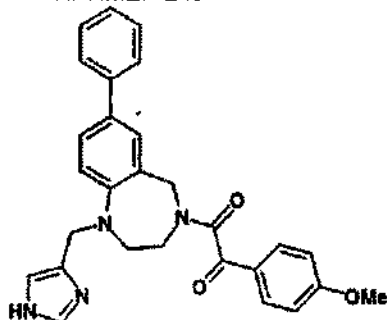


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(4-нитрофенил)-1,2-диоксоэтил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 239 получали из 4-нитрофенилпировиноградной кислоты, как описано для Примера 237 MS (M + H)⁺ 482

Анал рассчит для C₂₇H₂₃N₅O₄ 1,0HCl 0,38H₂O
Рассчитано С 61,79, Н 4,76, N 13,34

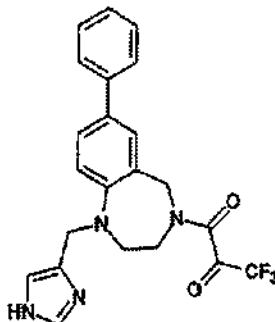
Найдено С 61,80, Н 4,72, N 13,54
ПРИМЕР 240



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[2-(4-метоксифенил)-1,2-диоксоэтил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 240 получали из 4-метоксифенилпировиноградной кислоты, как описано для Примера 237 MS (M + H)⁺ 467

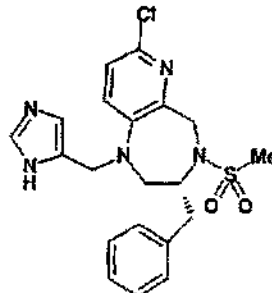
Анал рассчит для C₂₈H₂₆N₄O₃ 1,0HCl 0,79H₂O
Рассчитано С 65,02, Н 5,57, N 10,83
Найдено С 65,01, Н 5,66, N 10,75
ПРИМЕР 241



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(3,3,3-трифтор-1,2-диоксопропил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:2)

Пример 241 получали из трифторпировиноградной кислоты, как описано для Примера 237, с метиленхлоридом в качестве соразтворителя. Очистку выполняли препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (водный метанол, 0,1% ТФУ) MS (M + H)⁺ 429

Анал рассчит для C₂₂H₁₉N₄O₂F₃ 1,5ТФУ 0,81H₂O
Рассчитано С 48,90, Н 3,63, N 9,12
Найдено С 48,90, Н 3,58, N 9,13
ПРИМЕР 242



(R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-е]-1,4-диазепин, гидрохлорид

А 2-Хлор-5-(фенилсульфониламино)-6-метилпиридин

Соединение А получали из Соединения В Примера 236, как описано для Соединения D Примера 236 и Соединения E Примера 36

В 2-Хлор-5-(фенилсульфониламино)-6-метилпиридин-N-оксид

К суспензии Соединения А (3,0г, 10,6ммоль) в ТФУ (12,5мл) добавляли 30% водный пероксид водорода (2,2мл) Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 80 минут Добавляли еще 2,5мл H₂O₂ и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 95 минут Добавляли еще 2,5мл H₂O₂ и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа и выливали на лед Смеси давали стоять в течение ночи и фильтровали Твердое вещество промывали водой и растворяли в смеси 10% изопропанол/метилентхлорид и раствор сушили с получением 2,44г Соединения В, загрязненного Соединением А Еще 0,33г нечистого Соединения В осаждалось позже из водного фильтрата, что давало общий выход 2,77г (88%) MS (M + H)⁺ 298,9

С 2-Хлор-5-(фенилсульфониламино)-6-гидроксиметилпиридин

Соединение С получали в виде смолы из Соединения В, как описано для Соединений G и H Примера 236 MS (M + H)⁺ 299,0

Д 2-Хлор-5-(фенилсульфониламино)-пиридин-6-карбоксальдегид

К раствору неочищенного Соединения С (2,45г, 8,20ммоль) в ТГФ (20мл) добавляли MnO₂ (1,43г, 16,4ммоль)

Смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли дополнительное количество MnO₂ в следующих временных точках 1 час, 2,86г, 28 часов, 2,86г После перемешивания в течение 21 часа смесь сразу хроматографировали (25% этилацетат/гексан) с получением 0,82г неочищенного соединения D

Е D-[N-(2-хлор-5-(фенилсульфониламино)-6-пиридинилметил)фенилаланин], метиловый эфир

К раствору неочищенного Соединения D (0,81г, 2,73ммоль), гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина (0,88г, 4,10ммоль) и NaOAc (0,67г, 8,20ммоль) в смеси 15мл метилентхлорида/3мл уксусной кислоты добавляли триацетоксиборгидрид (0,87г, 4,10ммоль) в виде аликвот на протяжении 90 минут Смесь перемешивали в течение 90 минут и остаток распределяли между фосфатным буфером с pH 7 и метилентхлоридом Водную фазу экстрагировали метилентхлоридом и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением Соединения E (1,62г, > 100%) в виде оранжевой смолы

Ф (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-хлор-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,2-e]-1,4-дiazепин, моногидрохлорид

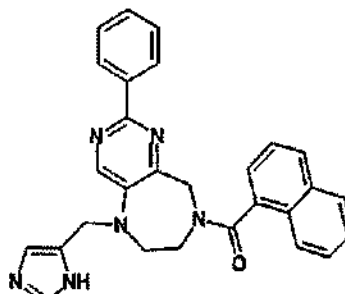
Пример 242 получали из Соединения E, как описано в следующей последовательности Соединение K Примера 236, Соединение L Примера 236, Соединение M Примера 236, Соединение N Примера 236 Соль HCl осаждали из изопропано-

ла эфиром с получением Примера 242 в виде очень гигроскопичной пены

MS (M + H)⁺ 432,1

¹³C-ЯМР (CDCl₃, свободное основание) δ 37,96, 39,60, 47,97, 48,34, 55,73, 59,27, 118,66, 122,59, 124,89, 126,91, 128,64, 129,16, 135,59, 137,15, 138,88, 139,63, 144,10, 144,54, 182,64 м д

ПРИМЕР 243



6,7,8,9-Тетрагидро-5-(1H-имидазол-4-илметил)-8-(1-нафталинилкарбонил)-2-фенил-5H-пиримидо-[5,4-e][1,4]дiazепин, моногидрохлорид

А 2-Фенил-5-бром-4-пиримидин-карбоновая кислота

К раствору мукобромной кислоты (16г, 62ммоль) в 800мл воды добавляли гидрат гидрохлорида бензамидина (26г, 168ммоль) и Тритон В (100мл, 40% в воде) Раствор перемешивали в течение 23 часов, отфильтровывали небольшое количество темного твердого вещества и подкисляли концентрированной HCl Смолистый осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 4:1 этанол вода с получением 5,87г (34%) Соединения А в виде коричневого кристаллического твердого вещества Концентрирование маточного раствора давало еще 1,72г (в целом выход 44%)

В 2-Фенил-5-(2-аминоэтиламино)-4-пиримидин-карбоновая кислота

Смесь 3,0г (10,8ммоль) Соединения А и 300мг сульфата меди в 15мл воды и 15мл этилендиамина нагревали при 100°C течение 3 часов Темный раствор выпаривали досуха и полутвердый осадок разбавляли водой с получением объемного белого осадка, который фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 2,45г Соединения В в виде рыжевато-коричневого твердого вещества Фильтрат выпаривали досуха и остаток разбавляли водой Стояние при комнатной температуре давало еще 0,6г Соединения В Материалы объединяли и сушили в течение ночи при 60°C под вакуумом с получением 2,85г (~100%) Соединения В в виде бледножелтого твердого вещества

С 6,7,8,9-Тетрагидро-2-фенил-5H-пиримидо-[5,4-e][1,4]-diazепин-9-он

К суспензии 2,8г (10,8ммоль) Соединения В в 100мл пиридина добавляли 3,1г (16,3ммоль) EDC и 2,2г (16,3ммоль) НОВТ и суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 36 часов Полученный мутный раствор выпаривали досуха и полутвердый остаток разбавляли смесью 10% изопропанол вода и промывали солевым раствором (2x) Яржежелтый материал образовывался в водном слое во время промывания Фильтрация этого материала давала

1,9г сырого Соединения С. Этот материал суспендировали в метаноле и нагревали на паровой бане. Оставшиеся нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтровальный осадок опять экстрагировали горячим этанолом. Объединенные фильтраты выпаривали досуха с получением 1,53г (59%) Соединения С в виде бледно-желтого порошка.

D 6,7,8,9-Тетрагидро-2-фенил-5Н-пиримидо-[5,4-е][1,4]-дiazепин

К перемешиваемому раствору 100мг (0,42ммоль) Соединения С в 2мл глина добавляли 85мг (2,1ммоль) литийалюминийгидрида и реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. К реакции добавляли 0,5мл пиридина и дополнительные 80мг LAH и нагревание продолжали при 85°C еще в течение 18 часов. Смесь гасили добавлением 5мл этилацетата и 0,5мл концентрированного NH_4OH . Полученную суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали хорошо этилацетатом. Фильтрат выпаривали досуха и полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Этот материал можно также флэш-хроматографировать на диоксиде кремния со смесью 10% метанол-этилацетат с получением чистого Соединения D в виде оранжевого кристаллического твердого вещества.

E 6,7,8,9-Тетрагидро-8-(1-нафталинилкарбонил)-2-фенил-5Н-пиримидо-[5,4-е][1,4]diazепин

К раствору 80мг (предположительно 0,35ммоль) неочищенного Соединения D в 3мл метиленхлорида и 3мл 1Н гидроксида натрия добавляли 80мкл (0,4ммоль) 1-нафтоилхлорида. Реакцию перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида аммония, сушили (MgSO_4) и выпаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле. Элюция смесью этилацетат-гексан (3/1) давала 40мг (25% от Соединения С) Соединения E в виде пены.

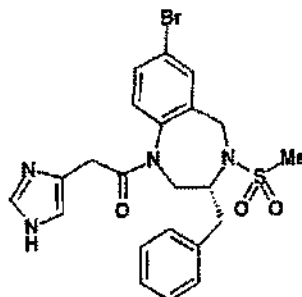
F 6,7,8,9-Тетрагидро-5-(1Н-имидазол-4-илметил)-8-(1-нафталинилкарбонил)-2-фенил-5Н-пиримидо-[5,4-е][1,4]-diazепин, монохлорид

К раствору 23мг (0,082ммоль) Соединения E в 1мл метиленхлорида и 0,2мл уксусной кислоты добавляли 10мг (1ммоль) 4-формилимидазола. Реакции давали перемешиваться в течение 15 минут и добавляли 21мг (1ммоль) триацетоксиборгидрида натрия. Добавляли дополнительные порции по 10мг имидазола и порции по 21мг гидроксида, как указано выше, после 1, 2, 3 и 4 часов при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и, без дополнительной обработки, подвергали препаративной ВЭЖХ на колонке YMC ODS-A S-10 с градиентной элюцией от 0 до 100% растворителя B (A: 10% $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ + 0,1 ТФУ, B: 10% $\text{H}_2\text{O-MeOH}$ + 0,1% ТФУ). Подходящие фракции объединяли и выпаривали. Остаток превращали в гидрохлоридную соль разбавлением HCl в метаноле и удалением растворителя с получением 31мг желтого твердого вещества. Этот материал растворяли в минимальном количестве метанола и осаждали добавлением по каплям эфира с

получением 12мг (39%) чистого Примера 243 в виде желтого порошка. MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 461

¹H-ЯМР (CD_3OD) δ 3,69(2H, шс), 3,90(2H, м), 4,20(1H, м), 4,45(1H, м), 4,70(1H, м), 4,82(1H, м), 5,49(1H, м), 7,32 - 8,30(11H, м), 8,43(1H, с), 8,60(1H, см), 8,95(1H, м), 9,11(1H, с)

ПРИМЕР 244



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

A (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1,1-диметилаэтоксикарбонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

К раствору 250мг (0,79ммоль) Соединения В Примера 224 в 5мл метиленхлориде при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 192мг (0,88ммоль) ВОС-ангидрида в виде раствора в 1мл метиленхлорида. После 1 часа добавляли еще 100мг ВОС-ангидрида и перемешивание продолжали еще 0,5 часа. Реакционную смесь, без обработки, подвергали флэш-хроматографии на колонке 50см³ силикагеля. Элюция смесью 20% EtOAc-гексан давала 319мг (98%) Соединения в виде белого твердого вещества.

B (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-трифенилметилимидазол-4-илацетил)-4-(1,1-диметилаэтоксикарбонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

К суспензии 2,2г (6ммоль) 1-трифенилметил-4-имидазол-ил-уксусной кислоты в 50мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 836мкл (6ммоль) триэтиламина. Полученный мутный раствор охлаждали до -30°C и добавляли по каплям изобутилхлорформат (839мкл, 6,6ммоль). После перемешивания еще в течение 0,5 часа при -30°C добавляли по каплям раствор 500мг (1,2ммоль) Соединения А в 10мл ТГФ. Реакции давали нагреваться до комнатной температуры на протяжении трех часов и перемешивание продолжали в течение ночи. Полученный черный раствор разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором (2х), сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли с получением черного пенообразного осадка, который подвергали флэш-хроматографии на силикагеле. Элюция смесью 25% этилацетат-гексан давала 376мг (40%) Соединения В в виде серой твердой пены, а также 294мг Соединения А.

C (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-трифенилметил-имидазол-4-илацетил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Раствор 370мг (0,48ммоль) Соединения В в 2мл 1М HCl в уксусной кислоте перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выпаривали досуха при низкой

температуре и остаток разбавляли этилацетатом. Фильтрование полученного твердого вещества давало 280мг (83%) Соединения С.

Д (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-трифенилметилимидазол-4-илацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

К раствору 280мг (0,4ммоль) Соединения С в 3мл метилеңхлориде при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 167мкл (1,2ммоль) триэтиламина и затем 46мкл (0,6ммоль) метансульфонилхлорида. После перемешивания в течение 0,5 часа добавляли еще 167мкл триэтиламина и 46мкл метансульфонилхлорида и перемешивание продолжали еще в течение 0,5 часа. Раствор, без обработки, подвергали флэш-хроматографии на колонке 50см³ силикагеля. Элюция смесью 50% этилацетат-гексан давала 165мг (55%) Соединения Д в виде твердой белой пены.

Е (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

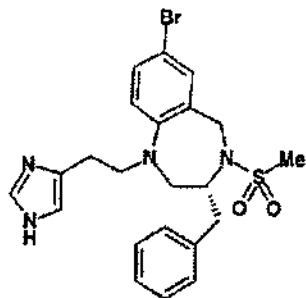
К раствору 80мг (0,11ммоль) Соединения Д в 2мл метилеңхлорид а добавляли 0,5мл триэтилсилана и 1мл ТФУ и раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 часов. Реакцию выпаривали досуха с получением белого твердого остатка, который разбавляли эфиром и перемешивали в течение 0,5 часа. Растворитель декантировали и оставшиеся нерастворимые вещества промывали еще два раза эфиром. Оставшееся твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили (MgSO₄) и растворитель удаляли с получением 45мг твердой белой пены. Этот материал растворяли с минимальным количестве метилеңхлорида и добавляли по каплям 90мкл 1М HCl в эфире. Реакцию разбавляли дополнительным количеством эфира и полученной суспензии давали стоять в течение ночи в холодильнике. Твердое вещество отфильтровывали в атмосфере азота с получением 36мг (62%) Примера 244 в виде белого порошка MS (M + H)⁺ 503

Анал. рассчит для C₂₂H₂₃N₄O₃S 1,5HCl

Рассчитано С 47,35, Н 4,42, N 10,04

Найдено С 47,55, Н 4,41, N 9,92

ПРИМЕР 245

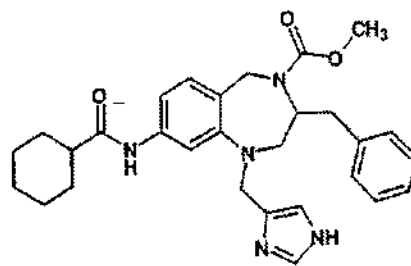


(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(2-1Н-имидазол-4-илэтил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

К раствору 80мг (0,107ммоль) свободного основания Примера 244 в 0,5мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 1мл 1М борана в ТГФ. Прозрачный бесцветный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, добавляли 0,5мл концентрированной HCl и нагревание продолжали еще в течение 2 часов при 65°C. Реакцию разбавляли водой и промывали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои обратно-промывали один раз соевым раствором, сушили и растворитель удаляли с получением прозрачного маслянистого остатка, который подвергали флэш-хроматографии на колонке силикагеля 30см³. Элюция смесью CHCl₃/MeOH/NH₄OH (95:5:0,5) давала 112мг масла. Этот материал разбавляли 0,5мл концентрированной HCl и опять нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию разбавляли водой и экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и растворитель удаляли с получением 30мг остатка. Растирание этого материала с эфиром давало белое твердое вещество, которое растворяли в 0,2мл метанола и осаждали добавлением по каплям эфира. Фильтрование полученного твердого вещества давало 12мг (21%) Примера 245 в виде белого порошка MS (M + H)⁺ (выс. раз) рассчитано 489,0957, найдено 489,096

¹³C-ЯМР (67,8МГц, CD₃OD) 24,7, 39,2, 40,3, 47,3, 53,3, 58,1, 60,8, 113,3, 118,1, 118,8, 128,3, 130,1, 130,8, 131,0, 132,4, 134,0, 135,3, 139,8, 149,9 мд

ПРИМЕР 246



8-[(Циклогексилкарбонил)-амино]-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, метиловый эфир, дигидрохлорид

А 8-Амино-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметилаэтиловый эфир

Соединение А получали в виде белого твердого вещества из Соединения Д Примера 98, как описано для Примера 26. Неочищенное свободное основание использовали без обработки MS (M + H)⁺ = 434

В 8-[(Циклогексилкарбонил)амино]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, 1,1-диметилаэтиловый эфир

Соединение В получали в виде белого пенообразного твердого вещества из Соединения А, как описано для Примера 27. Неочищенное сво-

бодное основание использовали далее без обработки MS (M + H)⁺ = 544

С N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанамид

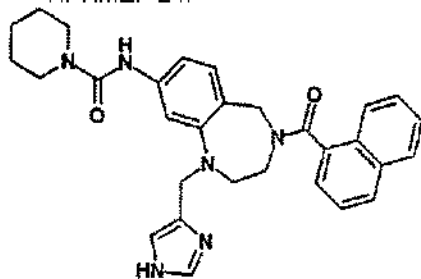
Соединение С получали в виде светлоричного твердого вещества из Соединения В путем обработки смесью HCl/диоксан в метаноле при комнатной температуре MS (M + H)⁺ = 444

Д 8-[(Циклогексилкарбонил)-амино]-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, метиловый эфир, дигидрохлорид

Метилхлорформиат (0,05г, 0,09ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору Соединения С (0,05г, 0,09ммоль) в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 3 дней смесь распределяли между CHCl₃ (5мл) и NaHCO₃ (2мл). Водный слой экстрагировали CHCl₃ (2 x 10мл). Объединенные органические слои промывали NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с градиентом 50 - 100% водного метанола, содержащего 0,1% ТФУ, и соль HCl получали обработкой смесью 1M HCl/эфир MS (M + H)⁺ = 502

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,8(0,1H), 7,45 - 7,1(м,7,5H), 7,05(м,1H), 6,8(м,0,5H), 4,67 - 4,35(м,4H), 4,58(с,3H), 3,4 - 3,0(м,3H), 2,9(м,1H), 2,7(м,1H), 2,3(м,1H), 1,9 - 1,2(м,10H)

ПРИМЕР 247



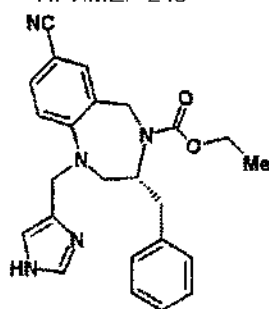
N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]-1-пиперидинкарбоксамид, дигидрохлорид

Карбонилдидимидазол (0,045г, 0,137ммоль) добавляли к раствору Примера 26 (0,050г, 0,125ммоль) и триэтиламина (0,038мл, 0,275ммоль) в сухом метиленхлориде (1мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 2 часов добавляли пиперидин (0,013мл, 0,13ммоль). После перемешивания в течение 15 часов реакцию разбавляли NaHCO₃ и CHCl₃. Органический слой промывали NaHCO₃, водой и соевым раствором (1 x 3мл каждого), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой с градиентом 40 - 90% водного метанола с 0,1% ТФУ и соль HCl получали обработкой смесью 1M HCl/эфир с получением Примера 247 (0,006г, 10%) MS (M + H)⁺ 509

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,5(д,1H, J = 19Гц), 8,06 - 7,9(м,2H), 7,69 - 7,3(м,7H), 7,2(д,0,5H, J = 7Гц), 6,9(д,0,5H, J = 7Гц), 6,5(д,0,5H, J = 7Гц),

5,89(т,0,5H), 4,6 - 3,88(м,4,5H), 3,6 - 3,3(м,6H), 3,18 - 2,85(м,1,5H), 1,65 - 1,55(м,6H),

ПРИМЕР 248



(R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, этиловый эфир, гидрохлорид

А (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

К перемешиваемому раствору 5-бромизотового ангидрида (150г, 563ммоль) в безводном пиридине (1,5л) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид метилового эфира D-фенилаланина (127г, 590ммоль) и 4-диметиламинопиридин (2г). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 дней и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (3л) и раствор промывали 10% HCl и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением пены, которую суспендировали в Et₂O (1,0л). Смесь перемешивали и добавляли CH₂Cl₂ (100мл) для расслоения эмульсии. После охлаждения в течение 3 часов на бане со льдом твердое вещество отфильтровывали, промывали Et₂O и небольшим количеством CH₂Cl₂ и сушили в высоком вакууме с получением 152г (78,4%) Соединения А

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆) 33,31, 53,69, 115,94, 123,31, 126,43, 128,22, 129,39, 132,63, 134,97, 136,19, 137,76, 166,45, 171,11 м д

В (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К перемешиваемому и охлажденному (0°C, баня со льдом) раствору Соединения А (100г, 290ммоль) в безводном ТГФ в атмосфере аргона добавляли комплекс тетрагидрофуранборан (1,0M раствор, 1450мл, 1450ммоль). Полученный раствор осторожно нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Раствор охлаждали до 0°C и медленно добавляли MeOH до прекращения пенообразования. Растворитель выпаривали до суха. Остаток разбавляли MeOH (900мл), добавляли водный раствор 25% HCl (180мл) и смесь осторожно нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 2 часов. Полученный раствор охлаждали до 0°C на бане со льдом, медленно добавляли Et₂O (300мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат выпаривали и остаток и твердое вещество объединяли, промывали Et₂O (500мл) и ацетоном (500мл) и суспендировали в CH₂Cl₂ (2л) и воде (1л). pH суспензии довели до 11 3N NaOH. Слой CH₂Cl₂ отделяли. Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали

CH_2Cl_2 Объединенные CH_2Cl_2 -экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением 89г (выход 97%) Соединения В в виде светлорозового твердого вещества

^{13}C -ЯМР (CD_3OD) 40,55, 52,19, 54,22, 61,74, 112,52, 120,25, 126,50, 128,60, 129,30, 130,13, 132,09, 133,96, 138,52, 148,13' м д

С (R)-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил

К перемешиваемой суспензии Соединения В (60г, 190ммоль) в безводном 1-метил-2-пирролидиноне (600мл) в атмосфере азота добавляли цианид меди(I) (51г, 569ммоль) Смесь нагревали до 200°C в течение 3,5 часов Смесь медленно добавляли к 15% раствору этилендиамина в воде (1,5л) с интенсивным перемешиванием После 1,0 часа перемешивания суспензию экстрагировали этилацетатом (3 x 750мл) EtOAc -экстракты объединяли, промывали 10% NH_4OH (2 x 750мл) и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением черной смолы Ее пропускали через подушку силикагеля (E Merck 230 - 400меш, 1,2кг) с элюцией EtOAc с получением 40г (80%) Соединения С в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества

^{13}C -ЯМР (CD_3OD) 40,84, 49,23, 51,62, 51,71, 62,56, 101,42, 119,14, 120,99, 127,56, 129,66, 130,38, 132,71, 134,86, 139,82, 156,29 м д

Д (R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин

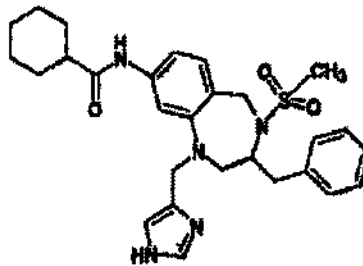
Соединение Д получали из Соединения С следующей последовательностью Соединение С Примера 98, полученное в отсутствие триэтиламина и с очисткой флэш-хроматографией на силикагеле с 41гексаны этилацетат, Соединение Д Примера 1, отработка 4М HCl в 1:1 диоксан этилацетат $\text{MS (M + H)}^+ 344$

Е (R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, этиловый эфир, гидрохлорид

Этилхлорформиат (0,023мл, 0,24ммоль) добавляли к раствору Соединения Д (0,10г, 0,22ммоль) и DIPEA (0,16мл, 0,9ммоль) в сухом метилхлориде (1мл) при 0°C в атмосфере аргона После перемешивания в течение 2,5 дней реакционную смесь разделяли, остаток распределяли с NaHCO_3 (5мл) и CHCl_3 (20мл) Водный слой экстрагировали CHCl_3 (2 x 10мл) Объединенные органические слои промывали NaHCO_3 , водой и соевым раствором (сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали Продукт очищали флэш-хроматографией с элюцией EtOAc (200мл), и 19/1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (200мл), обрабатывали 1Н NaOH для удаления ацилирования на имидазоле и обрабатывали смесью HCl /эфир с получением Примера 248 (0,047г, 52%) $\text{MS (M + H)}^+ 416$

^1H -ЯМР (CD_3OD) d 8,9(д,1H, J = 16Гц), 7,48 - 7,12(м,8H), 6,9(м,1H), 5,0 - 4,4(м,5H), 4,8 - 3,7(м,3H), 3,4 - 3,2(м,2H), 2,89 - 2,7(м,2H), 1,03(м,3H)

ПРИМЕР 249

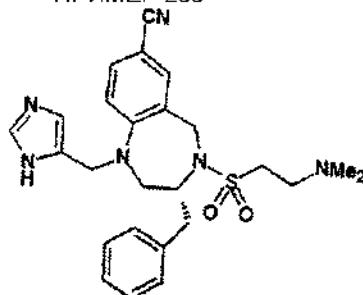


N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид

Метансульфонилхлорид (0,024мл, 0,38ммоль) добавляли к гетерогенной смеси Соединения С Примера 248 (0,030г, 0,054ммоль), ДМФ (0,2мл) и триэтиламина (0,2мл) в сухом метилхлориде (0,3мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона После перемешивания в течение 2,5 дней добавляли еще эквивалент мезилхлорида После перемешивания в течение 3 дней смесь разбавляли NaHCO_3 и CHCl_3 , слои разделяли и водный слой экстрагировали хлороформом (2 x 20мл) Объединенные органические слои промывали водой (5мл) и соевым раствором (5мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке силикагеля с элюцией CHCl_3 и 9/1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (200мл каждого) с получением Примера 249 (5мг, 17%) $\text{MS (M + H)}^+ = 522$

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,88(с,1H), 7,5(м,2H), 7,3(м,5H), 7,05 (д,1H, J = 8Гц), 6,8(д,1H, J = 8Гц), 4,8 - 4,2(м,5H), 3,6(м,1H), 3,2(м,1H), 3,0(м,1H), 2,7(м,1H), 2,3(м,3H), 1,6 - 1,9(м,5H), 1,1 - 1,5(м,4H), 0,9(м,2H)

ПРИМЕР 250



(R)-7-Циано-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А (R)-7-Циано-4-(этилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин

2-Хлорэтансульфонилхлорид (1,85г, 11,4ммоль) добавляли к раствору Соединения Д Примера 248 (1,0г, 3,79ммоль) и DIPEA (2,6мл, 15,2ммоль) в дихлорметане (16мл) при 0°C в атмосфере аргона После перемешивания в течение 16 часов реакцию разбавляли хлороформом и водным NaHCO_3 Слои разделяли, водный слой повторно экстрагировали дважды хлороформом Объединенный органический экстракт промывали дважды NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали

Продукт очищали на флэш-колонке диоксида кремния с элюцией смесью 75%, затем 50% гексан/этилацетат с получением Соединения А (0,31г, 23%) MS (M + H)⁺ 434

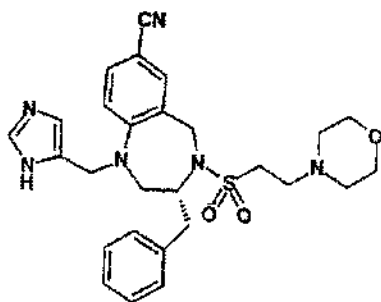
В (R)-7-Циано-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Соединение А (0,59г, 1,36ммоль) в 2М растворе диметиламина в ТГФ (15мл, 30ммоль) нагревали в запаянной пробирке до 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент 30 - 90% водного метанола с 0,1% ТФУ). Очищенную соль ТФУ превращали в соль HCl добавлением смеси HCl/эфир и лиофилизировали с получением Примера 250 (11мг, 1,7%)

MS (M + H)⁺ = 478

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,9(с,1H), 7,5 - 7,2(м,8H), 6,9(м,1H), 4,8 - 4,4(м,5H), 3,95(м,1H), 3,4 - 3,1(м,5H), 3,0 - 2,7(м,8H)

ПРИМЕР 251

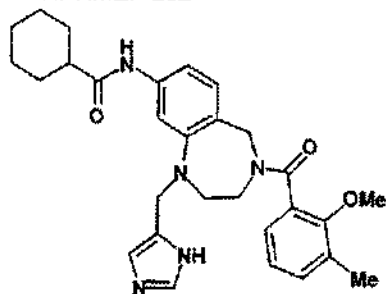


(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 251 получали из Соединения А Примера 250 и морфолина, как описано для Примера 250 (61%) MS (M + H)⁺ 521

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,9(с,1H), 7,75 - 7,2(м,8H), 6,95(м,1H), 5,0 - 4,4(м,3H), 4,1 - 3,7(м,7H), 3,5 - 3,1(м,6H), 3,0(м,3H), 2,85(м,1H), 2,55(м,1H),

ПРИМЕР 252

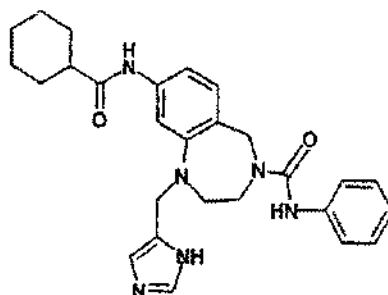


N-[2,3,4,3-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метокси-3-метилбензоил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил] циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид

К раствору Соединения С Примера 246 (46мг, 0,1ммоль) в ДМФ (1мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли последовательно 2-метокси-3-метилбензойную кислоту (20мг, 0,12ммоль), DIPEA (0,09мл, 0,5ммоль), HOAt (16мг, 0,12ммоль) и EDC (23мг, 0,12ммоль)

После 18 часов добавляли NaOH (1н, 1мл) и MeOH (2мл). После 25 минут летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток распределяли между хлороформом (15мл) и NaHCO₃ (10мл). Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюцией 5% MeOH в хлороформе с получением белого твердого вещества (42мг, 83%), которое растворяли в MeOH (1мл) и добавляли HCl в эфире (1н, 2мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением Примера 252 в виде желтого твердого вещества (50мг, MS (M + H)⁺ = 502,3

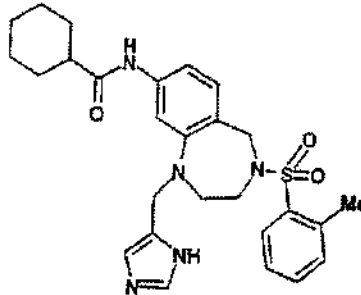
ПРИМЕР 253



8-[(Циклогексилкарбонил)амино]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид

К раствору Соединения С Примера 246 (46мг, 0,1ммоль) в ДМФ (1мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли последовательно фенилизоцианат (13мкл, 0,12ммоль), DIPEA (0,09мл, 0,5ммоль). После 18 часов добавляли NaOH (1н, 1мл) и MeOH (2мл). После 25 минут летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток распределяли между хлороформом (15мл) и водой (10мл). Часть желаемого продукта, которая осаждалась, отфильтровывали. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток смешивали с твердым веществом, полученным фильтрованием, растворяли в смеси MeOH/ТФУ и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с элюцией 50% - 90% водным MeOH, содержащим 0,1% ТФУ. Подходящие фракции собирали и концентрировали. Остаток обрабатывали 1н HCl с последующим концентрированием. После трех обработок остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением Примера 253 в виде желтого твердого вещества (30мг, 55%) MS (M + H)⁺ = 473,3

ПРИМЕР 254

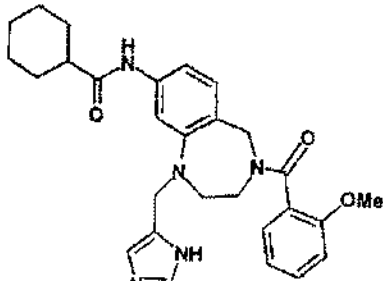


N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил] циклогексанамид, дигидро-

хлорид

Пример 254 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения С Примера 246 и 3-метилбензолсульфонилхлорида, как описано для Примера 253, за исключением того, что погашенную, выпаренную реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (29%) MS (M + H)⁺ = 508,2

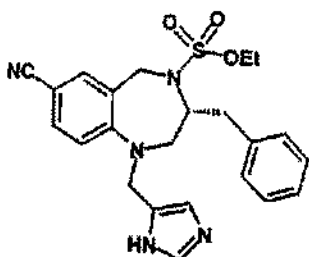
ПРИМЕР 255



N-[2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(2-метоксифенил)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанамида, дигидрохлорид

Пример 255 получали в виде бледножелтого твердого вещества из Соединения С Примера 246 и 2-метоксибензойной кислоты, как описано для Примера 252 MS (M + H)⁺ = 488,3

ПРИМЕР 256



(R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфоновая кислота, этиловый эфир, гидрохлорид

А (R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфоновая кислота, этиловый эфир

Этилхлорсульфонат (0,49г, 3,41ммоль) добавляли к раствору Соединения С Примера 248 (0,3г, 1,13ммоль) и DIPEA (0,78мл, 4,55ммоль) в дихлорметане (8мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 16 часов смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли хлороформом и NaHCO₃. Слой разделяли и водный слой экстрагировали хлороформом. Объединенные органические экстракты промывали NaHCO₃, водой, 1N HCl и дважды солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением Соединения А (0,54г, 13%) MS (M - H) = 370

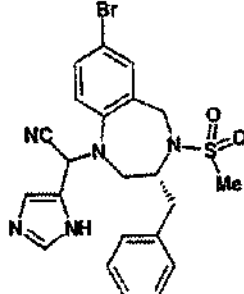
В (R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфоновая кислота, этиловый эфир, гидрохлорид

Пример 256 получали из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, с использованием дихлорэтана и сит 3А. Очистка препаративной ВЭЖХ с последующим превращением в

соль HCl и лиофилизацией давала Пример 256 MS (M + H)⁺ = 535

¹H-ЯМР (400Гц, CD₃OD) δ 8,9(c,1H), 7,5 - 7,2(m,8H), 6,9(d,1H, J = 8Гц), 5 - 4,4(m,4H), 4,3(m,1H), 4 - 3,2(m,4H), 3,0(m,1H), 2,8(m,1H), 1,05(t,3H),

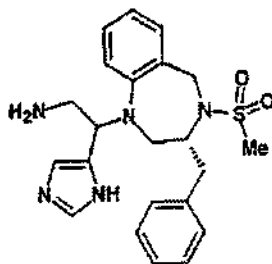
ПРИМЕР 257



(3R)-7-Бром-1-[циано(1H-имидазол-4-ил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

К перемешиваемому раствору Соединения С Примера 224 (390мг, 1,0ммоль) в смеси ацетонитрила, метанола и уксусной кислоты (3мл, 1:1:1) добавляли 4-формилимидазол (100мг, 1,04ммоль) с последующим добавлением цианида натрия (55мг, 1,12ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, гасили насыщенным раствором карбоната калия (2мл) и остаток распределяли между этилацетатом и 1N раствором NH₄OH. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением твердого вещества (400мг, 80%). Часть его превращали в соль HCl растворением в метаноле, добавлением 1N HCl в эфире и удалением растворителя давало Пример 257 Rf TCX = 0,50 (этилацетат, два пятна) MS (M + H)⁺ = 500

ПРИМЕР 258

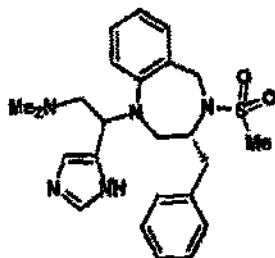


(3R)-1-[2-Амино-1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (95мг, 2,5ммоль) в эфире в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли раствор свободного основания Примера 257 (250мг, 0,5ммоль) в безводном ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов и разбавляли ТГФ с последующим добавлением этилацетата и гидроксида аммония. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией (этилацетат/метанол/NH₄OH,

10 1 0,1) на диоксиде кремния с получением полутвердого вещества (80мг, 38%) Часть его превращали в его соль HCl, как описано в Примере 257 MS (M + H)⁺ = 426

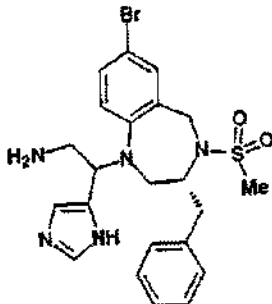
ПРИМЕР 259



(3R)-1-[2-(Диметиламино)-1-(1Н-имидазол-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

К перемешиваемому раствору свободного основания Примера 258 (20мг) в метаноле (1мл) и уксусной кислоте (0,5мл) с ацетатом натрия (100мг) добавляли 30мкл формальдегида (37%, водный раствор) с последующим добавлением NaCNBH₃ (15мг) Смесь перемешивали в течение 15 минут, добавляли дополнительное количество формальдегида (30мкл) и NaCNBH₃ и смесь перемешивали в течение 30 минут и разбавляли этилацетатом и гасили 3мл раствора NH₄OH Органический слой отделяли, промывали 1н раствором NH₄OH и соевым раствором, сушили и концентрировали Остаток превращали в его HCl-соль, как описано в Примере 257 (23мг) MS (M + H)⁺ 454

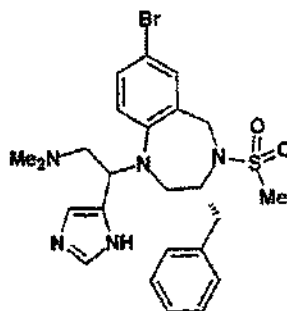
ПРИМЕР 260



(3R)-1-[2-Амино-(1Н-имидазол-4-ил)этил]-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

К перемешиваемому раствору свободного основания Примера 258 (20мг) в хлороформе (1,5мл) добавляли пербромид тетрабутиламмония Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и гасили водным раствором Na₂S₂O₃ Органический слой отделяли и промывали хлороформом Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме Остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат/метанол/NH₄OH, 10 1,0 0,1) с получением белого твердого вещества (17мг), которое превращали в его гидрохлоридную соль, как описано в Примере 257 MS (M + H)⁺ 504

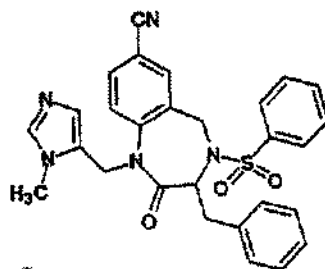
ПРИМЕР 261



(3R)-1-[2-Диметиламино)-1-(1Н-имидазол-4-ил)этил]-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 261 получали из Примера 260, как описано для Примера 259 MS (M + H)⁺ 532

ПРИМЕР 262



7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1Н-имидазол-5-илметил)-3-фенилметил-4-(фенилсульфонил)-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он, моногидрохлорид

А Метилловый эфир (R)-N-(2-амино-5-бром-фенилметил)-N-(метансульфонил)-фенилаланина

К перемешиваемому раствору метилового эфира (R)-N-(2-аминофенилметил)-N-метансульфонил)-фенилаланина (полученного из гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина восстановительным аминированием с 2-нитробензальдегидом с последующей реакцией с метансульфонилхлоридом в пиридине и восстановлением с хлоридом олова в этилацетате (7,0г, 16,5ммоль), в хлороформе (75мл) при комнатной температуре добавляли порциями пербромид тетрабутиламмония (7,1г, 14,8ммоль) Смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ с последующим добавлением твердого Na₂S₂O₃ Смесь перемешивали в течение 1 часа, концентрировали в вакууме и остаток распределяли между водой и смесью 50% этилацетат/гексан Органический слой отделяли, промывали водой, соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением Соединения А в виде масла (4,5г, 54%) MS (M + H)⁺ 503 [α]_D²⁰ +29,6° (CHCl₃, c = 0,25)

В 7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он

Раствор Соединения А (2,05г, 4,07ммоль) в N-метилпирролидиноне (10мл) в присутствии SiCN (1,1г, 12,3ммоль) нагревали при 195°C в течение 4 часов Смесь охлаждали до комнатной температуры и остаток распределяли между раствором

NH_4OH и метиленхлоридом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток кристаллизовали из метанола с получением Соединения В в виде коричневого твердого вещества (1,1г, 65%). MS (M + H)⁺ 416. Тпл 222 - 223°C.

С 7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-1-(1-трифенилметил)-1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

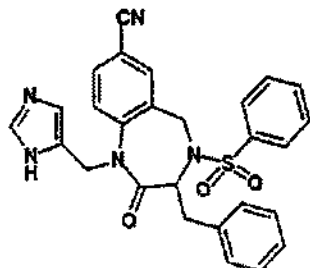
К перемешиваемому раствору Соединения В (310мг, 0,74ммоль), N-третилимидазол-4-метанола (510мг, 1,5ммоль) и трифенилфосфина (450мг, 1,72ммоль) в толуоле и дихлорэтано (20мл/3мл) при 60°C в атмосфере аргона добавляли диэтил-азодикарбоксилат (300мкл, 1,9ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексан 2/3) с получением Соединения С в виде масла (450мг, 82%).

MS (M + H)⁺ 740.

Д 7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1Н-имидазол-5-илметил)-3-фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он, моногидрохлорид.

К перемешиваемому раствору Соединения С (210мг, 0,28ммоль) в ТГФ при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли метилтрифторметилсульфонат (35мкл, 0,31ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли уксусную кислоту (0,5мл) и триэтилсилан (0,25мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 минут и остаток распределяли между 1Н NaOH и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением свободного основания Соединения Д в виде масла (100мг, 71%). Его растворяли в метаноле и добавляли 1Н раствор HCl в эфире. Растворитель удаляли с получением Примера 262 в виде твердого вещества. MS (M + H)⁺ 512. Тпл 160°C.

ПРИМЕР 263

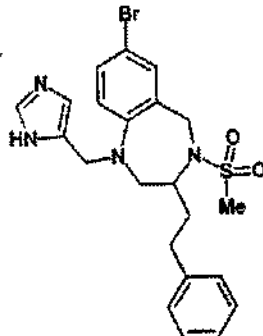


7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он, моногидрохлорид.

К перемешиваемому раствору Соединения С Примера 262 (200мг, 0,27ммоль) в CHCl_3 при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли трифторуксусную кислоту (1мл) с последую-

щим добавлением триэтилсилана (0,5мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и остаток распределяли между 1Н NH_4OH и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат, метанол, 95/5) с получением свободного основания Примера 263 в виде масла (110мг, 82%). Его растворяли в метаноле и добавляли 1Н раствор HCl в эфире. Растворитель удаляли с получением Примера 263 в виде твердого вещества. MS (M + H)⁺ 498. Тпл 195°C.

ПРИМЕР 264



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.

А 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин.

Соединение А получали из D,L-homoPhe и 6-бромизатового ангидрида, как описано в следующей последовательности. Соединение А Примера 80, за исключением того, что вместо пиридина использовали ДМФ и нагревание было при 50°C в течение 24 часов, Соединение В Примера 80, Соединение С Примера 80.

В 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин.

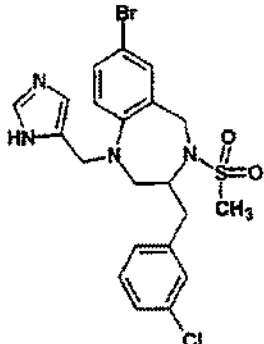
Соединение А (100мг, 0,30ммоль) растворяли в ТГФ (5мл) и добавляли DIEA (211мкл, 1,21ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (94мкл, 1,21ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 минут, концентрировали, повторно растворяли в этилацетате (50мл) и промывали водой (3 x 20мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением Соединения В в виде светло-коричневого стекловидного вещества.

С 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.

Соединение С и 4-формилимидазол растворяли в 1,2-DCE (5мл) и уксусной кислоте (0,5мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5мл). Смесь концентрировали и остаток распределяли между водой (20мл) и этилацетатом (20мл). Органический слой промывали водой (10мл), соевым раствором (10мл), сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола, 0,1% ТФУ). Подходящие фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали.

ровали. Эту процедуру повторяли с получением Примера 264 в виде белого твердого вещества (15мг, 19%) MS (M + H)⁺ 490

ПРИМЕР 265



7-Бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 2-[2-(1,1-диметилоксикарбониламино)-3-(3-хлорфенил)-пропиламино]-5-бромбензойная кислота

N-Вос-3-хлорфенилаланиналь (800мг, 2,8ммоль) и 2-амино-5-бромбензойную кислоту (660мг, 3,06ммоль) растворяли в MeOH (10мл). Добавляли молекулярные сита (3А, 7,0г) и ледяную уксусную кислоту (0,2мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли порциями цианоборгидрид натрия (200мг, 2,99ммоль) на протяжении 30 минут. Смесь перемешивали в течение 16 часов, охлаждали до 0°C и медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (30мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, концентрировали и экстрагировали этилацетатом (100мл). Этилацетатный слой промывали водой (100мл), соевым раствором (100мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Препаративная ВЭЖХ (градиент водного метанола, 0,1% ТФУ) давала Соединение А в виде прозрачного масла (100мг, 7%) MS (M + H)⁺ 481

В 2-[2-амино-3-(3-хлорфенил)пропиламино]-5-бромбензойная кислота

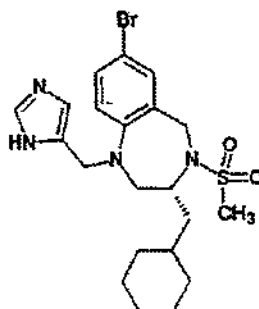
Соединение А (100мг, 0,21ммоль) перемешивали в диметилсульфиде (0,1мл) и 4N HCl в диоксане в течение 40 минут. Смесь концентрировали, повторно растворяли в метиленхлориде (20мл) и концентрировали. Последнюю процедуру повторяли три раза с получением Соединения В в виде прозрачного стекловидного вещества

С 7-Бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Соединение С получали в виде белого твердого вещества из Соединения В согласно следующей последовательности реакций. Соединение В Примера 80, Соединение С Примера 80, Соединение В Примера 264, Соединение С Примера 264

MS (M + H)⁺ 510

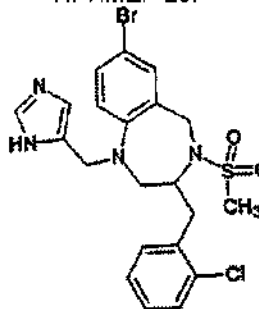
ПРИМЕР 266



(R)-7-Бром-3-(циклогексилметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 266 получали в виде белого твердого вещества из D-N-Вос-циклогексилаланиналя, как описано в Примере 265 MS (M + H)⁺ 510

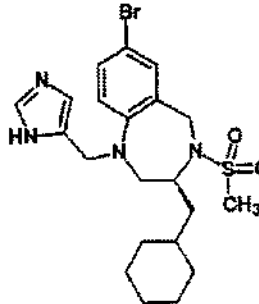
ПРИМЕР 267



7-Бром-3-[(2-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 267 получали в виде белого твердого вещества из D-N-Вос-циклогексилаланиналя, как описано в Примере 265 MS (M + H)⁺ 510

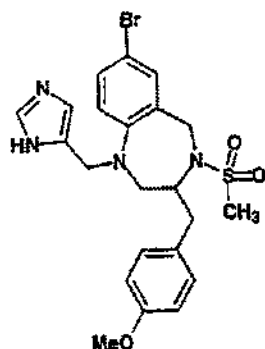
ПРИМЕР 268



(S)-7-Бром-3-(циклогексилметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 268 получали в виде белого твердого вещества из L-N-Вос-циклогексилаланиналя, как описано в Примере 265 MS (M + H)⁺ 482

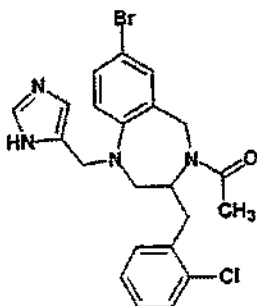
ПРИМЕР 269



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 269 получали в виде белого твердого вещества из D,L-N-Вос-4-метоксифенилаланина, как описано в Примере 265 MS (M + H)⁺506

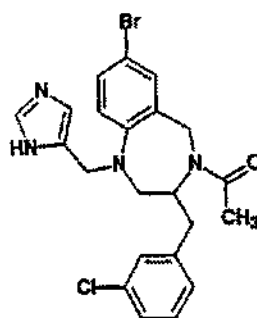
ПРИМЕР 270



4-Ацетил-7-бром-3-[(2-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 270 получали в виде белого твердого вещества из 7-бром-3-[(2-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина, как описано для Соединений D и E Примера 80 MS (M + H)⁺475

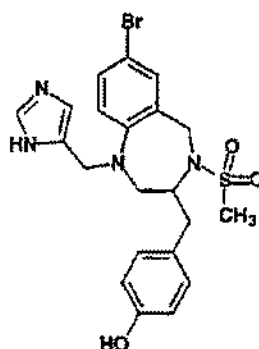
ПРИМЕР 271



4-Ацетил-7-бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 271 получали в виде белого твердого вещества из 7-бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина, как описано в Примере 270 MS (M + H)⁺475

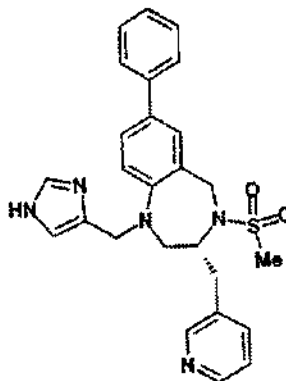
ПРИМЕР 272



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-[(4-гидроксифенил)метил]-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

К раствору Примера 269 (30мг, 0,059ммоль) в смеси дихлорметана (5мл) и 1,2-дихлорэтана (5мл) добавляли раствор BBr₃ (1M в дихлорметане, 0,5мл) Смесь перемешивали в течение 16 часов и добавляли 5% гидроксид аммония (10мл) Смесь перемешивали еще в течение 1 часа, концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали Лиофилизат растворяли в метаноле (0,5мл) и 1N HCl (5мл) Эту смесь концентрировали и лиофилизировали Эту процедуру повторяли с получением Примера 272 в виде белого твердого вещества (20мг, 60%) MS (M + H)⁺490

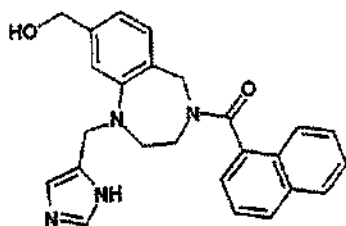
ПРИМЕР 273



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 273 получали в виде светложелтого твердого вещества из D-пиридилаланина и Соединения В Примера 226 при помощи следующей последовательности реакций Соединение С Примера 226, Соединение D Примера 226, Соединение В Примера 264, Соединение С Примера 264 MS (M + H)⁺474

ПРИМЕР 274



2,3,4,5-Тетрагидро-8-(гидроксиметил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид
А 8-[2,3,4,5-Тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дионил]-карбоновая кислота

Смесь 7-карбоксиизатового ангидрида (полученного из трифосгена и 4-карбокси-2-аминобензойной кислоты, 20г, 0,09моль) и гидрохлорида этилглицина (13,5г, 0,097моль) в безводном пиридине (200мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 часов и охлаждали до комнатной температуры. Пиридин выпаривали и остаток промывали водой и затем EtOAc. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением Соединения А (17,5г, 88%) в виде белого твердого вещества.

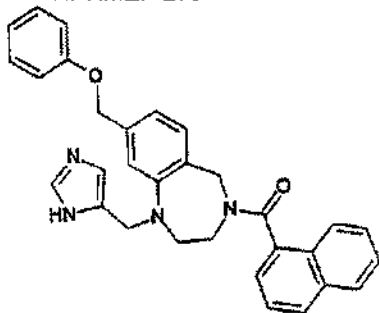
В 2,3,4,5-Тетрагидро-8-(гидроксиметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Боран (1,0М в ТГФ, 1л) добавляли к суспензии Соединения А (10г, 45ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля (10мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов, охлаждали до 0°C и гасили 6N HCl (20мл). Растворитель выпаривали и остаток растворяли в воде (30мл) и смесь нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 и выпаривали. Остаток выпаривали из метанола и очищали колоночной флэш-хроматографией (10% MeOH, 1% NH_4OH в CH_2Cl_2) с получением Соединения В в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 179.

С 2,3,4,5-Тетрагидро-8-(гидроксиметил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 274 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения В, как описано для Соединения F Примера 41, с хроматографией с использованием смеси 5% MeOH/0,5% NH_4OH /метилпиперид, и Соединения D Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ перед образованием соли HCl. MS (M + H)⁺ 413.

ПРИМЕР 275

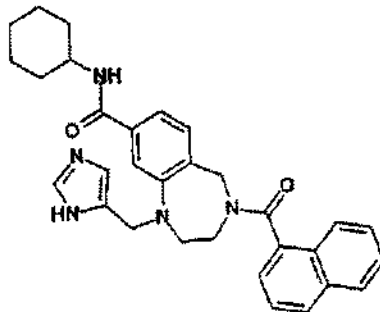


2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-(феноксиметил)-1-нафталинилкарбонил)-8-(феноксиметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Раствор Примера 274 (0,38г, 0,9ммоль) и

W_2O (1,2г, 5,4ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) перемешивали в течение 48 часов и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (4% MeOH в CH_2Cl_2) с получением защищенного аналога имидазола в виде белого твердого вещества (0,190г, 40%). Смесь части этого материала (42мг, 0,08ммоль), Ph_3P (28мг, 0,1ммоль), фенола (30мг, 0,3ммоль) и диэтилазодикарбоксилата (0,05мл, 0,3ммоль) в ТГФ (7мл) перемешивали в течение 48 часов в атмосфере азота. Добавляли 1N HCl (5мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и выпаривали. Остаток обрабатывали 6M HCl, экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 10мл) и водный слой выпаривали с получением твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращали в его соль HCl лиофилизацией из 1M HCl (5мл) с получением Примера 275 в виде белого твердого вещества (10мг, 24%). MS (M + H)⁺ 489.

ПРИМЕР 276



N-Циклогексил-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-8-(гидроксиметил)-1H-1,4-бис-(1-нафталинилкарбонил)-бензодиазепин

Нафтоилхлорид (18мл, 110ммоль) добавляли к раствору Соединения В Примера 274 (24г, 29ммоль) в пиридине (150мл) и полученный раствор перемешивали в течение 10 часов и выливали в смесь воды со льдом. Полученный осадок отфильтровывали и твердое вещество промывали водой и подвергали флэш-хроматографии (3% MeOH в CH_2Cl_2) с получением тринафтоата в виде желтого твердого вещества (8,4г, 45%). Часть этого материала (5,63г, 87ммоль) в MeOH (60мл) перемешивали с 1M NaOMe в MeOH (40мл) в течение 10 часов и выпаривали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (150мл) и раствор промывали H_2O (50мл) и 1N HCl (50мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Очистка флэш-хроматографией (5% MeOH в CH_2Cl_2) давала Соединение А в виде белого твердого вещества (3,8г, 89%). MS (M + H)⁺ 486.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-нафталинилкарбонил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-карбоновая кислота

Реагент Jones (5% CrO_3 в 10% H_2SO_4 в H_2O , 15мл) медленно добавляли к раствору Соединения А (2,7г, 5,6ммоль) в ацетоне (50мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Избыток CrO_3 разрушали добавлением iPrOH. Водный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 100мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением твердого вещества, которое очищали флэш-хроматографией (5% MeOH в CH_2Cl_2) с по-

лучением Соединения В в виде твердого вещества (2,30г, 82,7%) MS (M + H)⁺ 499

С 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-карбоновая кислота

Смесь Соединения В (1,02г, 2ммоль) в MeOH (40мл) нагревали с обратным холодильником с KOH (7,75г, 138ммоль) в H₂O (10мл) в течение 40 часов. MeOH выпаривали и водный раствор нейтрализовали концентрированной HCl. Полученный осадок фильтровали и промывали H₂O. Твердое вещество сушили с получением Соединения С в виде белого твердого вещества (0,635г, 90%) MS (M + H)⁺ 347

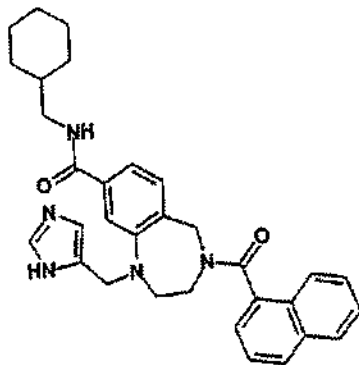
Д N-Циклогексил-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид

Раствор циклогексиламина (0,32г, 3,2ммоль) и диизопропилэтиламина (1мл, 5,7мл) в DMF (1мл) добавляли к раствору EDC (0,12г, 0,62ммоль), HOBT (0,13г, 0,9ммоль) и Соединения С (20мг, 0,06ммоль) в DMF (5мл). Раствор перемешивали в течение 24 часов и выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20мл) и раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, 1н HCl (5мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением Соединения Д в виде светложелтого твердого вещества (40мг)

Е N-Циклогексил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид

Соединение Е получали из Соединения Д, как описано для Соединения Д Примера 1, с очисткой препаративной ВЭЖХ перед образованием соли HCl MS (M + H)⁺ 508

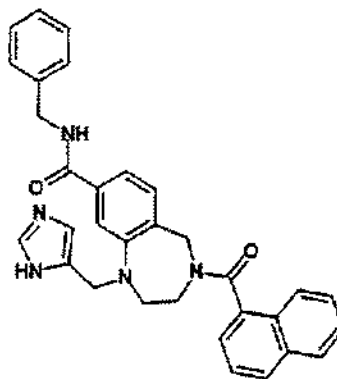
ПРИМЕР 277



N-(Циклогексилметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид

Пример 277 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения С Примера 276 и циклогексиламина, как описано для Соединений Д и Е Примера 276 MS (M + H)⁺ 522

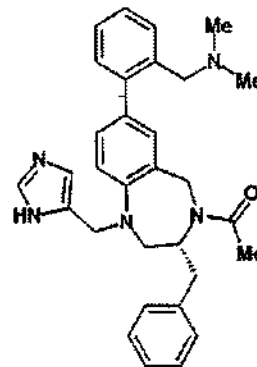
ПРИМЕР 278



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(1-нафталинилкарбонил)-N-фенилметил-1Н-1,4-бензодиазепин-8-карбоксамид, дигидрохлорид

Пример 278 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения С Примера 276 и бензиламина, как описано для Соединений Д и Е Примера 276 MS (M + H)⁺ 517

ПРИМЕР 279



(R)-4-Ацетил-7-[2-((диметиламино)метил)фенил]-1,2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 2-[(R)-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дион-7-ил]-бензальдегид

Соединение А получали в виде желтого твердого вещества из Соединения А Примера 224 и 4-формилбензолбороновой кислоты, как описано для Соединения А Примера 12, с ТГФ в качестве растворителя, с нагреванием с обратным холодильником в течение 10 часов и обработкой при помощи экстракций MS (M + H)⁺ 371

В (R)-7-(2-(Диметиламинометил)-фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Раствор Соединения А и диметиламина (1,0М в ТГФ, 10мл) в смеси 1:10 AcOH/CH₂Cl₂ (20мл) перемешивали в течение 1 часа. Добавляли NaBH(OAc)₃ (2,0г). Перемешивание продолжали в течение 14 часов. Растворитель выпаривали и остаток обрабатывали 1н NaOH (10мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH в CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили и выпаривали с получением бледножелтого твердого вещества, которое очищали флэш-хроматографией (10% MeOH, 1% Et₃N в CH₂Cl₂) с получением Соединения В в виде белого твердого вещества (1,13г, 98%) MS (M +

H)⁺ 400

С (R)-7-(2-(Диметиламинометил)-фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Раствор Соединения В (1,13г) в сухом ТГФ обрабатывали LAH (1,0М в ТГФ, 15мл) при 0°C. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов, охлаждали до 0°C и добавляли H₂O (5мл) и затем ТГФ (10мл) и 20% NaOH (5мл). Раствор в ТГФ декантировали и твердое вещество промывали ТГФ. Объединенные ТГФ-растворы выпаривали и остаток растворяли в CH₂Cl₂ (20мл). Раствор выпаривали с получением Соединения С в виде бледножелтого твердого вещества (0,7г, 67%) MS (M + H)⁺ 372

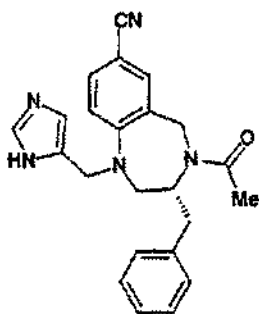
Д (R)-4-Ацетил-7-[2-[(диметиламино)метил]фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Ацетилхлорид (0,03мл, 1,1 экв) в CH₂Cl₂ (0,3мл) добавляли к раствору Соединения С (0,155г, 0,41ммоль) и DIEA (0,4мл, 2,7ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл). Смесь перемешивали в течение 20 минут и выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc и раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением Соединения Д в виде масла (0,14г, 84%)

Е (R)-4-Ацетил-7-[2-[(диметиламино)метил]фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Соединение Е получали из Соединения Д, как описано для Соединения Е Примера 276 MS (M + H)⁺ 492

ПРИМЕР 280



(R)-4-Ацетил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение А получали в виде белого твердого вещества из Соединения С Примера 248, как описано для Соединения А Примера 4, с перемешиванием в ТГФ в течение 10 часов

В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение В получали из Соединения А, как описано для Соединения Д -Примера 1

С (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

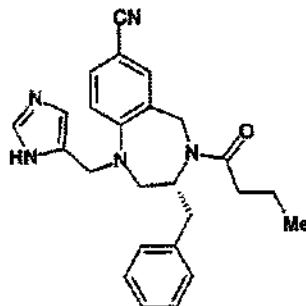
Соединение С получали из Соединения В об-

работкой 4М HCl в смеси 4:1 этилацетат:диоксан MS (M + H)⁺ 244

Д (R)-4-Ацетил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Соединение Д получали из Соединения С обработкой DIEA, EDC, HOBT и уксусной кислотой в ДМФ в течение 14 часов. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращение в его HCl-соль лиофилизацией из 1М HCl давали Пример 280 в виде твердого вещества MS (M + H)⁺ 386

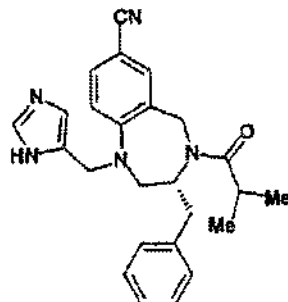
ПРИМЕР 281



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(1-оксобутил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 281 получали в виде твердого вещества из Соединения С Примера 280 и масляной кислоты, как описано для Соединения Д Примера 280 MS (M + H)⁺ 414

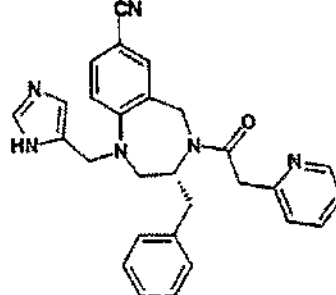
ПРИМЕР 282



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2-метил-1-оксопропил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 282 получали в виде твердого вещества из Соединения С Примера 280 и изомасляной кислоты, как описано для Соединения Д Примера 280 MS (M + H)⁺ 414

ПРИМЕР 283

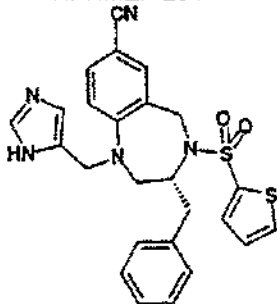


(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-

пиридилацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 283 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения С Примера 280 и 2-пиридилуксусной кислоты, как описано для Соединения D Примера 280 MS (M + H)⁺ 464

ПРИМЕР 284



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

A (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

2-Тиофенсульфонилхлорид (34,56г, 0,19ммоль) в CH₂Cl₂ (200мл) добавляли к раствору Соединения С Примера 248 (37,4г, 0,142ммоль) и DIEA (38мл, 0,23ммоль) в CH₂Cl₂ (500мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 48 часов и выпаривали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (500мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 500мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Оставшееся желтое масло очищали флэш-хроматографией (20%, затем 50% этилацетат/гексан) с получением Соединения A в виде желтого твердого вещества (55г, 95%).

B (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Смесь Соединения A (55г, ~0,134ммоль) и 4-формилпиридазола (51г, 0,53ммоль) в AcOH/CH₂ClCH₂Cl (140мл/600мл) перемешивали в течение 50 минут при 55°C в атмосфере азота. Добавляли NaBH(OAc)₃ (всего 72г, 0,34ммоль) на протяжении 15 часов (каждые 1,5 часа - 2 часа, в среднем добавляли ~6г) до тех пор, пока ВЭЖХ-анализ не показывал отсутствие Соединения A. Добавляли MeOH (250мл) и растворитель выпаривали. Остаток перемешивали с H₂O (100мл), затем 4% NaOH (800мл) в течение 30 минут. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 800мл). Объединенные органические слои промывали 5% NaOH (800мл) и сушили над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя давало масло (85г), которое очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 5% MeOH в EtOAc) с получением 70г влажного твердого вещества. Добавляли HCl (1,0M в эфире, 400мл, 0,4ммоль) к раствору этого твердого вещества в EtOAc (600мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 20 минут и выпаривали. Остаток промывали EtOAc (2 x 500мл) и эфиром (2 x 100мл) и сушили при высо-

ком вакууме с получением Соединения B (63г, 83%) в виде твердого вещества нестандартного белого цвета MS (M + H)⁺ 490

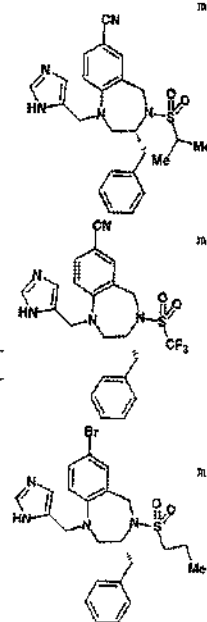
¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 2,90(м,2H), 3,15(м,2H), 3,90(м,1H), 4,3 - 5,1(м,4H), 6,40(д,7Гц,1H), 7,0 - 7,6(м,11H), 8,90(с,1H)

ПРИМЕРЫ 285 - 295

Примеры 285 - 295 получали из Соединения С Примера 248 (Примеры 285, 286, 291, 292, 293, 294, 295), Соединения B Примера 224 (Примеры 287, 288) или Соединения B Примера 232 (Примеры 289, 290) и соответствующего сульфонилхлорида, как описано для Примера 284

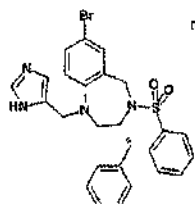
Пример Масс-спектр

285	(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(1-метилэтил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-214665	m/z 450 (M+H)
286	(R)-7-Циано-(R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[(трифторметил)сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-214666	m/z 476 (M+H)
287	(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид	m/z 501 (M+H)



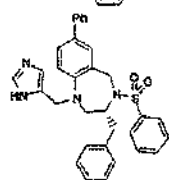
рид. BMS-215354

- 288 (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-215355.



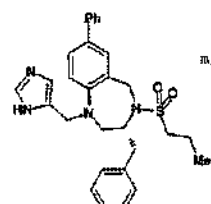
m/z 539
(M+H)

- 289 (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-215356



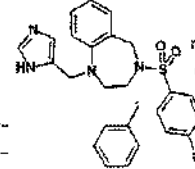
m/z 535
(M+H)

- 290 (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-215357



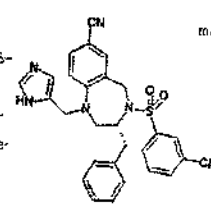
m/z 501
(M+H)

- 291 ⁺(R)-7-Циано-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-218319



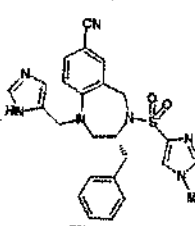
m/z 502
(M+H)

- 292 (R)-7-Циано-4-[(3-цианофенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-218320



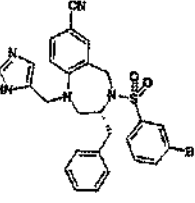
m/z 509
(M+H)

- 293 (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. BMS-218322



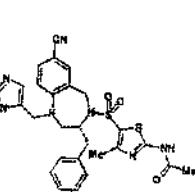
m/z 488
(M+H)

- 294 (R)-4-[(3-Бромфенил)сульфонил]-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид. BMS-218735



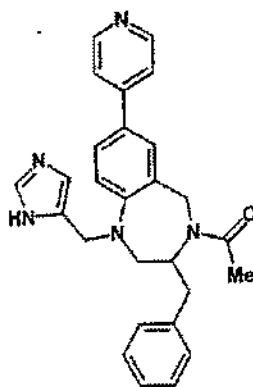
m/z 563
(M+H)

- 295 (R)-4-[(5-[(7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-ил]-4-метил-2-тиазолил)ацетамид, дигидрохлорид. BMS-218736



m/z 562
(M+H)

ПРИМЕР 296



4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А 4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-трифторацетил-3-(фенилметил)-7-бром-1H-1,4-бензодиазепин

Ацетилхлорид добавляли к раствору Соединения В Примера 75 (0,32ммоль, 100мг) и NEt_3 (220мл, 1,58ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 при 0°C. После 5 минут добавляли трифторуксусный ангидрид (0,63ммоль, 90мл) и реакцию перемешивали еще в течение 10 минут, концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (50% EtOAc/гексан) с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (140мг, 98% после двух стадий) MS (M + H)⁺ 455

В 4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-трифторацетил-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин

Смесь Соединения А (0,27ммоль, 124мг), 4-трибутилстаннилпиридина (0,54ммоль, 200мг) и 15% мол $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47мг) в 3мл толуола дегазировали и нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона. После 16 часов реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (10% EtOAc/гексан) с получением Соединения В в виде желтого масла (60мг, 49%) MS (M + H)⁺ 454

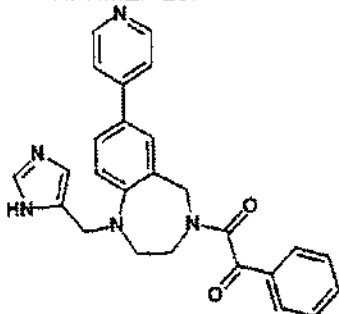
С 4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин

NaOH (5 капель 2N водного раствора NaOH) добавляли к раствору Соединения В (60мг, 0,13ммоль) в 3мл MeOH и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали и распределяли между 2N NaOH (5мл) и смесью 10% изopropanол/ CH_2Cl_2 (5мл). Водный слой экстрагировали 3 раза смесью 10% изopropanол- CH_2Cl_2 и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением Соединения С

Р 4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

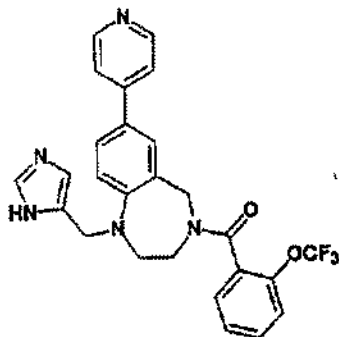
К смеси Соединения D в 2мл смеси 1:1 AcOH/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ добавляли 4-формилпимидазол (0,39ммоль, 38мг) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,39ммоль, 83мг). Смесь нагревали при 50°C в течение 4 часов, концентрировали и распределяли между 2N NaOH (5мл) и смесью 10% изopropanол/ CH_2Cl_2 (5мл). Водный слой экстрагировали 3 раза смесью

ПРИМЕР 297



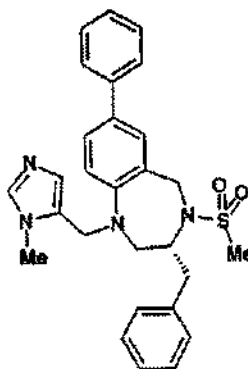
Пример 297 получали в виде желтого твердого вещества из 7-бром-1,4-бензодиазепина (см. Примера 11) и бензоилмуравьиной кислоты согласно следующей последовательности реакций. Пример 252, в смеси 10:1 метиленхлорид:ДМФ и с хроматографией со смесью 50% EtOAc/гексан, обработка трифторуксусным ангидридом и обработка, описанная для Соединения А Примера 296, Соединения В, С и D Примера 296 MS (M + H)⁺ 438

ПРИМЕР 298



Пример 298 получали в виде желтого твердого вещества из 2-(трифторметокси)-бензойной кислоты, как описано для Примера 297 MS (M + H)⁺ 494

ПРИМЕР 299



Мезилхлорид (0,12мл, 1,6ммоль) добавляли по каплям к раствору Соединения D Примера 226 (0,50г, 1,3ммоль) и DIEA (0,78мл, 4,5ммоль) в метилхлориде (20мл) при -78°C Смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов, гасили 10% NaHCO₃ (100мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150мл) Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом Остаток очищали флэш-хроматографией (5/2гексан/этилацетат) с получением Соединения A (0,52г, 100%) в виде желтого твердого вещества

Ди-трет-бутилдикарбонат (55,4г, 254ммоль) добавляли к суспензии 4-формилимидазола (20,0г, 208ммоль) и DIEA (36,2мл, 208ммоль) в 400мл метиленхлорида при комнатной температуре. Смесь нагревали до 40°C с получением прозрачного раствора и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (200мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 400мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (5 - 50% этилацетат/гексан) с получением Соединения В (35,2г, 87%) в виде белого твердого вещества MS ($\text{M} + \text{NH}_4 + \text{CH}_3\text{CN}$)⁺ 256

Метилтрифлат (22,3мл, 197ммоль) добавляли медленно к раствору Соединения В (35,1г, 179ммоль) в CH_2Cl_2 (740мл) при -78°C . Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Полученный белый осадок гасили порциями насыщенного раствора карбоната калия (112г/100мл H_2O) при комнатной температуре. Двухфазный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали смесью 9/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PrOH}$ (4 x 300мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматогией (1/9/1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) с получением Соединения С (17,4г, 88%) в виде белого

твердого вещества MS (M + H)⁺ 111

D) (R)-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

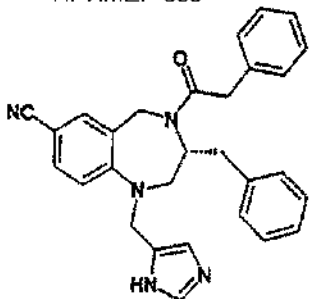
Соединение С (0,065г, 0,59ммоль) добавляли к раствору Соединения А (0,23г, 0,59ммоль) и молекулярных сит 3А в смеси 1/1 DCE уксусная кислота (4мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,13г, 0,59ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Последнюю процедуру повторяли еще два раза. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метилеихлоридом (10мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 25% NH₄OH (100мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 100мл), объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖК (10 - 90% водный MeOH с 0,1% ТФУ) и подходящие фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток выпаривали из CH₃OH (5мл) и 1н HCl (3мл) четыре раза. Остаток растворяли в CH₃CN (3мл) и воде (3мл) и лиофилизировали с получением Примера 299 (0,26г, 80%) в виде белого твердого вещества Т пл 106 - 114°C MS (M + H)⁺ 487 [α]_D = +91 (с = 0,35, CH₃OH)

Анал. рассчит. для C₂₈H₃₀N₄O₂S · HCl · 0,9H₂O

Рассчитано C 57,88, H 5,17, N 9,06, Cl 4,59, S 5,18

Найдено C 57,88, H 5,49, N 9,14, Cl 4,64, S 5,31

ПРИМЕР 300

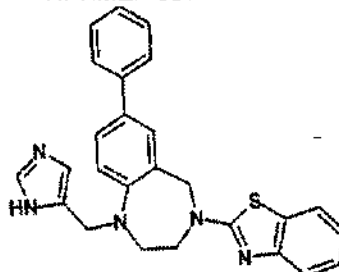


(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(фенилацетил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

К нагревающемуся с обратным холодильником раствору (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-(фенилацетил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (полученного из Соединения С Примера 248 EDC/HOAt-связыванием с фенилуксусной кислотой 0,100г, 0,26ммоль) и 4-формилимидазола (0,025г, 0,26ммоль) в AcOH (0,3мл) и дихлорэтано (0,5мл) с ситами 3А добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,055г, 0,26ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов и затем в течение 3 дней с дополнительным добавлением альдегида и триацетоксиборгидрида натрия (3 x 1экв каждого) каждый день. Смесь разбавляли CHCl₃ (10мл), NH₄OH (5мл) и NaHCO₃ (5мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl₃ (2

x 20мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO₃, водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖК (градиент 20 - 90% водного метанола с 1% ТФУ) и образовывали соль HCl этого продукта с получением Примера 300 в виде светложелтого твердого вещества (4мг, 3%) MS (M + H)⁺ 462⁺

ПРИМЕР 301



4-(2-Бензотиазолил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

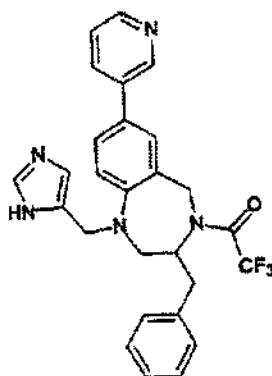
А 4-(2-Бензотиазолил)-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин

Хлорбензотиазол (0,41ммоль, 53мл) добавляли к раствору Соединения В Примера 12 (0,34ммоль, 100мг) и триэтиламина (1,36ммоль, 190мл) в ДМФ (1,0мл) и реакцию выдерживали при 60°C. Спустя 1 час добавляли еще 2-хлорбензотиазол (60мл). Спустя 2 часа реакцию гасили 2н NaOH (10мл), экстрагировали (2 x 10мл) CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением Соединения А

В 4-(2-Бензотиазолил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

4-Формилимидазол (0,68ммоль, 65мг) и NaBH(OAc)₃ (0,51ммоль, 108мг) добавляли к раствору Соединения А в смеси 1:1 AcOH/(CH₂Cl)₂ (2мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили 5мл нас. NaHCO₃, разбавляли 2н NaOH (50мл) и экстрагировали (2 x 25мл) смесью 10% IPA/CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией (94мг, 50% выход после двух стадий). Лиофилизация из 1н HCl давала Пример 301 в виде серого твердого вещества MS (M + H)⁺ 438

ПРИМЕР 302



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-7-(3-пиридинил)-4-(трифторацетил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-7-бром-1,4-бис-(трифторацетил)-1Н-1,4-бензодиазепин

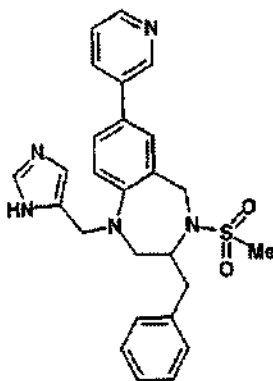
(CF₃CO)₂O (7,25ммоль, 1,0мл) добавляли к Соединению В Примера 75 (1,61ммоль, 510мг) и триэтиламина (9,66ммоль, 1,35мл) в CH₂Cl₂ (10мл) при комнатной температуре. Спустя 30 минут реакцию концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (770мг, 94%) MS (M + H)⁺ 507

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-7-(3-пиридинил)-4-(трифторацетил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Пример 302 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения А согласно следующей последовательности. Соединение В Примера 296, с применением 3-трибутилстанилпиридина, Соединение С Примера 298, Соединение D Примера 298

MS (M + H)⁺ 492

ПРИМЕР 303



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(3-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-7-(3-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин

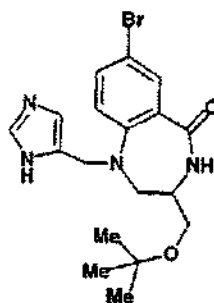
Твердый КОН (150мг) добавляли к раствору 2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-7-(3-пиридинил)-1,4-бис(трифторацетил)-1Н-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано для Соединения В Примера 302, 100мг, 0,2ммоль) в MeOH (4мл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 3 часов, концентрировали, разбавляли 2Н NaOH (15мл) и экстрагировали (3 x 5мл) смеси 10% 1РА/CH₂Cl₂ с получением 60мг Соединения А.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(3-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Метансульфонилхлорид (0,39ммоль, 30мл) добавляли к смеси Соединения А (0,086ммоль, 27мг) и DIEA (0,86ммоль, 150мл) в CH₂Cl₂ (1,0мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, концентрировали, разбавляли в 2Н NaOH (10мл) и экстрагировали (2 x 5мл) смесью 10% 1РА/CH₂Cl₂. Раствор сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в смеси 1:1 AcOH (CH₂Cl₂)₂ (2мл). Добавляли 4-формилимидазол (0,69ммоль, 66,3мг) и NaBH(OAc)₃ (0,69ммоль, 146мг) и смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов, концен-

трировали, разбавляли 2Н NaOH (20мл), насыщенным NH₄OH (5мл) и экстрагировали (2 x 5мл) смесью 10% 1РА/CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Соответствующие фракции объединяли, выпаривали и ТФУ-соль превращали в HCl-соль с 1Н HCl с получением Примера 303 в виде желтого твердого вещества (5мг, выход после 3 стадий = 9%) MS (M + H)⁺ 474

ПРИМЕР 304



7-Бром-3-[(1,1-диметилэтокси)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1-((1Н-имидазол-4-илметил)-5Н-1,4-бензодиазепин-5-он

А 2-[(2-(флуоренилметоксикарбониламино)-3-(1,1-диметилэтокси)пропил)амино]-5-бромбензойная кислота

Раствор D,L-Fmoc-(O-tBu)-сериналя (полученного восстановлением LAH D,L-Fmoc-Ser(tBu)-N(Me)OMe, 18г, 49ммоль), бромантраниловой кислоты (19г, 88ммоль) и ледяной уксусной кислоты (2мл) в сухом метаноле (5мл) и ТГФ (40мл) перемешивали в течение 10 минут с последующим добавлением NaBH₃CN (5,5г, 88ммоль) на протяжении 1 часа. Перемешивание продолжали в течение 1 часа. Осажденный продукт отфильтровывали, промывали водой и сушили при высоком вакууме с получением 25г (89,4%) Соединения А в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 569

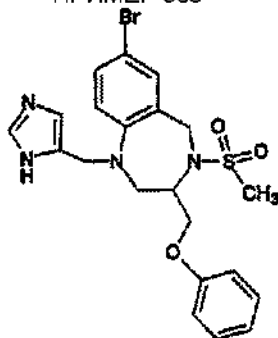
В 7-Бром-3-[(1,1-диметилэтокси)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бензодиазепин-5-он

К раствору Соединения А (17г, 29ммоль) в ТГФ (150мл) добавляли диэтиламин (30мл, 290ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Полученный осадок растворяли в этиловом эфире (100мл) и 1Н водном хлористом водороде (400мл). Образовавшийся тяжелый белый осадок отфильтровывали, промывали смесью гексан/этиловый эфир и сушили под высоким вакуумом. Часть полученного белого твердого вещества (8,2г, 24ммоль) с EDC (4,5г, 24ммоль), HOBT (3,2г, 24ммоль) и DIEA (12,4мл, 71ммоль) в ДМФ (80мл) перемешивали в течение 16 часов и выливали в раствор 10% водного LiCl (200мл) и этилацетата (90мл). Слои разделяли. Органический слой промывали 4 x 40мл 10% водным LiCl, 4x 1Н водным хлористым водородом, 2 x 50мл соевым раствором и 1 x 50мл водой. Раствор сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 7,2г (всего 83% для двух стадий) Соединения В в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 329

С 7-Бром-3-[(1,1-диметилэтокси)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1-((1Н-имидазол-4-илметил)-5Н-1,4-бензодиазепин-5-он

Пример 304 получали в виде белого твердого вещества с выходом 40% из Соединения В, как описано для Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺ 409

ПРИМЕР 305



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(феноксиметил)1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А 7-Бром-3-[(1,1-диметилэтокс)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-5H-1,4-бензодиазепин

Соединение В Примера 304 (0,5г, 1,5ммоль) объединяли с 10мл ТФУ и 1М ЛАН в ТГФ (4мл, 4ммоль) Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов Добавляли диэтиловый эфир (40мл) и 1н NaOH (40мл) с последующим добавлением солевого раствора и спой разделяли Органический слой промывали 1н NaOH, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 413мг (88%) Соединения А в виде стекловидного твердого вещества MS (M + H)⁺ 314

В 7-Бром-3-[(1,1-диметилэтокс)метил]-4-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-5H-1,4-бензодиазепин

Соединение В получали в виде белого твердого вещества с выходом 71% из Соединения А, как описано для Соединения С Примера 224 MS (M + H + tBu)⁺ 337

С 7-Бром-3-(гидроксиметил)-4-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-5H-1,4-бензодиазепин

Раствор Соединения В (1,1г, 2,8ммоль) в ТФУ (8мл) и метиленхлориде (8мл) перемешивали в течение 3 часов и концентрировали Растирание с этиловым эфиром и высушивание под вакуумом давали 700мг (74%) Соединения С в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 337

Д 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(феноксиметил)-1H-1,4-бензодиазепин

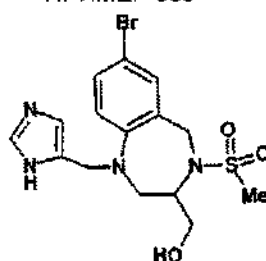
К раствору Соединения С (50мг, 0,15ммоль) в метиленхлориде (10мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (82мг, 0,30ммоль) Раствор охлаждали до -40°C в атмосфере азот Добавляли трифторсульфоновый ангидрид (0,85мл, 0,30ммоль) и раствор перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа при -40°C В отдельной колбе фенол (100мг, 1,1ммоль) добавляли к раствору гидроксида натрия (44мг, 1,1ммоль, 80% дисперсия в минеральном масле, предварительно промытом гексаном) в ТГФ (2,5мл) Этот раствор перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды в атмосфере азота и бы-

стро добавляли к раствору трифлата После перемешивания в течение 20 минут раствор разбавляли метиленхлоридом (40мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества Этот материал флэш-хроматографировали на диоксиде кремния с элюцией смесью 1:1 этилацетат гексан с получением 30мг (49%) Соединения D в виде твердого вещества нестандартного белого цвета MS (M + H)⁺ 411

Е 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(феноксиметил)1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 305 получали из Соединения D в виде белого твердого вещества с выходом 27%, как описано для Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺ 491

ПРИМЕР 306

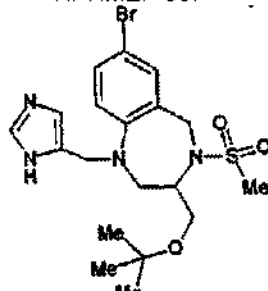


7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(гидроксиметил)-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 306 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 12% из Соединения С Примера 305, как описано для Соединения D Примера 224

MS (M + H)⁺ 417

ПРИМЕР 307

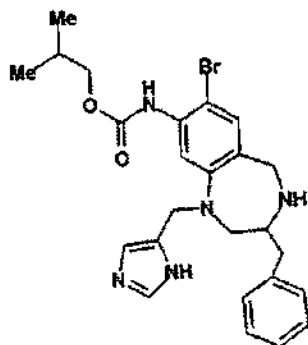


7-Бром-3-(1,1-диметилэтокс)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

Пример 307 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 23% из Соединения В Примера 305, как описано для Соединения D Примера 224

MS (M + H)⁺ 472

ПРИМЕР 308



[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир, тригидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-8-амино-1H-1,4-бензодиазепин

Раствор 2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-8-амино-1H-1,4-бензодиазепина (описанного в Соединении В Примера 98, 1,0г, 3,5ммоль) и Вос-ангидрида (0,77г, 3,5ммоль) перемешивали в ТГФ (15мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. После 16 часов смесь концентрировали. Остаток растирали с гексаном и CHCl_3 с получением оливково-серого твердого вещества. Фильтрат концентрировали и растирали с гексаном и CHCl_3 с получением дополнительного количества оливково-серого твердого вещества. Твердые вещества объединяли и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (20%, затем 30% EtOAc в гексане) с получением Соединения А (0,542г, 40%) $\text{MS (M + H)}^+ 354^+$

В [2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир

К раствору Соединения А (115мг, 0,3 моль) в дихлорметане (2мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям DIPEA (0,1мл, 0,6ммоль) и изобутилхлорформиат. После 20 минут добавляли воду (2мл) и насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали хлороформом (15мл). Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюцией 20% EtOAc в гексане с получением Соединения В (125мг, 92%) в виде твердого вещества $\text{MS (M + H)}^+ 454^+$

С [7-Бром-2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир

К раствору Соединения В (100мг, 0,22ммоль) в хлороформе (2мл) добавляли по каплям раствор трибромида тетрабутиламмония (106мг, 0,22ммоль) в хлороформе (1мл) на протяжении 5 минут. Спустя 10 минут смесь промывали раствором бисульфата натрия (5мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле с элюцией 20% EtOAc в гексане давала Соединение С (110мг, 94%) в виде твердого вещества $\text{MS (M + H)}^+ = 532^+$

Д [7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-

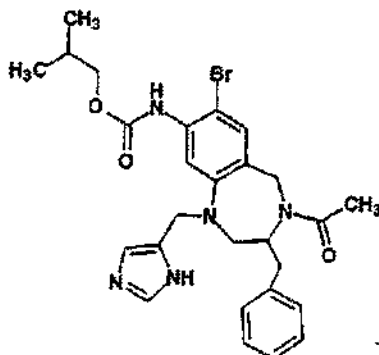
4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир

К раствору Соединения С (100мг, 0,19ммоль) и 4-фор-милимидазола (36мг, 0,3ммоль) в смеси дихлорметана (2мл) и уксусной кислоты (0,6мл) добавляли молекулярные сита 3А и смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (105мг, 0,5ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи (18 часов). Добавляли другую порцию альдегида и боргидридного реагента (36мг и 105мг, соответственно). После 4 часов смесь фильтровали через целит и промывали хлороформом. Фильтрат концентрировали и обрабатывали хлороформом и NH_4OH (10мл каждого). После интенсивного перемешивания в течение 30 минут органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением Соединения D (110мг, 86%) $\text{MS (M + H)}^+ = 612^+$

Е [7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир, тригидрохлорид

К раствору Соединения D (105мг, 0,17ммоль) в хлороформе (1мл) добавляли HCl в диоксане (3мл, 4М раствор). После 4 часов смесь концентрировали. Добавляли хлороформ (5мл) и смесь концентрировали в вакууме с получением Примера 308 в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (110мг, 100%) $\text{MS (M + H)}^+ = 512$

ПРИМЕР 309

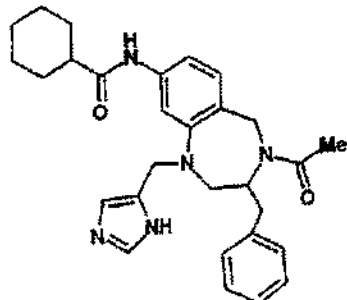


[4-Ацетил-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир

К раствору Примера 308 (18мг, 0,03ммоль) в ДМФ (0,2мл) добавляли пиридин (0,3мл), уксусный ангидрид (0,2мл) и DMAP (10мг) и смесь перемешивали в течение 20 часов. Добавляли уксусный ангидрид (0,1мл) и смесь перемешивали в течение 4 часов. Смесь распределяли между хлороформом и водой (по 10мл каждого компонента). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором CuSO_4 (2 x 10мл), сушили (K_2CO_3) и концентрировали. Очистка ВЭЖХ с обратной фазой с элюцией 40 - 90% водным метанолом, содержащим 0,1% ТФУ, на колонке C-18 давала твердое вещество, которое обрабатывали 1N водной HCl (2 x 10мл) с последующим концентрированием. Твердое вещество растворяли в воде и лиофилизировали с получением Примера

309 в виде бледножелтого твердого вещества (13мг, 70%) MS (M + H)⁺ = 554

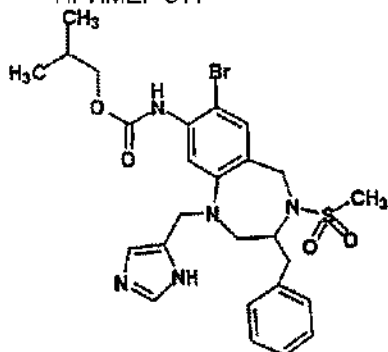
ПРИМЕР 310



N-[4-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, ди-гидрохлорид

Пример 310 получали с выходом 50% в виде бледножелтого твердого вещества из Соединения С Примера 246, как описано для Примера 309 MS (M + H)⁺ = 486

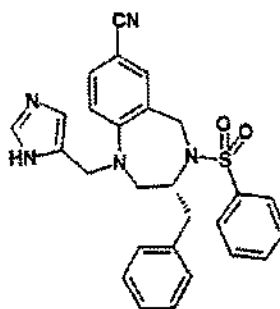
ПРИМЕР 311



[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-8-ил] карбаминовая кислота, 2-метилпропиловый эфир

К раствору Примера 308 (31мг, 0,05ммоль) в ДМФ (0,2мл) при комнатной температуре добавляли TEA (0,2мл), дихлорметан (0,2мл) и метансульфонилхлорид (0,024мл, 0,3ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов и распределяли между хлороформом и насыщенным раствором NaHCO₃ (10мл каждого). Органический слой отделяли, сушили (K₂CO₃) и концентрировали. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой с элюцией 40 - 90% водным метанолом, содержащим 0,1% ТФУ, на колонке C-18 давала твердое вещество, которое обрабатывали 1N водной HCl (2 x 10мл) с последующим концентрированием. Твердое вещество растворяли в воде и лиофилизировали с получением Примера 311 в виде бледножелтого твердого вещества (13мг, 70%) MS (M + H)⁺ = 590

ПРИМЕР 312

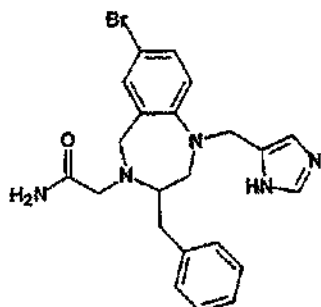


Merck 230 - 400меш, 1,6кг) с элюцией смесью EtOAc-MeOH (95/5) с получением свободного основания Примера 312. Его растворяли в EtOAc (1,0л), обрабатывали раствором 1N HCl в Et₂O (250мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc (500мл) и Et₂O (500мл) и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение ночи с получением 58г (70%) Примера 312 в виде твердого вещества MS (M + H)⁺ = 484

Анал. рассчит. для C₂₇H₂₅N₅O₂S 0,7H₂O 1HCl 0,05EtOAc 0,03 эфир
Рассчитано C 60,85, H 5,25, N 12,99, Cl 6,57, S 5,94

Найдено C 60,85, H 5,19, N 13,05, Cl 6,60, S 5,95

ПРИМЕР 313



7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-ацетамид

А 7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-ацетамид

Смесь Соединения В Примера 75 (250мг, 0,74ммоль), DIEA (0,067мл, 0,74ммоль) и 2-хлорацетамида (69мг, 0,74ммоль) в ТГФ (10мл) перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 8 часов. Смесь распределяли между соевым раствором (50мл) и этилацетатом (50мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл) и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением Соединения А в виде прозрачного масла (260мг, 94%)

В 7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-ацетамид

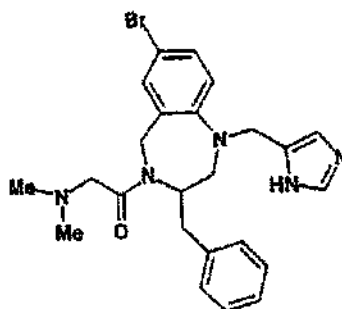
Пример 313 получали в виде белого твердого вещества с выходом 38% из Соединения А, как описано в Соединении D Примера 1, с перемешиванием в течение 18 часов и очисткой препаративной ВЭЖХ MS (M + H)⁺ = 454

Анал. рассчит. для C₂₂H₂₄N₅OBr 0,3H₂O 1,5ТФУ

Рассчитано C 45,81, H 3,95, N 10,35, Br 11,81, F 16,01

Найдено C 45,43, H 3,80, N 9,96, Br 11,50, F 15,74

ПРИМЕР 314



7-Бром-4-[(диметиламино)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

А 7-Бром-4-(бромацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение А получали в виде прозрачного масла из Соединения В Примера 75 и бромацетилбромида, как описано для Соединения А Примера 313, с очисткой при помощи флэш-хроматографии (диоксид кремния, 31 гексан этилацетат)

В 7-Бром-4-[(диметиламино)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения А (126мг, 0,29ммоль) в ТГФ (2мл) добавляли диметиламин (2мл, 1М в ТГФ). Раствор перемешивали при комнатной температуре в запаянной находящейся под давлением пробирке в течение 7 часов, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением Соединения В в виде масла (110мг, 94%)

С 7-Бром-4-[(диметиламино)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

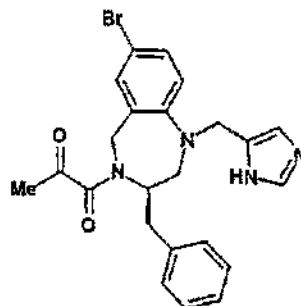
Соединение С получали в виде белого твердого вещества с выходом 85% из Соединения В, как описано для Соединения В Примера 313 MS (M + H)⁺ = 483

Анал. рассчит. для C₂₄H₂₈N₅OBr 1,2 H₂O 2,1 ТФУ

Рассчитано C 45,58, H 4,41, N 9,42, Br 10,75, F 16,10

Найдено C 45,75, H 4,02, N 9,19, Br 11,14, F 16,08

ПРИМЕР 315



(R)-7-Бром-4-(1,2-диоксопропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат

Пример 315 получали в виде белого твердого вещества с общим выходом 25% из Соединения В Примера 224 EDC/HOBt-опосредованным связыванием пировиноградной кислоты в ДМФ, с очист-

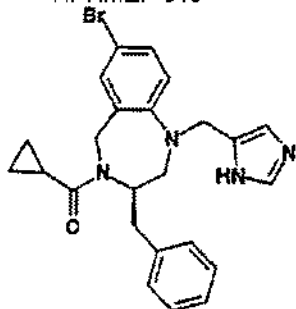
кой флэш-хроматографией (диоксид кремния, 4:1 гексан-этилацетат), затем с применением способа для Соединения В Примера 313 MS (M + H)⁺ = 468

Анал. рассчит для C₂₃H₂₃N₄O₂Br 0,8H₂O 0,95 ТФУ

Рассчитано С 50,68, Н 4,36, N 9,49, Br 13,54, F 9,18

Найдено С 50,37, Н 4,04, N 9,23, Br 14,07, F 9,55

ПРИМЕР 316



(R)-7-Бром-4-(циклопропилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат

Пример 316 получали в виде белого твердого вещества с общим выходом 6% из Соединения В Примера 224 и циклопропанкарбоновой кислоты двухстадийной процедурой, описанной в Примере 315, без очистки промежуточного продукта

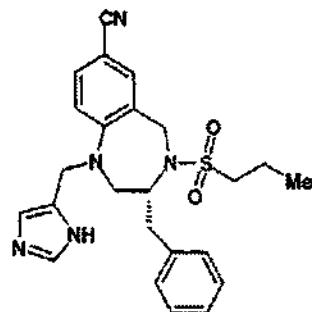
MS (M + H)⁺ = 466

Анал. рассчит для C₂₄H₂₅N₄OBr 1,0H₂O 0,8 ТФУ

Рассчитано С 52,59, Н 4,68, N 9,43, Br 13,46, F 9,60

Найдено С 52,62, Н 4,37, N 9,46, Br 12,23, F 9,46

ПРИМЕР 317



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

n-Пропилсульфонилхлорид (3,4мл, 34ммоль) добавляли по каплям к раствору Соединения С Примера 248 (6,0г, 23ммоль) и DIEA (12мл, 68ммоль) в метиленхлориде (120мл) при -78°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов, гасили 10% NaHCO₃ (50мл) и экстрагировали метиленхлоридом (3 x 75мл). Объединенные органические

слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (2/1 гексан/этилацетат) с получением Соединения А (7,1г, 85%) в виде желтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 370

Анал. рассчит для C₂₀H₂₃N₃O₂S 0,19H₂O

Рассчитано С 64,42, Н 6,32, N 11,27

Найдено С 64,43, Н 6,25, N 11,09

В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

4-Формилимидазол (3,1г, 33ммоль) добавляли к раствору Соединения А (6,0г, 16ммоль) и молекулярных сит 3А в смеси 1/1 CH₂Cl₂ уксусная кислота (80мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,9г, 33ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Опять добавляли к смеси 4-формилимидазол (3,1г, 33ммоль, 2,0экв) и перемешивание продолжали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,9г, 33ммоль, 1,0экв) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Добавление дополнительных количеств формилимидазола и гидрида повторяли восемь раз. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом (200мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 25% NH₄OH (200мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 200мл) и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного MeOH с 0,1% ТФУ) и соответствующие фракции выделяли и концентрировали под вакуумом.

Остаток растворяли в CH₃OH (20мл) и 1N HCl (40мл) и концентрировали под вакуумом и эту процедуру повторяли 3 раза. Остаток растворяли в CH₃CN (20мл) и 1N HCl (20мл) и лиофилизировали с получением Примера 317 (6,8г, 74%) в виде белого твердого вещества, тпл 140 - 151°C MS (M + H)⁺ 450

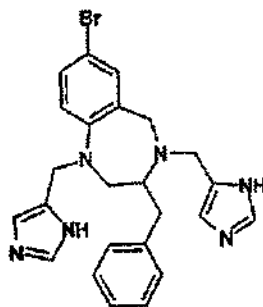
Анал. рассчит для C₂₄H₂₇N₅O₂S 1,1HCl 0,59H₂O

Рассчитано С 57,62, Н 5,90, N 14,00, Cl 7,79, S 6,41

Найдено С 57,61, Н 5,70, N 13,97, Cl 7,62, S 6,44

[α]_D = +201° (c = 1,41, CH₃OH)

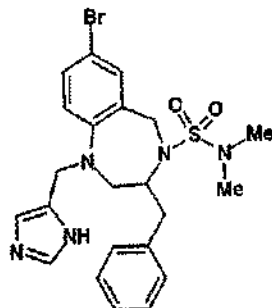
ПРИМЕР 318



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бис(1H-имидазол-4-илметил)-3-фенилметил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 318 получали с выходом 55% в виде белого твердого вещества из Соединения В Примера 75, как описано для Соединения D Примера 1, с использованием 3 эквивалентов формилимидазола и перемешиванием в течение 2 часов MS (M + H)⁺ - 477

ПРИМЕР 319



7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, моногидрохлорид

А 7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид

Перемешиваемый раствор Соединения В Примера 75 (100мг, 0,32ммоль), N,N-диметилсульфамойлхлорида (50мг, 0,35ммоль) и DIPEA (61мкл, 0,35ммоль) в ацетонитриле в присутствии каталитического количества DMAP нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и 1N раствором HCl. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (12, гексан этилацетат) с получением Соединения А в виде масла.

В 7-Бром-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, моногидрохлорид

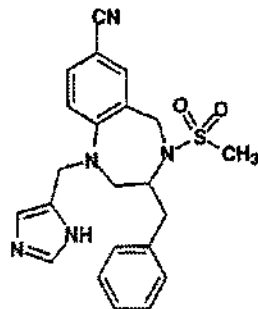
Пример 319 получали с выходом 92% в виде твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺ 504

Анал. рассчит для C₂₂H₂₆N₅O₂SBr 1,0HCl 0,5 эфир

Рассчитано C 49,88, H 5,58, N 12,12, Br 13,82, S 5,55

Найдено C 49,90, H 5,42, N 12,13, Br 13,22, S 6,44

ПРИМЕР 320



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид

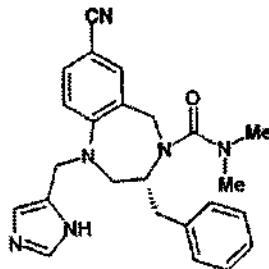
Пример 320 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения В Примера 75, как описано в следующей последовательности реакций Соединение С Примера 224, Соединение А Примера 225 и Соединение Примера 225 MS (M + H)⁺ 422

Анал. рассчит для C₂₂H₂₃N₅O₂S 1,0HCl 0,2CH₃OH

Рассчитано C 57,42, H 5,38, N 15,08, Cl 7,63, S 6,90

Найдено C 57,12, H 5,58, N 11,94, Cl 7,77, S 4,95

ПРИМЕР 321



(R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид

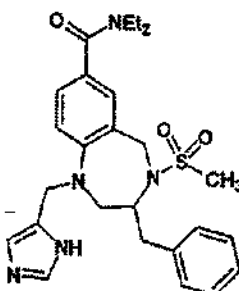
Пример 321 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения С Примера 248 согласно следующей последовательности реакций Соединение А Примера 319, с использованием диметилкарбамоилхлорида и перемешивания при 60°C в течение 2 часов и хроматографией с применением смеси 1:1 гексан этилацетат, Соединение В Примера 225 Тпл 147 - 150°C MS (M + H)⁺ = 415

Анал. рассчит для C₂₄H₂₆N₆O 0,74H₂O 1,0HCl

Найдено C 62,09, H 6,04, N 17,86, Cl 7,91

[α]_D20 +244° (c = 0,24, MeOH)

ПРИМЕР 322



N,N-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбоновая кислота

Раствор Соединения А Примера 225 (200мг, 0,59ммоль) в этаноле в присутствии 10N раствора NaOH (4мл, 40ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и добавляли водную HCl для доведения pH до 3. Смесь концентрировали. Остаток распределяли между 1N HCl и этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали.

Остаток растирали с метанолом с получением Соединения А в виде, твердого вещества (156мг, 73%)

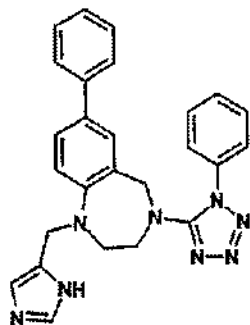
В N,N-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид

К раствору Соединения А (50мг, 0,14ммоль) в ДМФ добавляли диэтиламин (50мкл) и затем каталитические количества HOBt и DMAP, с последующим добавлением EDC (30мг) Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и распределяли между этилацетатом и 1Н раствором HCl Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили MgSO₄, концентрировали с получением Соединения В в виде масла

С N,N-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид, моногидрохлорид

Соединение С получали из Соединения В, как описано для Соединения В Примера 225 MS (M + H)⁺ = 496

ПРИМЕР 323



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(1-фенил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-7-фенил-4-(1-фенил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Раствор Соединения В Примера 12 (100мг, 0,45ммоль) в ДМФ (2мл) обрабатывали 5-хлор-1-фенилтетразолом (100мг, 0,55ммоль) в присутствии карбоната калия (60мг) Смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов и распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NH₄Cl Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (MgSO₄) и концентрировали Остаток очищали колоночной хроматографией с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (75мг, 45%), т пл 150 - 151°C

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(1-фенил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

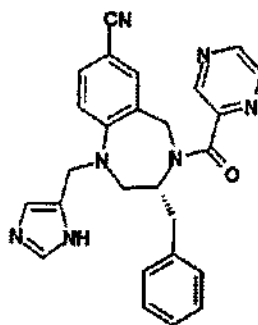
Соединение В получали в виде желтого твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1, т пл 158°C

Анал рассчит для C₂₆H₂₄N₈ 0,5CH₃OH 2,5HCl

Рассчитано С 57,28, Н 5,17, N 20,16

Найдено С 57,62, Н 5,12, N 19,93

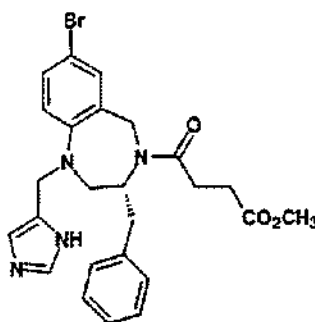
ПРИМЕР 324



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(2-пиразинилкарбонил)-4Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 324 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения С Примера 248 и пиразинкарбоновой кислоты согласно следующей последовательности реакций Соединение В Примера 322, с перемешиванием в течение 18 часов и очисткой флэш-хроматографией (3/2, этилацетат/гексан), Соединение В Примера 225 MS (M + H)⁺ = 450

Анал рассчит для C₂₆H₂₃N₇O 1,2H₂O 1,0HCl 1,2 толуол
Рассчитано С 66,09, Н 5,78, N 16,35, Cl 5,91
Найдено С 65,83, Н 5,45, N 16,11, Cl 5,96
ПРИМЕР 325



(R)-4-[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин-4-ил]-4-оксобутановая кислота, метиловый эфир, моногидрохлорид

А (R)-4-[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин-4-ил]-4-оксобутановая кислота, метиловый эфир

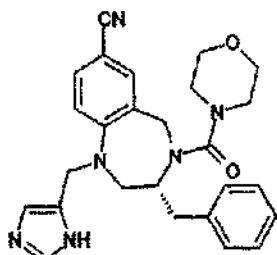
Перемешиваемый раствор Соединения В Примера 224 (100мг, 0,31ммоль) обрабатывали янтарным ангидридом (40мг, 0,40ммоль) в этилацетате Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и распределяли с 1Н раствором HCl Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением Соединения А

В (R)-4-[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4Н-1,4-бензодиазепин-4-ил]-4-оксобутановая кислота, метиловый эфир, моногидрохлорид

Соединение В получали в виде желтого твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения В Примера 225 MS (M + H)⁺ = 511

ПРИМЕР 326

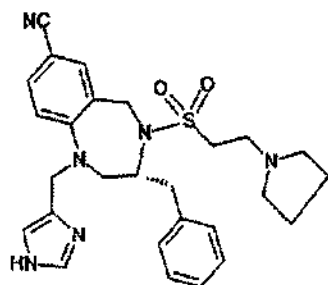
209



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 326 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения С Примера 248 и морфолинокарбамоилхлорида, как описано для Примера 321 MS (M + H)⁺ = 457

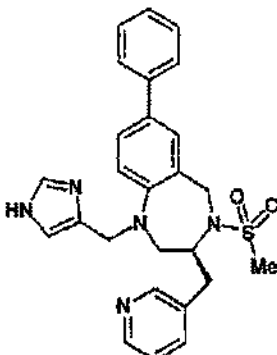
Анал. рассчит. для C₂₆H₂₈N₆O₂ 0,8H₂O 1,2HCl 0,2 эфир
 Рассчитано C 60,79, H 6,24, N 15,87, Cl 8,03
 Найдено C 60,85, H 6,02, N 15,56, Cl 8,08
 ПРИМЕР 327



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[[2-(1-пирролидинил)этил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 327 получали с выходом 46% в виде светложелтого твердого вещества из Соединения А Примера 250 и пирролидина, как описано для Соединения В Примера 250 MS (M + H)⁺ = 505

ПРИМЕР 328



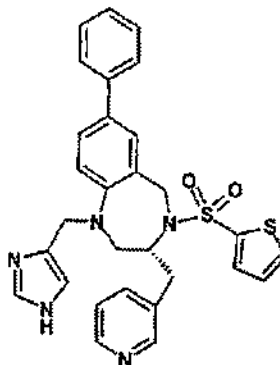
(S)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 328 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из L-(3-пиридил)аланина и Соединения В Примера 226 согласно следующей последовательности Соединение С Примера 226, Соединение D Примера 226, Соединение В Примера 264, Соединение С

52642

210

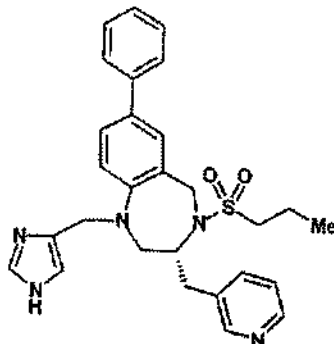
Примера 264 MS (M + H)⁺ 474
 ПРИМЕР 329



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 329 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из (R)-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано в Примере 273) и 2-тиофенсульфонилхлорида согласно следующей последовательности Соединение С Примера 224, Соединение D Примера 224 MS (M + H)⁺ 542

ПРИМЕР 330



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(пропилсульфонил)-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-7-фенил-4-(пропилсульфонил)-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

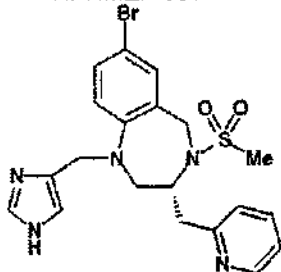
К перемешиваемому раствору (R)-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано в Примере 273, 200мг, 0,63ммоль) и DIEA (0,33мл, 1,9ммоль) добавляли пропансульфонилхлорид (0,11мл, 0,94ммоль) при -60°C в атмосфере аргона. Смесь выдерживали при 4°C в течение 2 дней, гасили водным насыщенным раствором NaHCO₃ (10мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 10мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением Соединения А в виде желтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 422

В (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4-(пропилсульфонил)-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Соединение В получали в виде желтого твер-

дого вещества из Соединения А с выходом 45%, как описано для Соединения D Примера 224, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) HCl-соль получали добавлением 1н HCl в эфире к раствору ТФУ-соли в этилацетате и выпариванием MS (M + H)⁺502

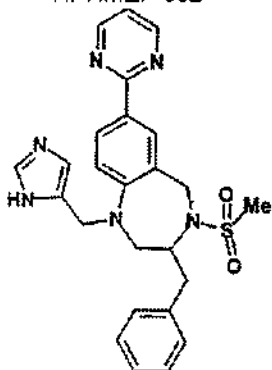
ПРИМЕР 331



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(2-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 331 получали в виде желтого твердого вещества из D-(2-пиридил)аланина и Соединения В Примера 226 с использованием следующей последовательности Соединение С Примера 226, Соединение D Примера 226, с нагреванием с обратным холодильником в течение 48 часов, Соединение В Примера 264, с очисткой препаративной ВЭЖХ с использованием градиента водного метанола с 0,1% ТФУ, Соединение С Примера 264 MS (M + H)⁺478

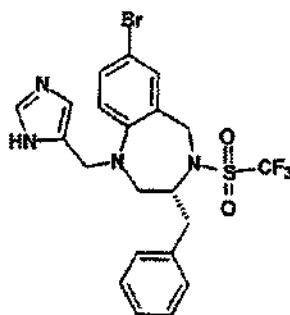
ПРИМЕР 332



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(2-пиридинил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 332 получали в виде желтого твердого вещества из Соединения А Примера 231 и 2-станнилпиридина, как описано для Соединения В Примера 231 и Соединения С Примера 231 MS (M + H)⁺475

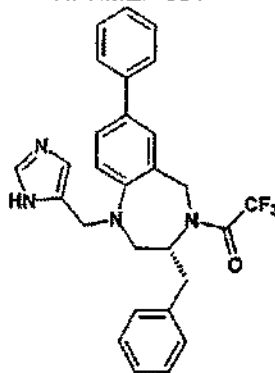
ПРИМЕР 333



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[(трифторметил)сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 333 получали с выходом 44% в виде твердого вещества нестандартного белого цвета из Соединения В Примера 224, как описано для Соединения С Примера 224 (с использованием трифторметансульфонилангидрида вместо метансульфонилхлорида) и Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺528

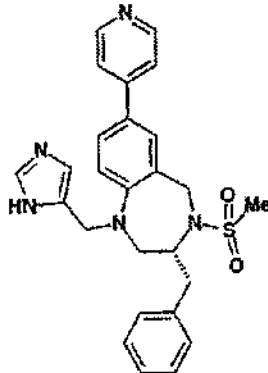
ПРИМЕР 334



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-4-трифторацетил-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 334 получали с выходом 26% в виде белого твердого вещества из Соединения D Примера 226 реакцией с трифторуксусным ангидридом и DIEA в метиленхлориде, с последующим применением способа Соединения С Примера 264, с очисткой препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) HCl-соль получали лиофилизацией дважды из 1н HCl MS (M + H)⁺491

ПРИМЕР 335



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-

илметил)-4-метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Смесь Соединения А Примера 224 (55,6ммоль, 19,2г), 4-станнилпиридина (111ммоль, 40,9г) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8,24ммоль, 9,6г) в толуоле (2000мл) дегазировали и нагревали до 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли смесью 1:1 эфир/гексан и фильтровали. Твердое вещество промывали 500мл смеси 1:1 эфир/гексан с получением 16,7г Соединения А. Объединенный фильтрат концентрировали и фильтровали с получением 5,8г Соединения А (общий выход 80%). MS (M + H)⁺ 344.

В (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Суспензию Соединения А (16,7г, 32ммоль) в ТГФ (250мл) обрабатывали BH_3 ТГФ (1,0М в ТГФ). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов и гасили медленным добавлением 6Н HCl (500мл). ТГФ удаляли при пониженном давлении и оставшийся раствор подщелачивали медленным добавлением концентрированного раствора NaOH. Водную фазу экстрагировали смесью 10% IPA- CH_2Cl_2 (3 x 300мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 9,0г (выход 90%) Соединения В. MS (M + H)⁺ 316.

С (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения В (28,5ммоль, 9,0г) в CH_2Cl_2 (200мл) добавляли TEA (142,5ммоль, 20мл) и метансульфонилхлорид (37,5ммоль, 2,9мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выливали на 2Н NaOH (500мл) и экстрагировали смесью 10% IPA- CH_2Cl_2 (3 x 250мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и азеотропно перегоняли с толуолом с получением Соединения С.

Д (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-метилсульфонил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Неочищенное Соединение С растворяли в 300мл смеси 1:1 AcOH- CH_2Cl_2 вместе с $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (123ммоль, 26г) и 4-формилимидазолом (123ммоль, 11,8г) и смесь нагревали до 55°C в течение 3 часов. Реакцию концентрировали, разбавляли 2Н NaOH (500мл) и экстрагировали смесью 10% IPA- CH_2Cl_2 (3 x 250мл). Объединенные органические слои выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). ТФУ-соль превращали в HCl-соль с 1Н HCl (2 x 150мл) с получением Соединения Д в виде желтого твердого вещества (2,9г, 18% от Соединения В). MS (M + H)⁺ 491.

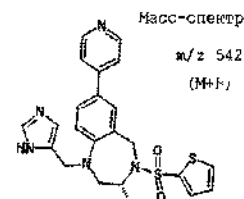
ПРИМЕРЫ 336 - 343

Примеры 336 - 343 получали из соответствующего сульфонилхлорида и Соединения В Примера 335, как описано для Соединений С и Д Примера 335 (Примеры 336 - 338) или из Соединения С Примера 248, как описано для Соедине-

ния А Примера 317 (от 0°C до комнатной температуры) и Соединения Д Примера 335 (Примеры 339 - 343).

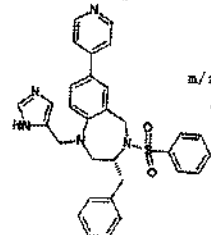
Пример

336 (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-7-(4-пиридинил)-4-(2-тиенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.
BMS-218962



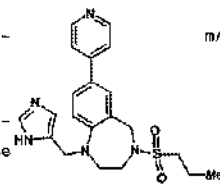
Масс-спектр
m/z 542
(M+H)⁺

337 (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(фенилсульфонил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.
BMS-218963



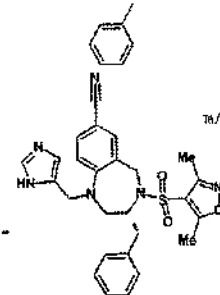
m/z 536
(M+H)⁺

338 (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-7-(4-пиридинил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.
BMS-219395



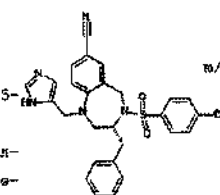
m/z 502
(M+H)⁺

339 (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-[(3,5-диметилазоксазол-4-ил)сульфонил]-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.
BMS-220904



m/z 539
(M+H)⁺

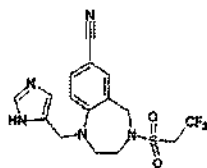
340 (R)-7-Циано-4-[(4-циано-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид.
BMS-221604



m/z 509
(M+H)⁺

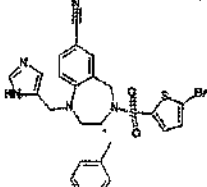
- 341 (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-ил-метил)-3-(фенилметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)сульфонил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. BMS-221764

m/z 490
(M+H)



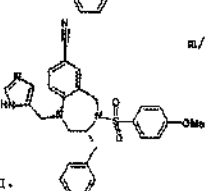
- 342 (R)-{[5-Бром-2-тиенил]-сульфонил}-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. BMS-221766

m/z 569
(M+H)

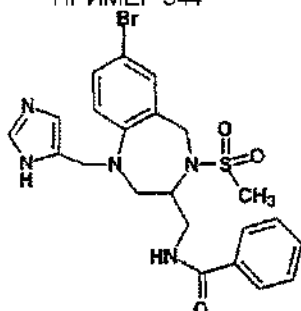


- 343 (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-{[4-метоксифенил]сульфонил}-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид. BMS-221970

m/z 514
(M+H)



ПРИМЕР 344



N-[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин-3-ил]метил]бензамид, дигидрохлорид

А N-[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин-3-ил]метил]бензамид

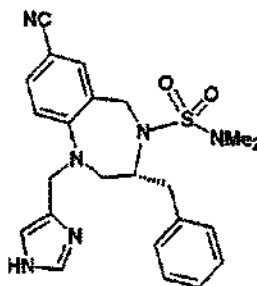
К раствору Соединения С Примера 305 (50мг, 0,15ммоль) в метиленхлориде (10мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (62мг, 0,30ммоль). Раствор охлаждали до -40°C в атмосфере азота. Добавляли трифторсульфоновый ангидрид (0,85мл, 0,30ммоль) и раствор перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа при -40°C. Газообразный NH₃ добавляли через канюлю и барботирование продолжали в течение 10 минут при -40°C. Раствор медленно нагревали до комнатной температуры с непрерывным барботированием. Добавляли этиловый эфир (30мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 1N водной HCl. Водный слой подщелачивали 5N водным раствором NaOH и продукт экстрагировали метиленхлоридом (30мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали до 5мл. Добавляли бензойную кислоту (26мг, 0,21ммоль) и EDC (40мг, 0,21ммоль) и раствор перемешивали в течение 16 часов и концен-

трировали. Остаток хроматографировали (флэш-силикагель, 15 - 11, этилацетат гексан) с получением 15мг (16% для двух стадий) Соединения А в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 439

В N-[7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин-3-ил]-метил]бензамид, дигидрохлорид

Соединение В получали в виде белого твердого вещества с выходом 16%, как описано для Соединения D Примера 224. MS (M + H)⁺ 518

ПРИМЕР 345



(R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, гидрохлорид

А (R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид

Диметилсульфамоилхлорид (0,12мл, 0,16г, 1,13ммоль) добавляли к раствору Соединения С Примера 248 (0,2г, 0,75ммоль) и DIEA (0,19мл, 1,13ммоль) в ацетонитриле (3мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 16 часов реакцию разбавляли хлороформом (20мл) и NaHCO₃ (5мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали хлороформом (2 x 20мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO₃ (2 x 5мл), водой (1 x 10мл) и соевым раствором (2 x 10мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с диоксидом кремния с элюцией 30% EtOAc в гексане с получением Соединения А в виде желтого твердого вещества (0,14г, 51%). MS (M + H)⁺ = 371⁺

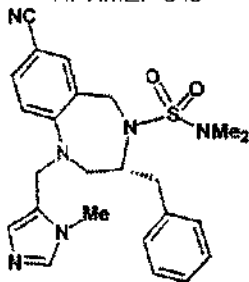
В (R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, гидрохлорид

Раствор Соединения А (0,068г, 0,18ммоль), 4-формилимидазола (0,017г, 0,18ммоль) и AcOH (0,5мл) в дихлорэтане (0,5мл) и молекулярные сита 3А нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,038г, 0,18ммоль). Каждый день в течение 6 дней добавляли дополнительно альдегид и триацетоксиборгидрид натрия (1экв каждого). После перемешивания в течение 6 дней смесь разбавляли CHCl₃ (10мл), NH₄OH (5мл) и NaHCO₃ (5мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl₃ (3 x 30мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) с полу-

чением Соединения В в виде светложелтого твердого вещества (40мг, 50%)

MS (M + H)⁺ = 451

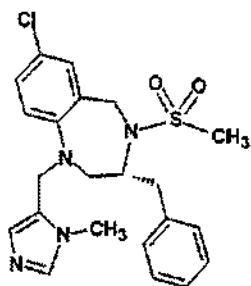
ПРИМЕР 346



(R)-7-Циано-1,2,3,4-тетрагидро-N,N-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, гидрохлорид

Раствор Соединения А Примера 345 (0,068г, 0,18ммоль), 1-метил-5-формилимидазола (0,041г, 0,36ммоль), AcOH (0,2мл) и молекулярных сит 3А в дихлорэтано (0,5мл) нагревали в течение 2 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,076г, 0,36ммоль). Дополнительно добавляли альдегид и триацетоксиборгидрид натрия (2экв каждого) при 1,5, 3 и 4,5 часах. После перемешивания в течение 2 дней смесь разбавляли CHCl₃ (10мл), NH₄OH (5мл) и NaHCO₃ (5мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl₃ (3 x 30мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO₃ и соевым раствором (2 x 5мл каждого), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращали в его HCl-соль с получением Примера 346 в виде светложелтого твердого вещества (32мг, 38%) MS (M + H)⁺ 465

ПРИМЕР 347



(R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-дион

Смесь хлоризатового ангидрида (25г, 0,126ммоль), метилового эфира D-Phe (27,2г, 0,126ммоль) и DMAP (0,4г) в пиридине (275мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней. Смесь концентрировали и растворяли в CH₂Cl₂. Раствор промывали 10% HCl (3 x 100мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением розового твердого вещества (39г), которое перекристаллизовывали 3 раза из смеси эфир/CH₂Cl₂ с получением Соединения А

(15,0г, 40%) MS (M + H)⁺ = 301⁺

В (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Боран в ТГФ (1М, 300мл) добавляли к Соединению А (20г, 66,5ммоль) в ТГФ (200мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 дня, охлаждали в бане со льдом, медленно добавляли MeOH (115мл) и смесь концентрировали. Остаток разбавляли MeOH (200мл), добавляли 40мл 25% HCl и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов и концентрировали досуха с получением твердого вещества нестандартного белого цвета, которое растирали несколько раз с эфиром и суспендировали в воде. К суспензии добавляли NaOH (1н, до pH 11) и образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали эфиром и сушили в вакууме с получением 7,9г Соединения В в виде светложелтого твердого вещества. Фильтрат концентрировали с получением дополнительно 10,5г Соединения В в виде светложелтого твердого вещества (100%) MS (M + H)⁺ = 273

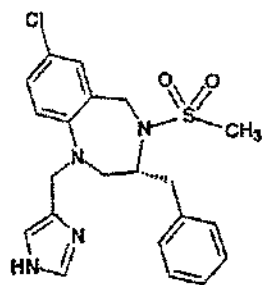
С (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Метансульфонилхлорид (3,68мл, 47,6ммоль) добавляли по каплям в виде раствора в CH₂Cl₂ (20мл) к раствору Соединения В (10г, 36,6ммоль) в CH₂Cl₂ (130мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакцию разбавляли водой (20мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 40мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (1 x 30мл), KHSO₄ (2 x 30мл), водой (1 x 30мл), NaHCO₃ (2 x 30мл), соевым раствором (1 x 30мл), сушили (MgSO₄ фильтровали и концентрировали с получением золотисто-коричневого масла. Масло кристаллизовали из смеси EtOAc/гексан и желтое твердое вещество растирали с гексаном и сушили с получением Соединения С (10,6г, 82%) MS (M + H)⁺ = 351

Д (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Триацетоксиборгидрид натрия (4,83г, 22,8ммоль) добавляли к раствору Соединения С (4,0г, 11,4ммоль), 1-метил-5-формилимидазола (2,6г, 22,8ммоль) и AcOH (22мл) в CH₂Cl₂ (22мл). После перемешивания в течение 2 дней смесь разбавляли CH₂Cl₂ (30мл), NH₄OH (30мл) и NaHCO₃ (30мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 50мл). Объединенные органические слои промывали NaHCO₃, водой, соевым раствором (3 x 30мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6,0г пенообразного твердого вещества. Продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с элюцией смесью 7/3 EtOAc/гексан (1л) и смесью 19/1 CHCl₃/MeOH (2 л) с получением белого пенообразного твердого вещества, которое обрабатывали 1н HCl в эфире (2 x 25мл). Твердое вещество растирали с эфиром и сушили с получением Соединения Д в виде светложелтого твердого веще-

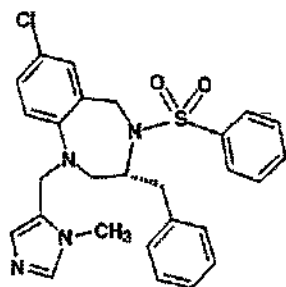
ства (3,44г, 63%) MS (M + H)⁺ 445
ПРИМЕР 348



(R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 348 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 70% из Соединения С Примера 247, как описано для Соединения D Примера 247, с использованием 4-формилимидазола и с нагреванием с обратным холодильником в течение 1 часа и перемешиванием при комнатной температуре в течение 18 часов MS (M + H)⁺ = 431

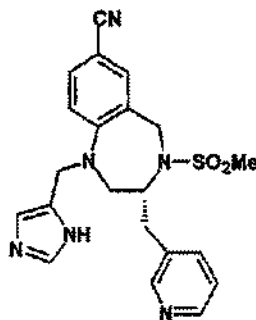
ПРИМЕР 349



(R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил]-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 349 получали в виде светложелтого твердого вещества из Соединения В Примера 247 согласно следующей последовательности Соединение С Примера 247, с бензолсульфонилхлоридом, с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов и хроматографией на диоксиде кремния с элюцией смесью 7/3 гексан/ЕtОAc (57%), Соединение D Примера 247, с перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 часов и перемешиванием в течение 2 дней после добавления еще одного эквивалента гидрида и альдегида и с очисткой ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ, 52%) MS (M + H)⁺ = 507⁺

ПРИМЕР 350



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тетрагидрохлорид

А (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(пиридин-3-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Боран-ТГФ (1М, 168мл, 0,168ммоль) добавляли по каплям к раствору (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(пиридин-3-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2,5-диона (полученного из 5-бромизатового ангидрида и гидрохлорида метилового эфира D-3-пиридилаланина, как описано для Соединения С Примера 226, 11,2г, 32,4ммоль) в ТГФ (50мл) при 0°C. После прекращения выделения газа смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали до 0°C и добавляли дополнительный эквивалент 1М боран-ТГФ (32,4мл, 32,4ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям 6N HCl (125мл) с последующим нагреванием смеси с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество растворяли в воде (100мл) и раствор экстрагировали Et₂O (3 x 100мл). Водный слой охлаждали до 0°C и добавляли гидроксид натрия (50%) до щелочной реакции раствора. Щелочной раствор экстрагировали смесью 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 200мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением Соединения А (8,0г, 80%) MS (M + H)⁺ 318, 320

В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(пиридин-3-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Цианид меди (2,6г, 29ммоль) добавляли к продуваемому азотом раствору Соединения А (8,3г, 26ммоль) в NMP (41,5мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 195°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили концентрированным NH₄OH (100мл). Добавляли воду и смесь экстрагировали смесью 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 200мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 6N HCl (200мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 200мл). Водный раствор охлаждали до 0°C, подщелачивали концентрированным гидроксидом аммония и экстрагировали смесью CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 200мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток флэш-хроматографировали (ступенчатый градиент, этилацетат, 19/1 CH₂Cl₂/iPrOH, 4/1/0,2 CH₂Cl₂/MeOH/триэтиламин)

Подходящие фракции концентрировали под вакуумом с получением Соединения В (4,1г, 60%) в виде коричневого твердого вещества MS (M + H)⁺ 265

С (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Метилсульфонилхлорид (0,031мл, 0,39ммоль) добавляли по каплям к раствору Соединения В (0,070г, 0,27ммоль) и DIEA (0,14мл, 0,80ммоль) в метиленхлориде (2мл) при -78°C. Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили 10% NaHCO₃ (10мл) и раствор экстрагировали метиленхлоридом (3 x 10мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (19/1 метиленхлорид/PrOH) с получением Соединения С (0,064г, 85%) в виде твердого вещества MS (M + H)⁺ 343

Д (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тетрагидрохлорид

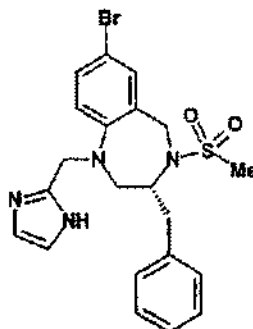
4-Формилимидазол (0,062г, 0,64ммоль) добавляли к раствору Соединения С (0,55г, 0,16ммоль) и молекулярных сит 3А в смеси 1/1 DCE уксусная кислота (2мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид (0,034г, 0,32ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Добавляли 4-формилимидазол (0,032г, 0,32ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,34г, 0,32ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Последние две стадии повторяли шесть раз. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом (30мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 25% NH₄OH (50мл) и раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 200мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и подходящие фракции концентрировали под вакуумом. Остаток выпаривали из CH₃OH (1мл) и 1Н HCl (1мл) и лиофилизировали с получением Соединения Д (0,040г, 50%) в виде твердого вещества Тпл разп при >180°C MS (M + H)⁺ 423 [α]_D = +89° (с = 0,39, CH₃OH)

Анал. расчет для C₂₁H₂₂N₆O₂S 1,4H₂O 4HCl

Рассчитано С 42,44, Н 4,90, N 14,14

Найдено С 42,44, Н 4,66, N 14,01

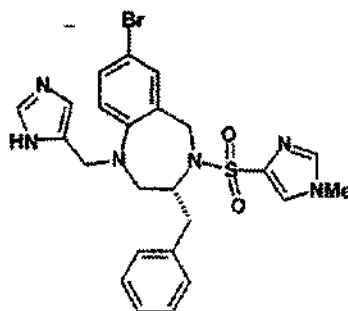
ПРИМЕР 351



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-2-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Продукт получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 54% из Соединения С Примера 224 и 2-формилимидазола, как описано для Соединения Примера 1 MS (M + H)⁺ = 476

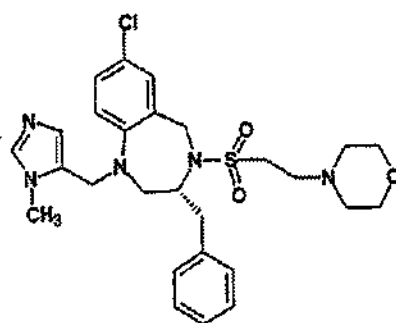
ПРИМЕР 352



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-[(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Пример 352 получали в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 54% из Соединения В Примера 224 и 1-метилимидазол-4-сульфонилхлорида, как описано для Соединений С и D Примера 224 MS (M + H)⁺ = 542

ПРИМЕР 353



(R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метилимидазол-5-илметил)-4-[(2-морфолин-4-ил-этил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-4-(этилсульфонил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

К раствору 4,4г (16,1ммоль) Соединения В Примера 347 в 75мл метиленхлорида при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям прибли-

зительно половину раствора 2,5мл (24,2ммоль) 2-хлорсульфонилхлорида в 15мл метиленхлорида. Затем добавляли быстро по каплям 5мл DIPEA и затем оставшийся раствор сульфонилхлорида и дополнительно 2,4мл DIPEA (всего 7,4мл, 40,3ммоль). Полученный бледножелтый раствор перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа, затем ему давали нагреться до комнатной температуры и уменьшали объем в 2 раза. Раствор неочищенного Соединения А использовали сразу.

В (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-4-[(2-морфолин-4-ил-этил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Морфолин (15мл) добавляли быстро по каплям к раствору Соединения А и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли с получением оранжевого маслянистого остатка, который подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат-гексан) с получением 3,9г (54%) Соединения В в виде твердой белой пены.

С (R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метилимидазол-5-илметил)-4-[(2-морфолин-4-ил-этил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

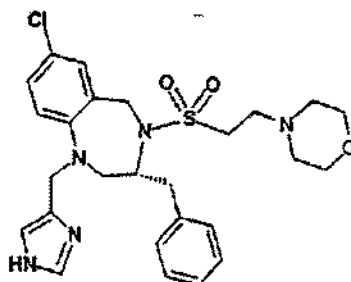
К раствору 3,9г (8,7ммоль) Соединения В в 40мл метиленхлорида и 4мл уксусной кислоты при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 3,8г (34ммоль) 1-метил-5-имидазолкарбоксальдегида. После перемешивания в течение 0,5 часа добавляли 1,9г (9ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и раствор нагревали при 40°C . Добавляли дополнительные порции 1,9г гидрида при 1 и 2,5 часах. При 4 часах добавляли дополнительные порции 1,0г альдегида и 1,9г гидрида и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Добавляли дополнительные порции NaHCO_3 , пока водный слой не становился щелочным. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дважды дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические фракции промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли с получением вязкого остатка, который очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (10% метанол-хлороформ) с последующей препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) с получением 3,2г свободного основания в виде твердой белой пены. К раствору свободного амина в этилацетате добавляли избыток смеси 1М HCl -эфир и полученный белый осадок собирали фильтрованием с получением 3,2г (63%) Соединения С в виде белого порошка. $\text{MS (M + H)}^+ 544$.

Анал. рассчит для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Рассчитано С 51,07, Н 6,03, N 11,03

Найдено С 50,76, Н 5,94, N 11,13

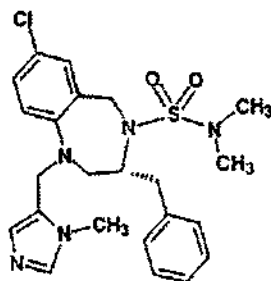
ПРИМЕР 354



(R)-7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазо-4-илметил)-4-[(2-морфолин-4-ил-этил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Смесь Соединения В Примера 353 (0,10г, 0,22ммоль), 4-формилимидазола (0,042г, 0,32 мм), сит 3А и AcOH (0,3мл) нагревали с обратным холодильником в дихлорэтано (0,3мл) в атмосфере аргона в течение 2 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,07г, 0,32ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и разбавляли $\text{CHCl}_3/\text{NH}_4\text{OH}$ и NaHCO_3 (5мл каждого). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl_3 (2 x 20мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором (2 x 5мл каждого), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Подходящие фракции концентрировали и остаток выпаривали из MeOH (1мл) и 1Н HCl (1мл) 3 раза. Остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением Примера 354 (0,034г, 29%) в виде твердого вещества. $\text{MS (M + H)}^+ = 529$.

ПРИМЕР 355



(R)-7-Хлор-4-[(диметиламино)сульфонил]-1-[(1-метил-1Н-имидазо-5-ил)метил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-7-Хлор-4-[(диметиламино)сульфонил]-3-фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

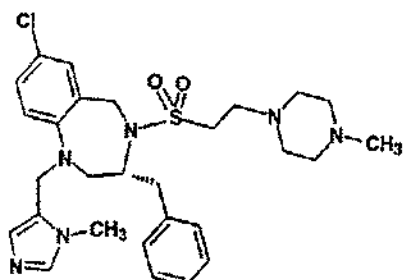
Диметилсульфамонилхлорид (0,058мл, 0,54ммоль) добавляли по каплям к раствору Соединения В Примера 347 (0,1г, 0,36ммоль) и DIEA (0,095мл, 0,54ммоль) в CH_2CN (2мл) при 0°C в атмосфере аргона. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры на протяжении 16 часов и разбавляли NaHCO_3 (3мл) и CHCl_3 (10мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl_3 (2 x 30мл). Объединенный органический слой промывали NaHCO_3 (1 x 10мл), водой (1 x 10мл) и соевым раствором (1 x 10мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла, которое очищали

флэш-хроматографией на колонке силикагеля (30% EtOAc/гексан) с получением Соединения А в виде прозрачного масла 2 (0,44г, 32%) MS (M + H)⁺ 380

В (R)-7-Хлор-4-[(диметиламино)сульфонил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Соединение В получали в виде белого твердого вещества с выходом 52% из Соединения А, как описано для Соединения С Примера 353, с нагреванием с обратным холодильником в течение 4 часов и очисткой только препаративной ВЭЖХ MS (M + H)⁺ 474

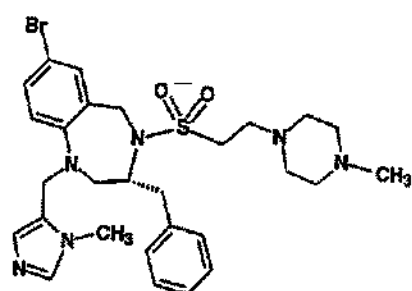
ПРИМЕР 356



(R)-7-Хлор-2(3,4,5-тетрагидро-1-(1-метилимидазол-5-илметил)-4-[(4-метилпиперидин-4-ил-этил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 356 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 28% из Соединения А Примера 353 и 1-метилпиперазина, как описано для Соединения В Примера 353, с хроматографией с использованием 20% ацетона в гексане и затем 10% метанола в CHCl₃ и Соединения С Примера 353, с очисткой только препаративной ВЭЖХ MS (M + H)⁺ = 557

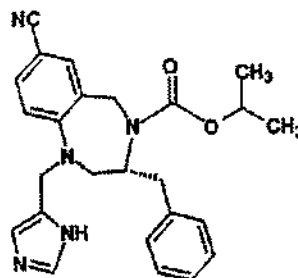
ПРИМЕР 357



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метилимидазол-5-илметил)-4-[(4-метилпиперидин-4-ил-этил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 357 получали в виде белого твердого вещества из Соединения В Примера 224 и 1-метилпиперазина, как описано следующей последовательностью Соединение А Примера 353, Соединение В Примера 353, с хроматографией с использованием 9/1 CHCl₃/MeOH, Соединение С Примера 353, с очисткой только препаративной ВЭЖХ MS (M + H)⁺ = 601

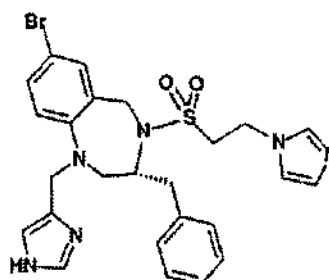
ПРИМЕР 358



(R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоновая кислота, изопропиловый эфир, гидрохлорид

Пример 358 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 42% от Соединения Примера 248 согласно следующей последовательности Соединение Е Примера 248, с использованием раствора в толуоле изопропилхлорформата с хроматографией с использованием 40%гексана в EtOAc и со свободным основанием, используемым сразу, Пример 354 MS (M + H)⁺ = 430

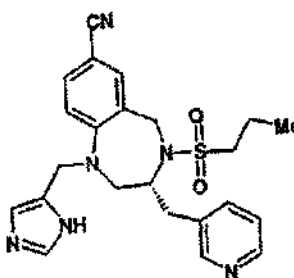
ПРИМЕР 359



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-[[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]сульфонил]-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 359 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 21% из Соединения В Примера 224, как описано в следующей последовательности Соединение А Примера 353, Соединение В Примера 353, с использованием имидазолата натрия, 21 ТГФ IPA в качестве растворителя и хроматографии с применением 10% EtOAc в CHCl₃ и затем EtOAc, Соединение С Примера 353, с добавлением альдегида игирида каждый день в течение 8 дней и без очистки MS (M + H)⁺ = 557

ПРИМЕР 360

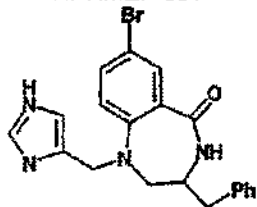


(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(пропилсульфонил)-3-(3-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 360 получали в виде белого твердого

вещества с выходом 15% из н-пропансульфонилхлорида и Соединения В Примера 350, как описано для Соединений С и D Примера 350 MS (M + H)⁺ 451

Анал рассчит для
C₂₃H₂₆N₆O₂S 2,6HCl 2,02H₂O
Рассчитано С 47,50, Н 5,65, N 14,45
Найдено С 47,50, Н 5,51, N 14,10
ПРИМЕР 361



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-5-он, гидрохлорид

А 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-5-он

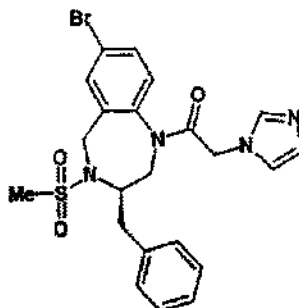
К суспензии 0,5г (1,45ммоль) Соединения А Примера 75 в 5мл ТГФ при комнатной температуре и в атмосфере аргона добавляли 3мл (3ммоль) 1М борана в ТГФ. Перемешивание продолжали в течение ночи, после чего добавляли еще 2мл (2ммоль) 1М борана в ТГФ и перемешивание продолжали еще в течение 8 часов. После гидролиза избыточного борана добавлением по каплям метанола реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в 0,5мл метанола и 0,5мл концентрированной HCl. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток выпаривали из метанола еще три раза. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате и раствор промывали соевым раствором, сушили и растворитель удаляли с получением вязкого желтого масла, которое подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/гексан) с получением 205мг (43%) Соединения А в виде желтого твердого вещества.

В 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-5-он, гидрохлорид

К суспензии 205мг (0,62ммоль) Соединения А в 10мл метилхлорида и 1мл уксусной кислоты добавляли 120мг (1,25ммоль) 4-формилимидазола. Раствор перемешивали в течение 1 часа, добавляли 197мг (0,93ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли еще 60мг 4-формилимидазола и 100мг триацетоксиборгидрида натрия и перемешивание продолжали еще в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток разбавляли метилхлоридом и раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и растворитель удаляли с получением бледножелтого твердого пенообразного остатка, который подвергали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Концентрирование подходящих фракций давало прозрачный масляный остаток, который превращали в HCl-соль обработкой HCl-MeOH с получением 187мг (60%) Соединения В в виде почти белого твердого ве-

щества MS (M + H)⁺ 411

Анал рассчит для
C₂₀H₁₉N₄OBr 1,5HCl 0,5C₂H₁₀O
Рассчитано С 52,53, Н 5,11, N 11,14
Найдено С 52,82, Н 4,71, N 11,52
ПРИМЕР 362



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

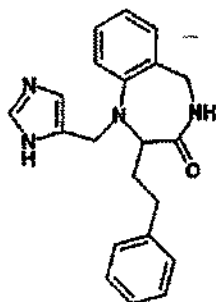
А (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(хлорацетил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К смеси Соединения С Примера 224 (2,0г, 5,06ммоль) и DIEA (4,4мл, 25ммоль) в дихлорметане (100мл) в бане со льдом в атмосфере аргона добавляли хлорацетилхлорид (2,0мл, 25,3ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, выливали в водный раствор гидроксида натрия (200мл, 1н) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 100мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (200мл) и водой (200мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали до масла, которое очищали флэш-хроматографией (60г диоксида кремния, 31гексан этилацетат) с получением Соединения А (760мг, 1,62ммоль, 33%) в виде бесцветного масла.

В (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

Смесь Соединения А (300мг, 0,84ммоль), карбоната калия (177мг, 1,28ммоль) и имидазола (87мг, 1,28ммоль) перемешивали в течение 48 часов. Смесь выливали в водную соляную кислоту (200мл, 1н) и этилацетат (200мл), разделяли и водный слой доводили до pH 11 твердым гидроксидом натрия. Щелочной водный раствор экстрагировали этилацетатом (200мл) и органические экстракты объединяли и сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме до полутвердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% трифторуксусной кислотой, колонка C-18) и лиофилизировали с получением Соединения В в виде белого твердого вещества (100мг, 32%) MS (M + H)⁺ 504

ПРИМЕР 363



1,2,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-(2-фенилэтил)-3H-1,4-бензодиазепин-3-он

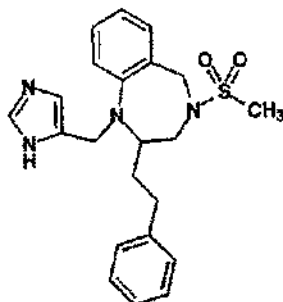
А 1,2,4,5-Тетрагидро-2-(2-фенилэтил)-3H-1,4-бензодиазепин-3-он

К перемешиваемому раствору N-Вос-(2-амино)-бензиламина (1,0г, 4,5ммоль) и этил-2-оксо-4-фенилбутирата (1,0мл, 5,3ммоль) в дихлорэтане (20мл) и уксусной кислоте (1,0мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в виде одной порции при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смеси давали перемешиваться в течение 18 часов, добавляли ТФУ (4мл) и смесь нагревали при 60°C в атмосфере аргона в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток растворяли в метаноле (15мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли 10н раствор NaOH до pH 11. Раствору давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток кристаллизовали из MeOH с получением Соединения А (480мг, 40%) в виде белого твердого вещества, т.пл. 147 - 148°C.

В 1,2,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-(2-фенилэтил)-3H-1,4-бензодиазепин-3-он

Соединение В получали в виде белого твердого вещества из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1. MS (M + H)⁺ 347.

ПРИМЕР 364



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин

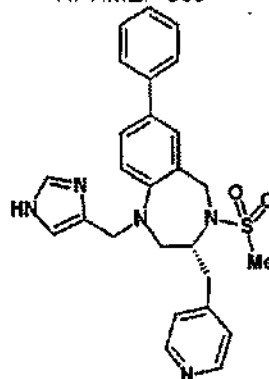
К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (160мг) в глицерине добавляли раствор свободного основания Примера 363 (150мг) в глицерине при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов, гасили ее добавлением этилацетата (20мл) с последующим до-

бавлением гидроксида аммония (0,5мл), перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением Соединения А в виде масла.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

К перемешиваемому раствору Соединения А (50мг) в метипенхлориде (5мл) в присутствии твердого K_2CO_3 добавляли 100мкл метансульфонилхлорида при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 30 минут, разбавляли 10мл метанола и затем 1мл 10н раствора NaOH, перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Органический слой очищали колоночной хроматографией (этилацетат/метанол/ NH_4OH , 10:1:0,1) с получением масла, которое превращали в его HCl-соль, как описано для Соединения D Примера 1. MS (M + H)⁺ 411.

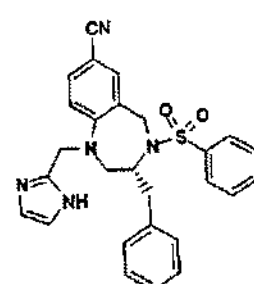
ПРИМЕР 365



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(4-пиридинилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 365 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 99% из Соединения В Примера 226 и D-(4-пиридил)аланина согласно следующей последовательности: Соединение С Примера 226, Соединение D Примера 226, Соединение В Примера 264, Соединение D Примера 264. MS (M + H)⁺ 474.

ПРИМЕР 366



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-2-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид

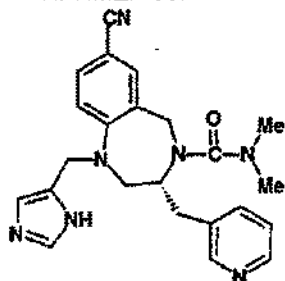
Пример 366 получали в виде желтого твердого вещества с выходом 95% из Соединения А Примера 312 и 2-формилимидазола, как описано для

Соединения D Примера 1 MS (M + H)⁺ = 484,1

Анал рассчит для
C₂₇H₂₅N₅O₂S 0,6H₂O 1,1HCl
Рассчитано C 60,67, H 5,15, N 13,10, S 5,99,
Cl 7,29

Найдено C 60,34, H 5,16, N 12,81, S 5,74, Cl 7,46

ПРИМЕР 367

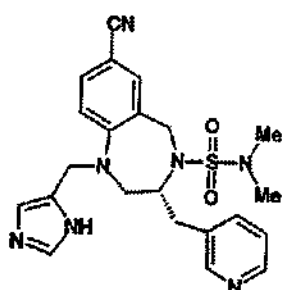


(R)-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(3-пиридинилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, дигидрохлорид

Пример 367 получали в виде твердого вещества с выходом 2% из N,N-диметилкарбамоилхлорида и Соединения В Примера 350, как описано в следующей последовательности. Соединение С Примера 350, с экстракцией смесью 10% изопропанол/метиленхлорид, Соединение D Примера 350, с экстракцией смесью 10% изопропанол/метиленхлорид и лиофилизацией из смеси 1н HCl/метанол.

HRMS (M + H)⁺ Рассчитано 416,2198, Найдено 416,2211

ПРИМЕР 368

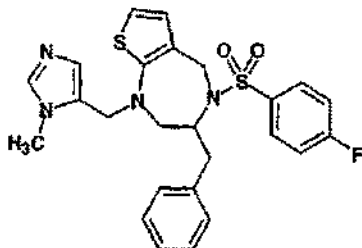


(R)-7-Циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N,N-диметил-3-(3-пиридинилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-сульфонамид, дигидрохлорид

Пример 368 получали в виде твердого вещества с выходом 1% из N,N-диметилсульфамойлхлорида и Соединения В Примера 350, как описано в Примере 367.

HRMS (M + H)⁺ Рассчитано 452,1868, Найдено 452,1860

ПРИМЕР 369



4-[(4-Фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-3-(фенилметил)-1H-тиено[2,3-е]-1,4-диазепин, моногидрохлорид

А 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-тиено[2,3-е]-1,4-диазепин-2,5-дион

Перемешиваемый раствор метилового эфира D,L-N-(2-циано-1-оксоэтил)-фенилаланина (5,0г, 20ммоль), дитиандиола (1,6г, 10,5ммоль), пиперидина (2,0мл, 20,2ммоль) и TEA (2,8мл, 20,2ммоль) в этаноле (30мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов и выпаривали. Остаток растворяли в пиридине и добавляли хлорид пиридиния (2,0г). Раствор нагревали в атмосфере аргона при 130°C в течение 3 дней и выпаривали. Остаток растворяли в метиленхлориде и раствор промывали 1н раствором HCl (2 x 100мл). Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с эфиром с получением Соединения А в виде коричневого твердого вещества (2,0г, 40%), т.пл. 268 - 270°C.

В 2,3,4,5-Тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-тиено[2,3-е]-1,4-диазепин

К перемешиваемой суспензии литийалюминийгидрида (400мг) в глицерине добавляли Соединение А (500мг, 2,05ммоль) в виде небольших порций при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 3 дней, охлаждали до 0°C и избыток LAH разрушали медленным добавлением этилацетата. Добавляли раствор NH₄OH (1мл) и полученную суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в эфире с получением Соединения В в виде коричневого твердого вещества (220мг), т.пл. 139 - 141°C MS (M + H)⁺ 245

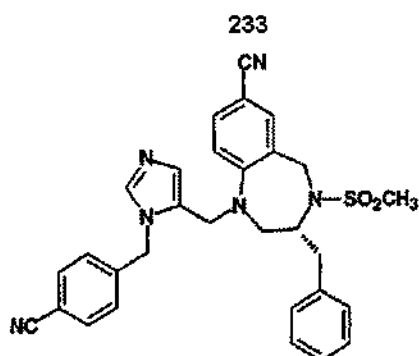
С 4-[(4-Фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-тиено[2,3-е]-1,4-диазепин

К перемешиваемому раствору Соединения В (150мг, 0,6ммоль) в метиленхлориде с насыщенным раствором NaHCO₃ добавляли 4-фторбензолсульфонилхлорид (300мг, 1,55ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и разбавляли метанолом. Добавляли 10н NaOH и смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли концентрированный NH₄OH и смесь перемешивали в течение 18 часов и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (14, этилацетат и гексан) с получением Соединения С в виде масла (120мг, 50%).

Д 4-[(4-Фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-3-(фенилметил)-1H-тиено[2,3-е]-1,4-диазепин, моногидрохлорид

Соединение D получали в виде твердого вещества с выходом 48% из Соединения С и 1-метил-5-формилимидазола, как описано для Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺ 497

ПРИМЕР 370



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-(4-цианофенилметил)-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид

А (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-трифенилметил)-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил

К раствору 1,2г (2,85ммоль) свободного основания Примера 225 в 20мл ацетонитрила при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 1,2мл (8,55ммоль) TEA с последующим добавлением 1,2г (4,3ммоль) трифенилметилхлорида. Перемешивание продолжали в течение ночи. Полученный мутный раствор выпаривали до суха и остаток подвергали флэш-хроматографии на колонке 100см³ силикагеля (50% этилацетат-гексан) с получением 1,2г (64%) Соединения А в виде вязкой белой пены.

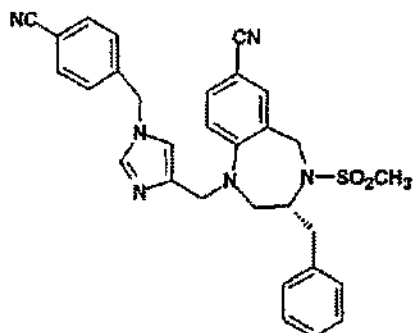
В (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-(4-цианофенилметил)-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид

Раствор 200мг (0,3ммоль) Соединения А и 59мг (0,3ммоль) 4-цианобензилбромида в 0,5мл ДМФ нагревали при 100°C в атмосфере аргона в течение 10 часов. Реакцию разбавляли метиленхлоридом и добавляли 0,1мл триэтилсилана, а затем 0,5мл ТБУ. Смесь перемешивали в течение 1 часа и выпаривали с получением желтого вязкого масляного остатка, который объединяли с материалом, полученным из такой же реакции и подвергали флэш-хроматографии на диоксиде кремния (2% метанол-хлороформ) с получением 76мг вязкой рыжевато-коричневой пены. Вторая флэш-хроматография на диоксиде кремния (1% метанол-хлороформ, затем 3% метанол-хлороформ) давала 53мг свободного основания Соединения В в виде твердой белой пены. К раствору 50мг свободного основания в этилацетате добавляли 90мкл 1М HCl в эфире. Полученный белый осадок собирали фильтрованием и сушили с получением 43мг (0,07ммоль) Соединения В в виде белого твердого вещества.

Анал. рассчит. для C₂₀H₂₈N₆N₂S HCl H₂O
Рассчитано C 60,96, H 5,29, N 14,22
Найдено C 61,11, H 5,10, N 14,07
MS (M + H)⁺ = 537
ПРИМЕР 371

52642

234



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-(4-цианофенилметил)-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид

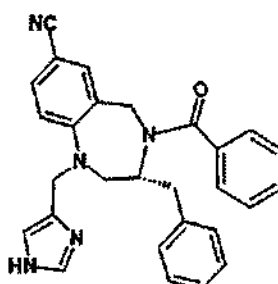
А (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-((1,1-диметил)-этоксикарбонил)-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил

К раствору 250мг (0,53ммоль) свободного основания Примера 225 и 0,6мг (0,005ммоль) DMAP в 2мл метиленхлорида при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли раствор 144мг (0,68ммоль) BOC-ангидрида в 2мл метиленхлорида. Перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь, без обработки, подвергали флэш-хроматографии на колонке 50см³ силикагеля (45% этилацетат-гексан) с получением 307мг (~100%) Соединения А в виде твердой белой пены.

В (R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-(4-цианофенилметил)-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, гидрохлорид

Раствор 60мг (0,115ммоль) Соединения А и 23мг (0,115ммоль) 4-цианобензилбромида в 1мл ДМФ нагревали при 100°C в атмосфере аргона в течение 10 часов и выпаривали. Остаток разбавляли метиленхлоридом и насыщенным раствором NaHCO₃ и перемешивали в течение 0,5 часа. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и растворитель удаляли с получением прозрачного бесцветного стекловидного остатка. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на колонке 25см³ силикагеля (1% метанол-хлороформ, затем 3% метанол-хлороформ) с получением 6мг свободного основания Соединения В в виде твердой белой пены. К этому материалу в минимальном количестве этилацетата добавляли 100мкл HCl в эфире. Полученный белый осадок собирали фильтрованием и сушили с получением 4,5мг (7%) Соединения В в виде белого твердого вещества.
MS (M + H)⁺ 537

ПРИМЕР 372



(R)-4-Бензоил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

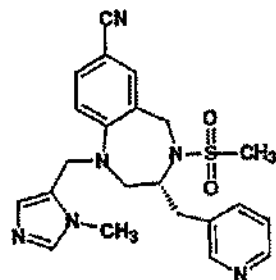
А (R)-4-Бензоил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Бензоилхлорид (2,2мл, 1,9ммоль) добавляли к раствору Соединения С Примера 248 и DIEA (0,32мл, 1,99ммоль) в дихлорметане (3мл) при 0°C в атмосфере аргона. Раствор медленно нагревали до комнатной температуры. При 15 и 30 часах добавляли 0,5 эквивалентов бензоилхлорида и DIEA. После перемешивания в течение 2 дней смесь разбавляли хлороформом (20мл) и NaHCO_3 (5мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (2 x 15мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO_3 (2 x 5мл), водой (1 x 10мл) и соевым раствором (2 x 10мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с элюцией 20% и 30% EtOAc в гексане с получением Соединения А в виде желтого масла (0,21г, 77%) MS (M + H)⁺ 368

В (R)-4-Бензоил-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Смесь Соединения А (0,1г, 0,27ммоль), 4-формилимидазола (0,039г, 0,40ммоль), AcOH (0,3мл) в толуоле (1мл) и сита 3А нагревали с обратным холодильником в течение 15 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Добавляли дополнительный эквивалент альдегида, раствор перемешивали в течение 30 минут, добавляли дополнительный эквивалент гидрида и раствор перемешивали в течение 16 часов. Добавляли еще эквивалент альдегида и гидрида, как описано выше, и смесь перемешивали в течение 4 часов, разбавляли CHCl_3 (10мл), NH_4OH (5мл) и NaHCO_3 (5мл) и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl_3 (3 x 30мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO_3 , водой и соевым раствором (2x10мл каждого), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Подходящие фракции концентрировали под вакуумом. Остаток выпаривали из MeOH (1мл) и 1н HCl (1мл) три раза. Остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением Соединения В в виде светложелтого твердого вещества (36мг, 30%) MS (M + H)⁺ = 448

ПРИМЕР 373



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-

имидазол-5-ил)-метил]-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

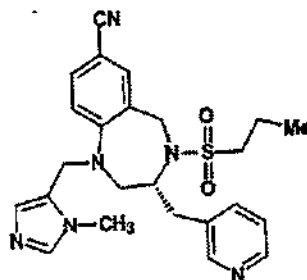
Пример 373 получали в виде твердого вещества с выходом 13% из Соединения В Примера 350, как описано для Соединения С Примера 350 и Соединения D Примера 350, с использованием 1-метил-5-формилимидазола MS (M + H)⁺ 437

Анал. рассчит для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,1\text{H}_2\text{O}$

Рассчитано C 48,28, H 5,56, N 15,36

Найдено C 48,28, H 5,42, N 15,45

ПРИМЕР 374



(R)-7-Циано-1,2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил]-3-(пиридин-3-илметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

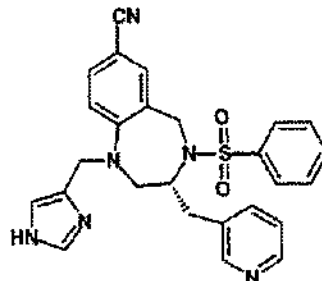
Пример 374 получали в виде твердого вещества с выходом 1Г% из пропансульфонилхлорида, как описано для Примера 373 MS (M + H)⁺ 465

Анал. рассчит для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0,26\text{H}_2\text{O}$

Рассчитано C 49,82, H 5,49, N 14,52

Найдено C 49,81, H 5,37, N 14,58

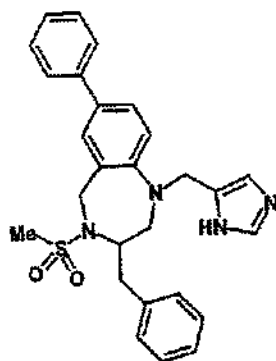
ПРИМЕР 375



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(фенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 375 получали в виде твердого вещества с выходом 2% из Соединения В Примера 350, как описано для Соединения С Примера 350, с использованием бензолсульфонилхлорида, и Соединения D Примера 350 MS (M + H)⁺ 485

ПРИМЕР 376



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

А 2,3,4,5-Тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К смеси Соединения В Примера 75 (200мг, 0,63ммоль) в толуоле (20мл) и водного раствора бикарбоната натрия (10мл, насыщенный раствор) в атмосфере аргона добавляли раствор фенилбороновой кислоты (153мг в 5мл абсолютного этанола). Добавляли тетра-

кис(трифенилфосфин)палладий(0) (36мг) и раствор нагревали с обратным холодильником (~80°C) в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водным раствором гидроксида натрия (100мл, 3N) и этилацетатом (100мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200мл) и органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме до неочищенного масла, которое очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 10 0,5 0,05 этилацетат метанол гидроксида аммония) с получением Соединения А (90мг, 45%) в виде воскообразного твердого вещества.

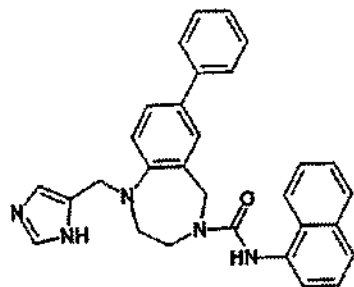
В 2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Соединение В получали в виде белого твердого вещества с выходом 40% из Соединения А, как описано в следующей последовательности. Соединение А Примера 78, с перемешиванием в течение 18 часов и без хроматографии, Соединение В Примера 78 MS (M + H)⁺ 473

Анал. рассчит для C₂₇H₂₈N₄O₂ 0,5H₂O 0,8TfO
Рассчитано С 59,97, Н 5,24, N 9,78, S 5,60, F 7,96

Найдено С 59,94, Н 4,87, N 8,21, S 4,48, F 7,86

ПРИМЕР 377



1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-(1-нафталинил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид

А 1,2,3,5-Тетрагидро-N-(1-нафталинил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид

Соединение В Примера 12 (148мг, 0,66ммоль) добавляли к 1-нафтилизотианату (118мг, 0,66ммоль) в 3мл сухого CH₂Cl₂ в атмосфере аргона и смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали с получением неочищенного соединения А (267мг)

В 1,2,3,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-(1-нафталинил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, моногидрохлорид

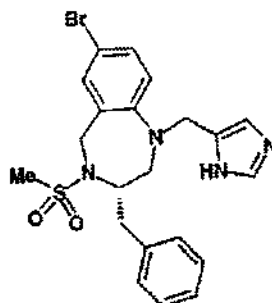
Соединение В получали в виде светлорозового твердого вещества с выходом 46% из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1 Т пл 170 - 177°C разл MS (M + H)⁺ 474

Анал. рассчит для C₃₀H₂₇N₅O 1,2HCl 0,6H₂O 0,25Et₂O

Рассчитано С 68,11, Н 5,88, N 12,81, Cl 7,78

Найдено С 68,02, Н 5,92, N 12,61, Cl 7,75

ПРИМЕР 378



(S)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

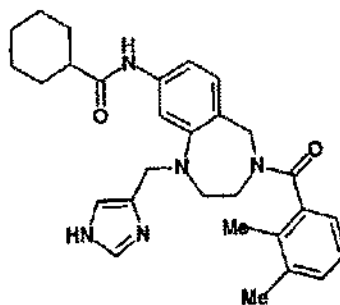
Раствор свободного основания Примера 78 (100мг, 0,31ммоль) в изопропанол (5мл) очищали препаративной ВЭЖХ с хиральной фазой (колонка chiralpak AD, производимая Chiral Technologies Inc (50мм x 500мм), 25 75 0,1 изопропанол гексан триэтиламин, скорость тока 55мл/мин) с получением изомера А при времени удерживания 36 минут (18мг, 13%, свободное основание Примера 378) и изомера В при времени удерживания 54 минут гидрохлорид получали, как описано для Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺ 176

Анал. рассчит для C₂₁H₂₃N₄O₂SB_r 1,2H₂O 0,7HCl

Рассчитано С 47,43, Н 4,85, N 10,54, S 6,03, Br 15,03, Cl 8,00

Найдено С 47,71, Н 4,66, N 9,71, S 5,59, Br 12,54, Cl 8,14

ПРИМЕР 379



N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(2,3-диметилбензоил)-1H-1,4-

бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид

А 8-Нитро-2,3,4,5-тетрагидро-4-Емос-1Н-1,4-бензодиазепин

FmocOSu (19,0г, 56,4ммоль) добавляли к раствору (-10°C) дигидрохлорида Соединения D Примера 22 (15,0г, 56,4ммоль) и DIEA (19,6мл, 113ммоль) в дихлорметане (100мл) Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, гасили 10% NaHCO₃ (100мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 100мл) Объединенные органические экстракты промывали 1Н HCl (2 x 100мл) Органическую фракцию промывали 10% NaHCO₃ (2 x 100мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом Остаток растирали с эфиром и сушили под вакуумом с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (15,6г, 67%) MS (M + H)⁺ 416

В 8-Нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-Емос-1Н-1,4-бензодиазепин

4-Формилимидазол (7,16г, 74,6ммоль) добавляли к раствору Соединения А (15,5г, 37,3ммоль) с молекулярными ситами 4А (6г) в смеси 1/1 CH₂Cl₂/AcOH (200мл) Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов Добавляли порциями триацетоксиборгидрид натрия (11,9г, 56ммоль) на протяжении 15 минут и полученный раствор перемешивали в течение 3 часов Добавляли 4-формилимидазол (1,10г, 11,5ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа Добавляли порциями триацетоксиборгидрид натрия (2,39г, 11,3ммоль) на протяжении 15 минут и полученный раствор перемешивали в течение 16 часов Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (100мл) и гасили 10% NaHCO₃ (200мл) Органическую фракцию отделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 100мл) Объединенные органические фракции сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом Остаток очищали хроматографией на силикагеле (с элюцией CH₂Cl₂, выбрасыванием всех фракций и выделением продукта смесью 9/1 CHCl₃/MeOH) с получением Соединения В (17,6г, 95%) в виде стекловидного твердого вещества MS (M + H)⁺ 498

С N-[2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(2,3-диметилбензил)-1Н-1,4-бензодиазепин-8-ил]циклогексанкарбоксамид, дигидрохлорид

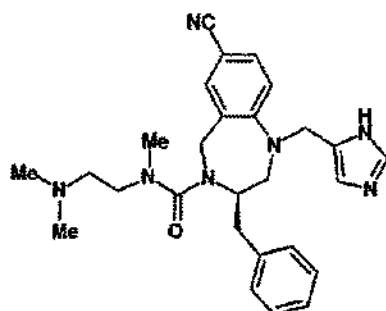
Раствор Соединения В (12,0г, 24,2ммоль) в DCE (70мл) добавляли к 2-хлортритилхлоридной полистироловой смоле (13,9г, 24,2ммоль, нагрузка 1,74ммоль/г Advanced ChemTech) в стеклянной встряхиваемой колбе, предварительно подвергнутой набуханию с DCE (50мл) при комнатной температуре Добавляли DIEA (4,19мл, 24,2ммоль) и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 72 часов Смолу фильтровали и промывали DCE (4 x 50мл) Смолу промывали MeOH (4 x 50мл), фильтровали и сушили под вакуумом с получением Соединения В, присоединенного к смоле через имидазольную группу (23,1г, 89%, нагрузка 0,90ммоль/г на основании анализа азота) в виде оранжевых гранул Смолу (23,1г, 23,1ммоль) подвергали набуханию с DMF (50мл) в течение 15

минут Добавляли пиперидин (50мл) и смесь встряхивали в течение 5 часов, фильтровали, промывали DMF (50мл) и фильтровали Добавляли DMF (50мл) и смесь встряхивали в течение 15 минут Добавляли пиперидин (50мл) и смесь встряхивали в течение 5 часов Смолу фильтровали, промывали и фильтровали с последовательными обработками DMF (3 x 50мл), CH₂Cl₂ (3 x 50мл) и MeOH (3 x 80мл) с 15мин уравнивания смолы после добавления каждого растворителя Смолу сушили под вакуумом с получением связанного со смолой материала с удаленными защитными группами (18,2г, 80%, нагрузка 1,17ммоль/г на основании анализа азота) в виде оранжевых гранул Смолу (0,275г, 0,322ммоль) помещали в пробирку на 25мл Varian Bond Reservoir, снабженную фриттой 20мм (Varian frit) и полипропиленовым запорным краном с leuer носиком Пробирку присоединяли к Vac Elut SPS 24 на шейкере Innova 2000 Platform Shaker Смоле давали набухать с CH₂Cl₂ (2мл) в течение 15 минут К смоле добавляли 0,77М раствор в DMF 2,3-диметилбензойной кислоты (1,25мл) К этой смеси добавляли 0,92М раствор в DMF HOAt (1,04мл) и 0,46М раствор в CH₂Cl₂ DIC (2,08мл) Шейкер с платформой смешивал твердофазную реакцию при 285об/мин, в течение 16 часов Пробирку фильтровали и смолу промывали и фильтровали с последовательными обработками DMF (3 x 5мл), CH₂Cl₂ (3 x 5мл) и MeOH (3 x 5мл) с 15мин уравнивания смолы после добавления каждого растворителя Смоле опять давали набухать с CH₂Cl₂ (2мл) в течение 15 минут К смоле добавляли 0,77М раствор в DMF 2,3-диметилбензойной кислоты (1,25мл) К этой смеси добавляли 0,92М раствор в DMF HOAt (1,04мл) и 0,46М раствор в CH₂Cl₂ DIC (2,08мл) Шейкер с платформой смешивал твердофазную реакцию при 285об/мин, в течение 16 часов Пробирку фильтровали и смолу промывали и фильтровали с последовательными обработками DMF (3 x 5мл), CH₂Cl₂ 13 x 5мл) и MeOH (3 x 5мл) с 15мин уравнивания смолы после добавления каждого растворителя Эта последовательность событий давала N4-ацилированный связанный со смолой материал, который использовали в следующей стадии Смоле давали набухать со смесью 1/1 DMF/CH₂Cl₂ (2мл) в течение 15 минут К смеси смолы добавляли 0,23М раствор SnCl₂ · H₂O (0,222г, 0,97ммоль) и TEA (0,672мл, 4,83ммоль) в CH₂Cl₂ (4мл)

Эту смесь встряхивали в течение 16 часов Пробирку фильтровали и смолу промывали и фильтровали с последовательными обработками DMF (3 x 5мл), CH₂Cl₂ (3 x 5мл) и MeOH (3 x 5мл) с 15мин уравнивания смолы после добавления каждого растворителя Смоле давали набухать со смесью 1/1 DMF/CH₂Cl₂ (2мл) в течение 15 минут и всю процедуру этой стадии повторяли два раза Эта последовательность событий давала 8-аминосвязанный со смолой материал, который использовали в следующей стадии Смоле давали набухать с CH₂Cl₂ (2мл) в течение 15 минут К смоле добавляли 0,77М раствор в DMF циклогексилкарбоновой кислоты (1,25мл) Добавляли 0,92М раствор в DMF HOAt (1,04мл) и 0,46М рас-

твор в CH_2Cl_2 DIC (2,08мл) Шейкер с платформой смешивал твердофазную реакцию при 285об/мин, в течение 16 часов. Пробирку фильтровали и смолу промывали и фильтровали с последовательными обработками ДМФ (3 x 5мл), CH_2Cl_2 (3 x 5мл) и MeOH (3 x 5мл) с 15 мин уравнивания смолы после добавления каждого растворителя. Смоле опять давали набухать с CH_2Cl_2 (2мл) в течение 15 минут. К смоле добавляли 0,77М раствор в ДМФ циклогексилкарбоновой кислоты (1,25мл). К этой смеси смолы добавляли 0,92М раствор в ДМФ HOAt (1,04мл) и 0,46М раствор в CH_2Cl_2 DIC (2,08мл). Шейкер с платформой смешивал твердофазную реакцию при 285об/мин, в течение 16 часов. Пробирку фильтровали и смолу промывали и фильтровали с последовательными обработками ДМФ (3 x 5мл), CH_2Cl_2 (3 x 5мл) и MeOH (3 x 5мл) с 15 мин уравнивания смолы после добавления каждого растворителя. Смоле опять давали набухать с CH_2Cl_2 (2мл) в течение 15 минут. Эта последовательность событий давала 8-ацелированный связанный со смолой материал, который использовали в следующей стадии. Смоле давали набухать с CH_2Cl_2 (4мл) в течение 15 минут. Добавляли триэтилсилан (0,51мл, 3,2ммоль, 10экв). Смесь смолы обрабатывали ТФУ (4мл) и реакционную смесь встряхивали в течение 1 часа. Фильтрат собирали вакуумным фильтрованием. Смоле опять давали набухать с CH_2Cl_2 (4мл) в течение 15 минут. Добавляли триэтилсилан (0,51мл, 3,2ммоль, 10экв). Смесь смолы обрабатывали ТФУ (4мл) и встряхивали в течение 1 часа. Фильтрат собирали вакуумным фильтрованием. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и подходящие фракции собирали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в CH_2CN (2мл), обрабатывали 1н HCl (1мл) и концентрировали под вакуумом четыре раза. Остаток растворяли в CH_3CN (2мл), обрабатывали 1н HCl (1мл) и раствор лиофилизировали с получением Примера 379 (0,0075г, общий выход 4%) в виде стекловидного твердого вещества. MS ($M + H$)⁺ 486.

ПРИМЕР 380



(R)-7-Циано-N-[2-(диметиламино)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-метил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, трифторацетат (1.2)

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-(4-нитрофенилоксикарбонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения С Примера 248

(200мг, 0,76ммоль) в ТГФ (20мл) в атмосфере аргона добавляли 4-нитрофенилхлорформат (0,88мл, 0,76ммоль). Растворы перемешивали в течение 8 часов, выпаривали в водную хлористоводородную кислоту (150мл, 1н), экстрагировали этилацетатом (2 x 150мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали до масла, которое очищали флэш-хроматографией (50г диоксида кремния, 21 гексан этилацетат) с получением Соединения А (230мг, 70%) в виде прозрачного масла.

В (R)-7-Циано-N-[2-(диметиламино)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-N-метил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид

Раствор Соединения А (110мг, 0,26ммоль) в N,N,N'-триметилендиамине (2мл) нагревали в запаянной, находящейся под давлением, пробирке при 110°C в течение 18 часов. После охлаждения при комнатной температуре раствор выливали в водный раствор гидроксида натрия (100мл, 1н), экстрагировали этилацетатом (2 x 150мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения В в виде коричневой пасты (выход >100%).

С (R)-7-Циано-N-[2-(диметиламино)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-N-метил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-4-карбоксамид, трифторацетат (1.2)

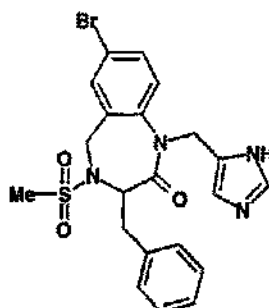
Раствор Соединения В (140мг, 0,35ммоль), 4-формилимидазола (68мг, 0,7ммоль), дихлорметана (2мл) и уксусной кислоты (2мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (150мг, 0,7ммоль). Раствор нагревали до 60°C, перемешивали в течение 18 часов и добавляли дополнительные порции 4-формилимидазола и триацетоксиборгидрида натрия (0,2ммоль каждого, 4 порции на протяжении 8 часов), смесь разбавляли этилацетатом (20мл) и гидроксидом аммония (5мл, конц.) и перемешивали еще в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 25мл) и объединенные органические экстракты промывали водным раствором бикарбоната натрия (25мл, насыщенный раствор) и затем хлоридом аммония (25мл, насыщенный водный раствор), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме до полутвердого вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ, колонка C-18) и лиофилизировали с получением Соединения С в виде белого твердого вещества (80мг, 48%) MS ($M + H$)⁺ 471.

Анал. рассчитан для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O} \cdot 2,1\text{TFO}$

Рассчитано C 51,27, H 5,14, N 13,42, F 16,38

Найдено C 51,60, H 4,93, N 13,47, F 16,28

ПРИМЕР 381



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-оксо-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат

А Метилловый эфир N-((2-нитрофенил)-метил)-фенилаланина

К раствору 2-нитробензальдегида (5г, 33ммоль) в уксусной кислоте (150мл) добавляли D,L-фенилаланин-O-метилловый эфир (8,54г, 40ммоль) и затем ацетат натрия (3,5г, 43ммоль). Медленно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,09г, 43ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом до пасты (~20мл) и растворяли в этилацетате (100мл). Раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 x 200мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением Соединения А в виде коричневого масла (11,25г, >100%)

В Метилловый эфир N-((2-нитрофенил)-метил)-N-(метансульфонил)-фенилаланина

К раствору Соединения А (1,12г, 3,5ммоль) в пиридине (10мл) в атмосфере аргона в бане со льдом медленно добавляли метансульфонилхлорид (1,06мл, 14,0ммоль). Раствор нагревали при комнатной температуре, выливали в водную хлористоводородную кислоту (250мл, 1N), экстрагировали этилацетатом (2 x 200мл) и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Масло очищали флэш-хроматографией (4 1 гексан этилацетат) с получением Соединения В (660мг, 48%) в виде прозрачного масла

С Метилловый эфир N-((2-аминофенил)-метил)-N-(метансульфонил)-фенилаланина

Смесь Соединения В (660мг, 1,68ммоль), хлорида олова(II) (1,52г, 6,7ммоль) и этилацетата (75мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и гасили водным раствором карбоната натрия и затем твердым карбонатом натрия (5мл, затем 5г). Смесь фильтровали, фильтрат распределяли и органическую фазу сушили (MgSO₄), концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (3 1 гексан этилацетат) с получением Соединения С (315мг, 52%) в виде прозрачного масла

Д Метилловый эфир N-((2-амино-5-бромфенил)-метил)-N-(метансульфонил)-фенилаланина

Соединение Д получали в виде белого твердого вещества с выходом 60% от Соединения С, как описано для Соединения А Примера 262, за исключением того, что продукт очищали кристаллизацией из метанола

Е Метилловый эфир N-[[2-(((имидазол-4-ил)метил)амино)-фенил]метил]-N-(метансульфонил)-фенилаланина

Соединение Е получали в виде полутвердого вещества с выходом 100% от Соединения Д, как описано для Соединения Д Примера 1, с перемешиванием в течение 4 часов и неочищенное свободное основание использовали далее без дополнительной очистки

Ф N-[[2-(((Имидазол-4-ил)метил)амино)фенил]метил]-N-

(метансульфонил)-фенилаланин

Раствор Соединения Е (200мг, 0,38ммоль) и LiOH (80мг, 2ммоль) в ТГФ (6мл), в метаноле (1мл) и воде (1мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали под вакуумом до 2мл и выливали в водную хлористоводородную кислоту (20мл, водный раствор). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл) и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением Соединения F (150мг, 78%) в виде прозрачного масла

Г 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-оксо-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифтор-ацетат

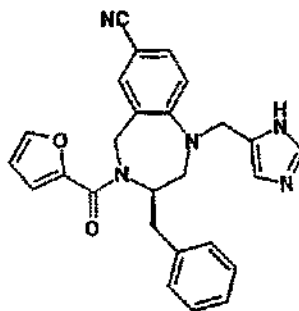
Смесь Соединения F (150мг, 0,29ммоль), ДМФ (3мл), DIEA (0,66мл, 0,725ммоль) и BOP (193мг, 0,43ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между карбонатом натрия (100мл, насыщенный раствор) и этилацетатом (100мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл) и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту, колонка C-18) и лиофилизировали с получением Соединения G в виде белого твердого вещества (65мг, 46%) MS (M + H)⁺ 490

Анал. рассчит для C₂₁H₂₁N₄O₃ 1,1H₂O 1,0ТФУ

Рассчитано C 44,33, H 3,91, N 8,99, S 5,14, Br 12,82

Найдено C 44,29, H 3,59, N 8,74, S 5,05, Br 12,78

ПРИМЕР 382



(R)-7-Циано-4-(2-фуранилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 1)

А (R)-7-Циано-4-(2-фуранилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин Соединение А получали в виде масла с выходом 100% из Соединения С Примера 248 и фуран-2-карбоновой кислоты, как описано для Соединения G Примера 381, с перемешиванием в течение 18 часов, обработкой лимонной кислотой и без очистки

В (R)-7-Циано-4-(2-фуранилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат (1 1)

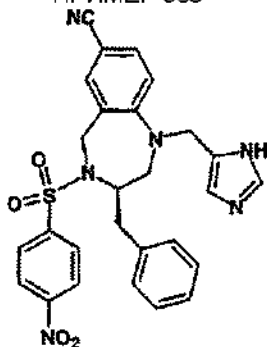
Соединение В получали в виде белого твердого вещества с выходом 7% из Соединения А, как описано для Соединения С Примера 380 MS (M +

H)⁺ 438Анал. рассчит. для C₂₆H₂₃N₅O₂ 2,0H₂O 1,0ТФУ

Рассчитано С 57,24, Н 4,80, N 11,92

Найдено С 57,22, Н 4,26, N 11,74

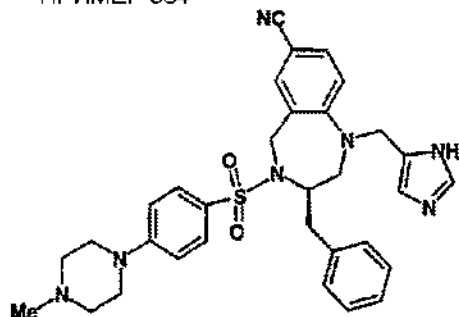
ПРИМЕР 383



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

Пример 383 получали в виде белого твердого вещества с выходом 3% из 4-нитробензолсульфонилхлорида и Соединения С Примера 248 согласно следующей последовательности. Соединение С Примера 350, за исключением того, что реакцию проводили при комнатной температуре и не выполняли очистку, Соединение С Примера 380 MS (M + H)⁺ 529

ПРИМЕР 384



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К смеси (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-[4-(фторфенил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (200мг, 0,48ммоль, полученного, как описано в Примере 291) в ДМФ (2мл) добавляли N-метилпиперазин (2мл). Раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 6 часов, выливали в водную хлористоводородную кислоту (150мл, 1M) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄), концентрировали и остаток кристаллизовали из дихлорметана с получением Соединения А (50мг, 21%) в виде серого твердого вещества.

В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

Соединение В получали в виде белого твердого

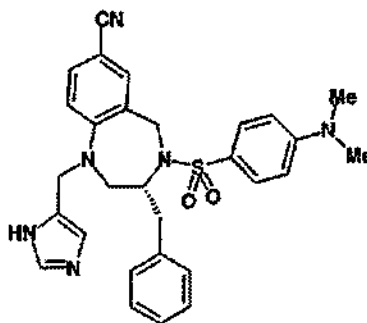
го вещества с выходом 65% из Соединения А, как описано для Соединения С Примера 380, с перемешиванием при комнатной температуре MS (M + H)⁺ 581

Анал. рассчит. для C₃₂H₃₅N₇O₃S 2,0H₂O 2,0ТФУ

Рассчитано С 51,12, Н 4,89, N 11,59, S 3,79

Найдено С 50,83, Н 4,68, N 11,43, S 4,47

ПРИМЕР 385



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-(диметиламино)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-[[4-(диметиламино)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Раствор (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-[4-(фторфенил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (200мг, 0,48ммоль, полученного, как описано в Примере 291) в диметилаmine (2мл, 2M в ТГФ), перемешивали при 60°C в запаянной находящейся под давлением пробирке в течение 24 часов. Добавляли еще диметиламин (4мл, 2M в ТГФ) и раствор перемешивали еще в течение 6 часов. Реакцию концентрировали до пасты под вакуумом и остаток кристаллизовали из метанола с получением Соединения А (50мг, 25%) в виде серого твердого вещества.

В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[4-(диметиламино)фенил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, трифторацетат

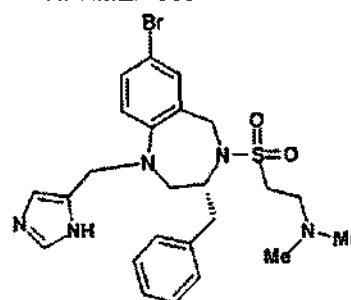
Соединение В получали в виде белого твердого вещества с выходом 43% из Соединения А, как описано для Соединения С Примера 380

Анал. рассчит. для C₂₉H₃₀N₆O₂S 1,3H₂O 0,9ТФУ

Рассчитано С, 56,68, Н 5,17, N 12,88, S 4,91, F 7,80

Найдено С 56,38, Н 5,07, N 12,51, S 5,39, F 7,78

ПРИМЕР 386



(R)-7-Бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А (R)-7-Бром-4-[[этилсульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения В Примера 224 (10г, 31,5ммоль) в дихлорметане (120мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 2-хлорэтансульфонилхлорида (3,2мл, 30ммоль) в дихлорметане (10мл). Добавляли по каплям DIEA (5,2мл, 30ммоль). Спустя 15 минут добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (1,5мл, 15ммоль) и затем DIEA (10,4мл, 60ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и выливали ее в воду (80мл). Органический слой отделяли, промывали 1н HCl и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (80мл каждого), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением Соединения А в виде желтоватого пенообразного твердого вещества (15,2г) $\text{MS (M + H)}^+ = 406^+$

В (R)-7-Бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин

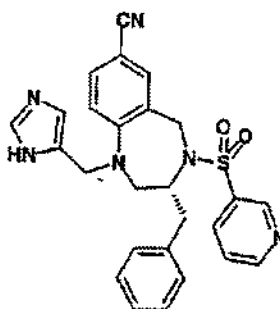
Колбу загружали Соединением А (7г) и раствором диметиламина в ТГФ (2М, 20мл). Колбу закрывали пробкой и смесь перемешивали в течение 18 часов, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюцией 20% ацетоном в хлороформе с получением Соединения В (48% от Соединения В Примера 224)

С (R)-7-Бром-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

К раствору Соединения В (5,3г, 11,7ммоль) в дихлорметане (100мл) добавляли уксусную кислоту (15мл) и 4-формилимидазол (1,15г, 12ммоль). Спустя 10 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,54г, 12ммоль). Спустя 3 часа добавляли 4-формилимидазол (0,5г, 5,8ммоль) и боргидрид (1,2г, 5,5ммоль). После 18 часов добавляли альдегид (0,5г) и боргидрид (1,2г). Спустя 5 часов смесь концентрировали. К остатку добавляли водный аммиак (100мл) и хлороформ (100мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 0,5 часа. Два слоя разделяли и органический слой промывали опять водным аммиаком (100мл). Объединенный водный слой экстрагировали хлороформом (100мл), два органических экстракта объединяли, сушили (K_2CO_3) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке силикагеля (ступенчатый градиент 5% - 10% MeOH в хлороформе) с получением твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане (50мл) и через раствор барботировали газообразный HCl. Смесь концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое растворяли в воде и лиофилизировали с получением Соединения С (5,2г, 73%) $\text{MS (M + H)}^+ 532$

Анал. рассчит для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$
Рассчитано С 47,61, Н 5,33, N 11,57

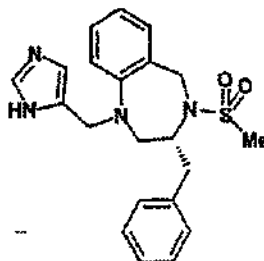
Найдено С 47,36, Н 5,45, N 11,34
ПРИМЕР 387



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(3-пиридинилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Пример 387 получали в виде желтого твердого вещества с выходом 15% из Соединения С Примера 248 и 3-пиридинилсульфонилхлорида, как описано для Примера 284. $\text{MS (M + H)}^+ 485$

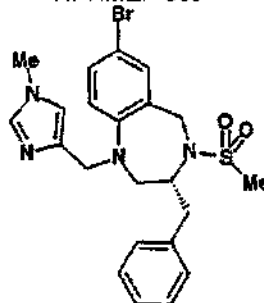
ПРИМЕР 388



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

BuLi (1,0М в ТГФ, 5ммоль) добавляли к раствору при -78°C свободного основания Примера 224 (0,104г, 0,19ммоль) в ТГФ (10мл). Спустя 5 минут добавляли смесь $\text{H}_2\text{O}/\text{TGF}$ (1:1, 10мл). Раствор насыщали NaCl . Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 . Выпаривание растворителя давало твердое вещество, которое очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращали в его HCl-соль с получением 25мг (30%) Примера 388 в виде желтого твердого вещества. $\text{MS (M + H)}^+ 397$

ПРИМЕР 389

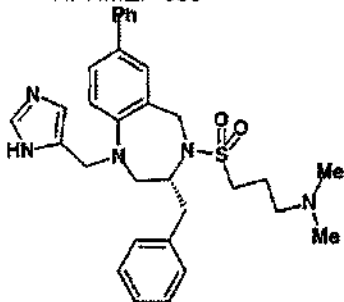


(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

NaN (60% в минеральном масле, 1г) добавляли к раствору при -10°C свободного основания Примера 224 (0,23г, 0,19ммоль) в смеси ДМФ/ТГФ

(11, 10мл) После 20 минут добавляли MeI (0,7мл) Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа, гасили MeOH (5мл) и разбавляли CH₂Cl₂ (20мл) Органическую фазу промывали 2,5% NaOH Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ Выпаривание растворителя давало твердое вещество, которое очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) с последующей препаративной ТСХ (8% MeOH, 2% iPrOH в CH₂Cl₂) с получением 10мг Примера 389 (10%) в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 491

ПРИМЕР 390



(R)-4-[[3-(Диметиламино)пропил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А (R)-4-[[3-Хлорпропил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения D Примера 226 (4,7г, 15ммоль) и DIEA (7мл, 40ммоль) в CH₂Cl₂ (40мл) при 0°C добавляли медленно 3-хлорпропансульфонилхлорид (2мл, 16ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) Спустя 2 часа растворитель выпаривали Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (20мл) и раствор промывали 1н NaOH (2 x 50мл), сушили и выпаривали с получением Соединения А в виде масла (5,5г)

В (R)-4-[[3-Хлорпропил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

Раствор Соединения А (5,5г) и 4-формилимидазола (3г, 30ммоль) в смеси AcOH/CH₂Cl₂ (1:5, 300мл) перемешивали в течение 1 часа Добавляли NaBH(OAc)₃ (всего 9г, 42ммоль) по 3г каждые 4 часа и раствор перемешивали в течение 12 часов Растворитель выпаривали и остаток обрабатывали 3% NaOH (50мл) Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (5 x 100мл) и сушили с получением Соединения В (7,5г)

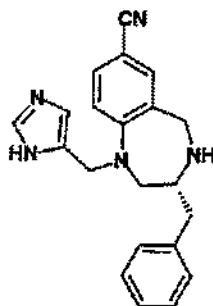
С (R)-4-[[3-(Диметиламино)пропил]сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Раствор Соединения В (7г) и диметиламина (2,0М в ТГФ, 75мл, 150ммоль) в ДМФ (150мл) нагревали до 80°C (в запаянной пробирке) в течение 30 часов ДМФ удаляли Остаток пропускали через короткую колонку силикагеля (5% MeOH, 0,5% NH₄OH в CH₂Cl₂) Элюат выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и

превращали в HCl-соль с получением Соединения С в виде твердого вещества нестандартного белого цвета (5,0г, 60% от Соединения D Примера 226) MS (M + H)⁺ 544

¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 1,80(м,2H), 2,8(м,2H), 3,0(м,4H), 3,20(м,2H), 3,60(м,2H), 4,30(м,1H), 4,6(м,2H), 6,8(д, 7Гц, 1H), 7,1 - 7,6(м,13H), 8,92(с,1H)

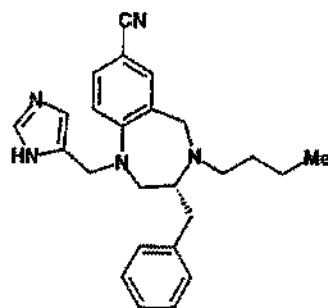
ПРИМЕР 391



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Пример 391 представляет собой Соединение С Примера 280 MS (M + H)⁺ 244

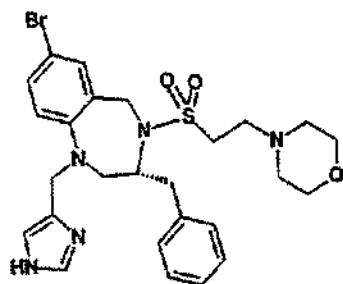
ПРИМЕР 392



4-Бутил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Раствор Примера 391 (0,23г, 0,7ммоль) и масляного альдегида (1г, 14ммоль) в 1:4 AcOH/CH₂Cl₂ (25мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа Добавляли NaBH(OAc)₃ (3,0г, 14ммоль) и перемешивание продолжали в течение 14 часов Реакцию гасили концентрированным NH₄OH и разбавляли 10% iPrOH в CH₂Cl₂ (50мл) Органическую фазу промывали 1н NaOH (2 x 20мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали с получением желтого твердого вещества (0,4г), которое очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращали в HCl-соль лиофилизацией с 1н HCl с получением Примера 392 в виде желтого- твердого вещества (45г, 12%) MS (M + H)⁺ 400

ПРИМЕР 393



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

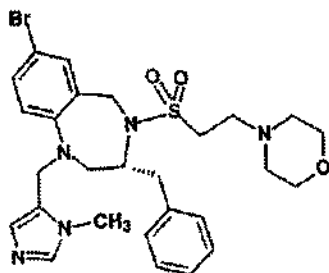
А (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения А Примера 386 (0,23г, 0,34ммоль, чистота 61%) в ТГФ (1,5мл) при комнатной температуре добавляли морфолин (0,2мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, разбавляли этилацетатом (15мл), промывали водой и соевым раствором (15мл каждого), сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке силикагеля с элюцией 20% ацетоном в хлороформе с получением Соединения А в виде белого твердого вещества (130мг, 77%)

В (R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Смесь Соединения А (0,060г, 0,12ммоль), 4-формил-имидазола (0,011г, 0,12ммоль), сит 3А и АсОН (0,2мл) в дихлорэтано (0,3мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. Спустя 2 часа добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,025г, 0,12ммоль). После перемешивания в течение 16 часов смесь разбавляли CHCl_3 (10мл), NH_4OH (5мл) и NaHCO_3 (5мл) и перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl_3 (2 x 20мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO_3 , водой, соевым раствором (3 x 10мл каждого), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Подходящие фракции концентрировали под вакуумом. Остаток выпаривали из MeOH (1мл) и 1N HCl (1мл) 3 раза. Остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением Соединения В в виде светложелтого твердого вещества (0,019г, 28%) MS (M + H)⁺ 574

ПРИМЕР 394

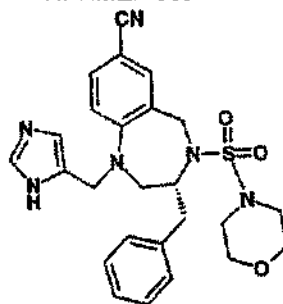


(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1-метил-1H-

имидазол-5-илметил]-4-[[2-(4-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 394 получали в виде светложелтого твердого вещества с выходом 23% из Соединения В Примера 393, с перемешиванием с обратным холодильником в течение 7 часов перед добавлением гидрида, охлаждением до комнатной температуры, добавлением гидрида и перемешиванием в течение 16 часов после добавления гидрида MS (M + H)⁺ 588

ПРИМЕР 395



(R)-7-Циано-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-морфолинилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-7-Циано-4-(4-морфолинилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору Соединения С Примера 248 (263мг, 1ммоль) в ацетонитриле (2мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли морфолинсульфамонилхлорид (371мг, 2ммоль) и DIEA (0,35мл, 2ммоль). Полученную коричневую смесь перемешивали в течение 65 часов и концентрировали и остаток распределяли между 1N HCl и хлороформом (10мл каждого). Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке силикагеля с элюцией ступенчатым градиентом 40% - 50% EtOAc в гексане с получением Соединения А (95мг, 71%) в виде бледножелтого твердого вещества MS (M + H)⁺ = 413

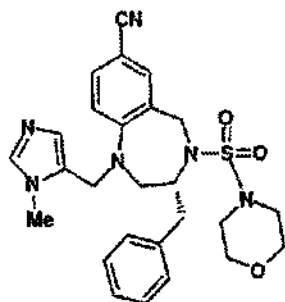
В (R)-7-Циано-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(4-морфолинилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

К раствору Соединения А (206мг, 0,5ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 4-формилимидазол (380мг, 4ммоль), HOAc (0,5мл) и сита 3А. Смесь нагревали при 50°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (330мг, 1,5ммоль). Спустя 18 часов добавляли еще гидрид (212мг, 1ммоль). Еще после 5 часов смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и осторожно обрабатывали 30% NH_4OH (10мл) и хлороформом (10мл). Смесь интенсивно перемешивали в течение 1 часа, органический слой отделяли и промывали 15% раствором аммиака (15мл), сушили (K_2CO_3) и концентрировали. Полученное коричневое масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюцией 5% MeOH в хлороформе с получением свободного основания Соединения В (150мг, 61%) в виде белого твердого вещества. 26мг этого твердого вещества обрабатывали 1N HCl в эфире с после-

дующим концентрированием в вакууме с получением Соединения В (28мг)

MS (M + H)⁺ = 493, (M - H) 491

ПРИМЕР 396



(R)-7-Циано-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-1(4-морфолинил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

А (R)-7-Циано-1-[(1-трифенилметил)-1H-имидазол-4-ил)метил]-4-[(4-морфолинил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

К раствору свободного основания Примера 395 (120мг, 0,24ммоль) в ацетонитриле (2мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли тритилхлорид (83мг, 0,3ммоль) и DIEA (0,053мл, 0,3ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в хлороформе (15мл) и промывали водой и насыщенным раствором NaHCO₃ (15мл каждого). Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток промывали теплым гексаном (2 x 5мл) с получением Соединения А (178мг, 100%) в виде бледножелтого твердого вещества.

В (R)-7-Циано-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-[(4-морфолинил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

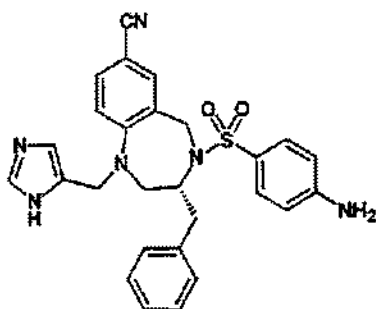
К раствору Соединения А (170мг, 0,23ммоль) в дихлорметане (2мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли метилтрифлат (0,027мл, 0,24ммоль). После 1 часа холодную баню удаляли и заменяли баней со льдом (0°C). Спустя 2 часа добавляли 50% водную уксусную кислоту (2мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 40 минут. Добавляли хлороформ и насыщенный раствор NaHCO₃ (10мл каждого) и смесь осторожно перемешивали до прекращения выделения газа. Осторожно добавляли твердый K₂CO₃, пока не достигали pH 11 водного слоя. Органический слой отделяли, сушили (K₂CO₃) и концентрировали в вакууме. Твердый остаток промывали теплым гексаном и эфиром (2 x 10мл каждого). Твердое вещество растворяли в EtOAc (5мл) и добавляли 1N HCl в эфире (2мл). Осадок собирали и промывали EtOAc (3 x 5мл). Твердое вещество сушили в вакууме при 40°C с получением Соединения В в виде бледножелтого твердого вещества (110мг, 84%). MS (M + H)⁺ = 507

Анал. рассчит. для C₂₆H₃₀N₆O₃S 1,7HCl

Рассчитано C 54,75, H 5,61, N 14,73

Найдено C 55,15, H 5,68, N 14,29

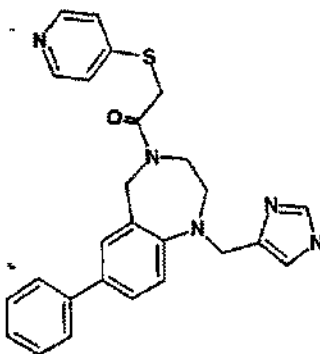
ПРИМЕР 397



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-аминофенил)сульфонил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

К перемешиваемому раствору свободного основания Примера 383 (5мг) в этилацетате добавляли SnCl₂. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли NH₄OH и затем MgSO₄. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле, добавляли 1N HCl в эфире. Растворитель выпаривали с получением 2,0мг Примера 397 (40%) в виде желтого твердого вещества.

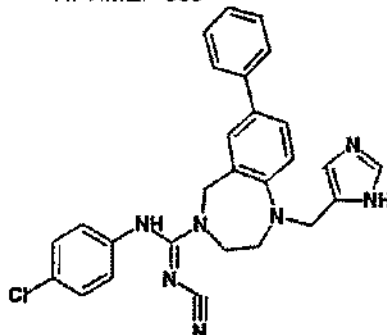
ПРИМЕР 398



2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-[(4-пиридилтио)ацетил]-7-фенил-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 398 получали из Соединения В Примера 33, как описано для Примеров 101 - 201. MS (M + H)⁺ 456

ПРИМЕР 399



N-(4-Хлорфенил)-N'-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидамид, моногидрохлорид

А N-(4-Хлорфенил)-N'-циано-1,2,3,5-тетрагидро-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидамид

К перемешиваемому раствору Соединения В

Примера 12 (110мг, 0,5ммоль) в ДМФ добавляли последовательно N-(4-хлорфенил)-N'-цианомочевину (130мг, 0,62ммоль) и EDC (120мг, 0,61ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток кристаллизовали из MeOH с получением Соединения А в виде твердого вещества. MS (M + H)⁺ 402.

В N-(4-Хлорфенил)-N'-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4Н-1,4-бензодиазепин-4-имидамид, моногидрохлорид.

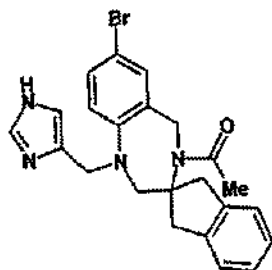
Соединение В получали в виде твердого вещества с выходом 78% из Соединения А, как описано для Соединения D Примера 1. MS (M + H)⁺ 482.

Анал. рассчит. для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{Cl}$, 2,2HCl, 2H₂O.

Рассчитано: С 54,30, Н 4,93, N 16,42, Cl 18,99.

Найдено: С 54,57, Н 4,90, N 16,76, Cl 18,90.

ПРИМЕР 400



4-Ацетил-7-бром-1,2,4,5,1',3'-гексагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)спиро[3Н-1,4-бензодиазепин-3,2'-[2Н]инден], дигидрохлорид.

А N-[(2-Амино-5-бромфенил)карбонил]-2-амино-2-инданкарбоновая кислота.

Раствор 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты (880мг, 4,15ммоль), бромизатового ангидрида (1,0г, 4,15ммоль) и пиридина HCl (2,0г, 1,72ммоль) в пиридине (30мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водой (200мл) и этилацетатом (200мл). Органический слой промывали водой (3 x 100мл), соевым раствором (50мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением Соединения А в виде желтоватого стекловидного вещества (350мг, 22%) MS (M + H)⁺ 375.

В 7-Бром-1,2,4,5,1',3'-гексагидро-спиро[3Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дион-3,2'-[2Н]инден].

Раствор Соединения А (350мг, 0,93ммоль), EDC (203мг, 1,02ммоль), DIEA (0,35мл, 2,00ммоль) и HOBT (135мг, 1,00ммоль) в ДМФ (10мл) перемешивали в течение 16 часов и выпаривали в вакууме (100мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 50мл). Объединенные этилацетатные слои промывали водой (3 x 100мл), соевым раствором (100мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением Соединения В в виде коричневого стекловидного вещества (150мг, 45%) MS (M + H)⁺ 358.

С 7-Бром-1,2,4,5,1',3'-гексагидро-спиро[3Н-1,4-бензодиазепин-3,2'-[2Н]инден].

К раствору Соединения В (150мг, 0,42ммоль)

в ТГФ (10мл) добавляли боран (1М в ТГФ, 3мл, 3ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли метанол (5мл) и раствор концентрировали. Добавляли 5Н HCl (10мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали до pH 6 50% NaOH и экстрагировали метилхлоридом (3 x 50мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением Соединения С в виде слегка желтого стекловидного вещества (70мг, 50%) MS (M + H)⁺ 330.

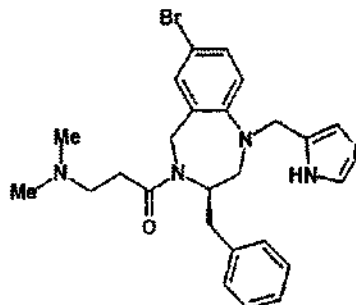
Д 4-Ацетил-7-бром-1,2,4,5,1',3'-гексагидро-спиро[3Н-1,4-бензодиазепин-3,2'-[2Н]инден].

Соединение С (70мг, 0,21ммоль) растворяли в ТГФ (5мл) и добавляли DIEA (37 мкл, 0,21ммоль) и затем ацетилхлорид (15мкл, 0,21ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 минут, концентрировали, растворяли в этилацетате (50мл) и промывали водой (3 x 20мл). Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением Соединения D в виде светлокорицевого стекловидного продукта.

Е 4-Ацетил-7-бром-1,2,4,5,1',3'-гексагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)спиро[3Н-1,4-бензодиазепин-3,2'-[2Н]инден], дигидрохлорид.

Соединение D и 4-формилимидазол растворяли в 1,2-DCE (5мл) и добавляли уксусную кислоту (0,5мл) и затем триэтоксисборгидрид натрия. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 . Смесь концентрировали и остаток распределяли между водой (20мл) и этилацетатом (20мл). Органический слой промывали водой (10мл), соевым раствором (10мл), сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали. Лиофилизат растворяли в метаноле (0,5мл) и 1Н HCl (5мл). Смесь концентрировали и лиофилизировали. Эту процедуру повторяли с получением Соединения Е в виде белого твердого вещества (12мг, 13%) MS (M + H)⁺ 451.

ПРИМЕР 401

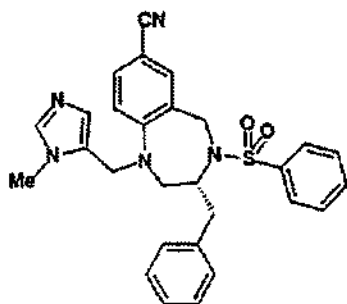


7-Бром-4-[3-(диметиламино)-1-оксопропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, трифтороацетат (1:1).

Пример 401 получали в виде белого твердого вещества с общим выходом 6% из Соединения В Примера 224 согласно следующей последовательности: EDC/HOBT-опосредованное связыва-

ние акриловой кислоты в ДМФ, с очисткой флэш-хроматографией, Соединение D Примера 232, Соединение D Примера 224 MS (M + H)⁺ 466

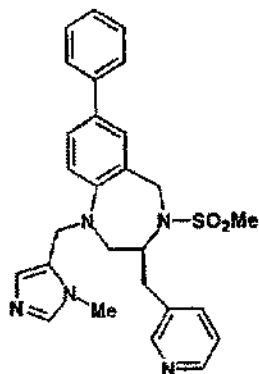
ПРИМЕР 402



(R)-2,3,4,5-Тетрагидро-1-(1-метил-1H-имидазол-4-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбонитрил, моногидрохлорид

Раствор (R)-7-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-1H-имидазол-4-ил]метил]-4-(фенилсульфонил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепина (0,23г, 0,4ммоль, полученного из Примера 312, как описано для Соединения А Примера 234) в CH₂Cl₂ (3мл) добавляли к охлажденному раствору метилтрифлата (2мл, 17,6ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) при -78°C на протяжении 30 минут. Раствор медленно нагревался до 0°C на протяжении 4 часов. Добавляли буфер 3ФР (PBS) (10мл) и перемешивали в течение 20 минут. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2x10мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением масла, которое очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и превращали в HCl-соль с получением Примера 402 в виде желтого твердого вещества (60мг, 289%) MS (M + H)⁺ 498

ПРИМЕР 403

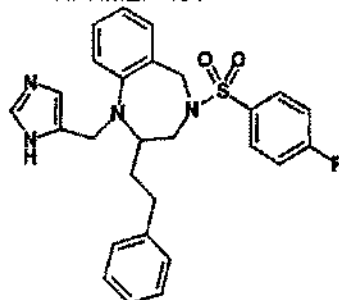


2,3,4,5-Тетрагидро-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-илметил)-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(пиридин-3-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, соли гидрохлорид (1 0,15), трифторацетат (1 0,75)

1-Метил-5-формилимидазол (0,060г, 0,54ммоль) добавляли к раствору 2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-7-фенил-3-(пиридин-3-ил-метил)-1H-1,4-бензодиазепина (0,11г, 0,27ммоль, полученного, как описано в Примере 328) с молекулярными ситами 3А (50мг) в смеси 1/1 DCE/уксусная кислота (1,8мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добав-

ляли триацетоксиборгидрид натрия (0,057г, 0,27ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Добавляли 1-метил-5-формилимидазол (0,060г, 0,54ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,057г, 0,27ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Последнюю процедуру повторяли. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом (10мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 1N NaOH (10мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 50мл), объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и подходящие фракции выделяли и концентрировали под вакуумом. Остаток выпаривали из CH₃CN (5мл) и 1N HCl (1мл) 3 раза. Остаток растворяли в CH₃CN (1мл) и 1N HCl (2мл) и лиофилизировали с получением Примера 403 (0,025г, 19%) в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ 488

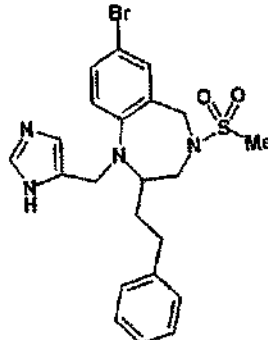
Анал. рассчит. для C₂₇H₂₉N₅O₂S 1,5HCl 2,02H₂O 0,75ТФУ
Рассчитано C 51,54, H 5,36, N 10,54
Найдено C 51,27, H 5,72, N 10,95
ПРИМЕР 404



4-[4-(Фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 404 получали в виде твердого вещества с выходом 41% из Соединения А Примера 364 и 4-фторбензолсульфонилхлорида, как описано для Соединения В Примера 364 MS (M + H)⁺ 491

ПРИМЕР 405



7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид
А 2,3,4,5-Тетрагидро-2-(2-фенилэтил)-1H-1,4-

бензодиазепин

К перемешиваемому раствору Соединения А Примера 363 (140мг, 0,52ммоль) в безводном ТГФ при комнатной температуре добавляли LAH (110мг). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, гасили добавлением этилацетата и затем 0,5мл концентрированного раствора NH_4OH и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением Соединения А в виде масла (110мг, 84%)

В 2,3,4,5-Тетрагидро-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин

Соединение В получали в виде масла с выходом 61% из Соединения А, как описано для Соединения С Примера 224

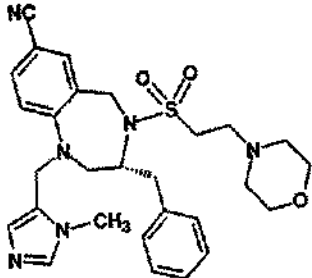
С 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин

К перемешиваемому раствору Соединения С (80мг, 0,24ммоль) в CHCl_3 добавляли пербромид тетрабутиламмония (120мг, 0,24ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и выпаривали. Остаток распределяли между водой и 50% этилацетатом и гексаном. Органический слой отделяли, промывали водой, насыщенным раствором NH_4Cl , сушили и концентрировали с получением Соединения С в виде масла (100мг, 100%)

D 7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Соединение D получали в виде твердого вещества с выходом 92% из Соединения С, как описано для Соединения D Примера 224 MS (M + H)⁺ 489

ПРИМЕР 406



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1Н-имидазол-5-илметил)-4-[[2-(1-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-4-[этилсульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин

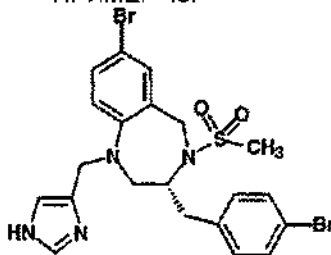
2-Хлорэтансульфонилхлорид (1,85г, 11,4ммоль) добавляли к раствору Соединения С Примера 248 (1,0г, 3,79ммоль) и DIEA (2,6мл, 15,16ммоль) в дихлорметане (16мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 18 часов реакцию разбавляли хлороформом (20мл) и NaHCO_3 (5мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (2 x 50мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO_3 (2 x 20мл) и соевым раствором (2 x 50мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением Соединения А (1,55г,

116,5%)

В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1-метил-1Н-имидазол-5-илметил)-4-[[2-(1-морфолинил)этил]сульфонил]-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Соединение В получали в виде светложелтого твердого вещества с общим выходом 12% согласно следующей последовательности. Соединение В Примера 353, с хроматографией со смесью 1:1 этилацетат:гексан, Соединение С Примера 353, с реакцией при комнатной температуре, перемешиванием в течение 2 дней и очисткой препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) MS (M + H)⁺ 535

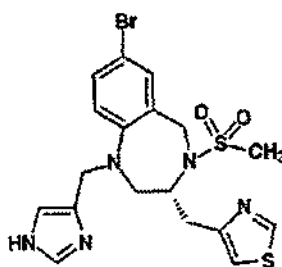
ПРИМЕР 407



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(4-бромфенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 407 получали из D-4-бромфенилаланина, как описано для Примера 224, неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (10мл) и добавляли 1Н раствор HCl в эфире. Растворитель удаляли в вакууме с получением Примера 407 в виде желтого твердого вещества MS (M + H)⁺ 555

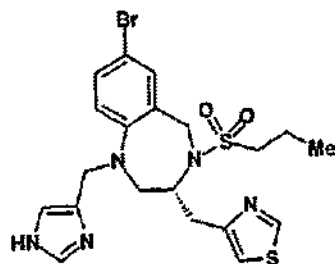
ПРИМЕР 408



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-(метилсульфонил)-3-(тиазол-4-илметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 408 получали в виде желтого твердого вещества из метилового эфира D-(тиазол-4-ил)аланина, как описано для Примера 407 MS (M + H)⁺ 484

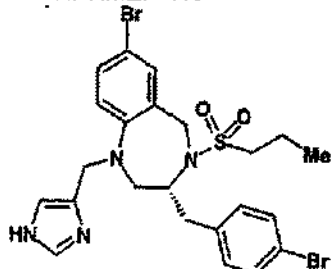
ПРИМЕР 409



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(пропилсульфонил)-3-(тиазол-4-илметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 409 получали, как описано для Примера 408, за исключением того, что вместо метансульфонилхлорида использовали пропансульфонилхлорид MS (M + H)⁺ 510

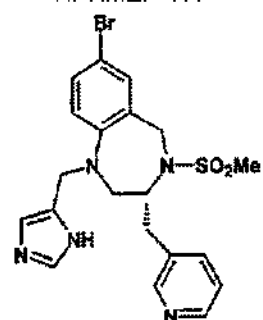
ПРИМЕР 410



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-(пропилсульфонил)-3-(4-бромфенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 410 получали, как описано для Примера 407, за исключением того, что вместо метансульфонилхлорида использовали пропансульфонилхлорид MS (M + H)⁺ 583

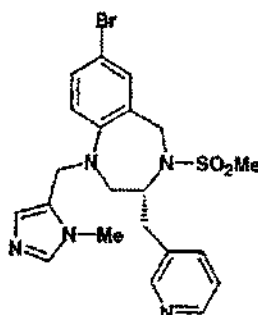
ПРИМЕР 411



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

Пример 411 получали в виде бледножелтого твердого вещества с выходом 16% из Соединения А Примера 350 согласно следующей последовательности: Соединение С Примера 350, с добавлением, выполняемым при 0°C, и хроматографией с этилацетатом, Соединение D Примера 350, с нагреванием при 60°C MS (M + H)⁺ 476

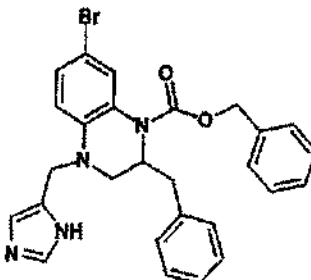
Анал. рассчит. для C₂₀H₂₂N₅BrO₂S 3,00HCl 0,17H₂O
 Рассчитано C 40,80, H 4,34, N 11,89
 Найдено C 50,79, H 4,36, N 11,79
 ПРИМЕР 412



(R)-7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-1-метилимидазол-5-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, дигидрохлорид

Пример 412 получали в виде бледножелтого твердого вещества с выходом 31% из (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(пиридин-3-илметил)-4-(метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано в Примере 411) и 1-метил-5-формилимидазола, как описано для Соединения D Примера 350, с нагреванием при 60°C MS (M + H)⁺ 490

Анал. рассчит. для C₂₁H₂₄N₅BrO₂S 2,25HCl 1,38H₂O
 Рассчитано C 42,23, H 4,90, N 11,72
 Найдено C 42,23, H 4,90, N 11,66
 ПРИМЕР 413



1,2,3,4-Тетрагидро-7-бром-4-(1H-имидазол-4-илметил)-1-фенилметил-1-(фенилметилоксикарбонил)хиноксалин, гидрохлорид

А N-(2-Нитрофенил)-фенилаланин

К суспензии D,L-фенилаланина (490мг, 3ммоль) в воде при комнатной температуре добавляли бикарбонат натрия (0,84г, 10ммоль) и 2-фторнитробензол (0,63мл, 6ммоль) Смесь нагревали до 80°C После 16 часов добавляли этанол (95%, 3мл) После 6 часов смесь частично концентрировали для удаления этанола и полученный раствор промывали этилацетатом и хлороформом (10мл каждого) Водный слой подкисляли до pH 1 и экстрагировали хлороформом (2 x 10мл) Экстракты в хлороформе объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением Соединения А в виде твердого вещества (0,81г, 94%) MS (M + H)⁺ 287

В Метилловый эфир N-(2-нитрофенил)-фенилаланина

К раствору Соединения А (780мг, 2,7ммоль) в MeOH (15мл) при комнатной температуре добавляли HCl в диоксане (3мл, 4M) Спустя 18 часов смесь концентрировали Остаток растворяли в хлороформе (15мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10мл) и соевым раствором

(15мл) Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Желтое масло хроматографировали (диоксид кремния, флэш, 20% EtOAc /гексан) с получением Соединения В (740мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. MS ($M + H$)⁺ 301

С 1,2,3,4-Тетрагидро-3-оксо-2-фенилметилхиноксапин

К раствору Соединения В (720мг, 2,34ммоль) в этилацетате (5мл) добавляли 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (40мг). Колбу наполняли газообразным водородом из баллона. После 5 часов смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Бесцветное твердое вещество хроматографировали (диоксид кремния, флэш, 30% EtOAc /гексан) с получением Соединения С (550мг, 98%) в виде твердого вещества. MS ($M + H$)⁺ 239

Д 1,2,3,4-Тетрагидро-3-оксо-2-фенилметил-1-(фенилметилоксикарбонил)хиноксапин

К раствору Соединения С (525мг, 2,2ммоль) в дихлорметане (6мл) при 0°C добавляли DIEA (0,52мл, 3ммоль) и бензилхлорформиат. Смесь давали нагреваться до комнатной температуры на протяжении 3 часов. Добавляли DMAP (10мг) и пиридин (1мл) и смесь перемешивали в течение ночи (16 часов). Смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (20мл) и 1н HCl (15мл). Органический слой отделяли, промывали 1н HCl (15мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (диоксид кремния, флэш, 10% EtOAc /хлороформ) с получением Соединения Д в виде твердого вещества (440мг, 54%). MS ($M + H$)⁺ 373,1

Е 1,2,3,4-Тетрагидро-2-фенилметил-1-(фенилметилоксикарбонил)хиноксапин

Смесь Соединения Д (380мг, 1,02ммоль) и бора в ТГФ (1М, 3мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. После 24 часов осторожно добавляли MeOH (10мл) с последующим добавлением 1н HCl (1М в эфире, 5мл). После 1 часа смесь концентрировали в вакууме. Эту процедуру повторяли еще раз с получением белого твердого вещества, которое затем обрабатывали хлороформом и 10% гидроксидом аммония (20мл каждого) и интенсивно перемешивали. Спустя 1 час органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением Соединения Е в виде твердого вещества (366мг, 100%). MS ($M + H$)⁺ 359,1

Ф 1,2,3,4-Тетрагидро-7-бром-2-фенилметил-1-(фенилметилоксикарбонил)хиноксапин

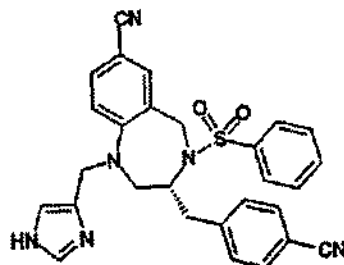
К перемешиваемому раствору Соединения Е (340мг, 0,95ммоль) в хлороформе (3мл) при комнатной температуре добавляли раствор трибромида тетрабутиламмония (457мг, 0,95ммоль) в хлороформе (2мл) на протяжении 2 минут. Спустя 10 минут добавляли водный раствор бисульфита натрия (10мл) и смесь экстрагировали хлороформом (10мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (диоксид кремния, флэш, 15% EtOAc /гексан) с получением Соединения Ф (355мг, 86%) в виде густого масла. MS ($M + H$)⁺ 437, 439

Г 1,2,3,4-Тетрагидро-7-бром-4-[(1Н-имидазол-

4-илметил]-2-фенилметил-1-(фенилметилоксикарбонил)хиноксапин, гидрохлорид

К раствору Соединения Ф (345мг, 0,79ммоль) в дихлорметане (3мл) при комнатной температуре добавляли 4-формилимидазол (0,3г, 3,1ммоль), уксусную кислоту (1мл), сита 3А и триацетоксиборгидрид натрия (212мг, 1ммоль). После 5 часов добавляли боргидрид натрия (212мг, 1ммоль). Спустя 15 часов смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (15мл) и интенсивно перемешивали с водным аммиаком (15мл). Спустя 1 час органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Хроматография (диоксид кремния, флэш, 10% $i\text{PrOH}$ в хлороформе) давала свободное основание (280мг, 69%). К этому твердому веществу (25мг) добавляли 1н HCl в эфире (2мл) и смесь сушили в вакууме с получением Соединения Г (28мг). MS ($M + H$)⁺ 517, 519

ПРИМЕР 414

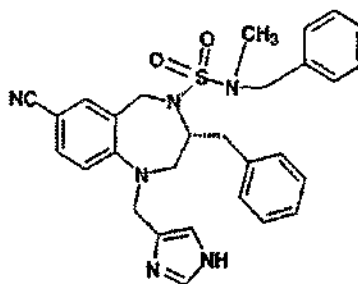


(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-((1Н-имидазол-4-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(4-цианофенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 414 получали в виде твердого вещества с выходом 12% из (R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-3-(4-бромфенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепина (полученного, как описано в Примере 407) согласно следующей последовательности: Соединение С Примера 248, Соединение С Примера 224, с использованием бензолсульфонилхлорида, Соединение Д Примера 224, с очисткой препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). MS ($M + H$)⁺ 509

¹³С ЯМР (CD_3OD , 100МГц) 39,60, 47,69, 50,65, 60,46, 102,42, 111,55, 116,13, 118,47, 119,87, 125,00, 128,22, 129,73, 132,14, 133,34, 133,48, 133,62, 136,22, 141,24, 144,60, 152,53 мд

ПРИМЕР 415

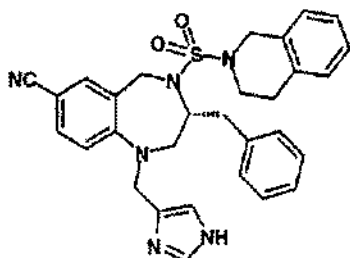


(R)-7-Циано-4-[(N-метил-N-фенилметил)аминосulfonyl]-1-((1Н-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1Н-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 415 получали в виде пушистого твер-

дого вещества с выходом 8% из N-метил-N-фенилметилсульфамонилхлорида и Соединения С Примера 248 согласно следующей последовательности Соединения А Примера 355, с реакцией при 0°C-комнатной температуре и хроматографией со смесью 20% этилацетат/гексан, Соединение С Примера 353, с реакцией при нагревании с обратным холодильником в присутствии сит 3А MS (M + H)⁺ = 527

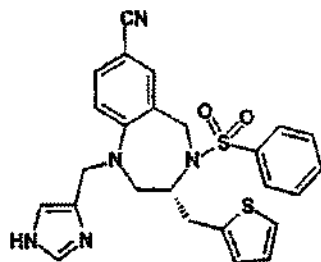
ПРИМЕР 416



(R)-7-Циано-4-[N-(тетрагидроизохинолинил)сульфонил]-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 416 получали в виде белого твердого вещества с выходом 11% из тетрагидроизохинолинилсульфамонилхлорида и Соединения С Примера 248, как описано для Примера 415 MS (M + H)⁺ = 539

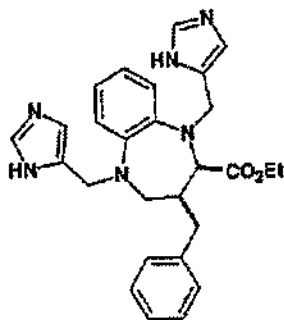
ПРИМЕР 417



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-4-(фенилсульфонил)-3-(2-тиенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Пример 417 получали в виде желтого твердого вещества из 2-(тиенил)аланина и бромизатового ангидрида, как описано для Примера 407, с использованием бензолсульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида MS (M + H)⁺ 490

ПРИМЕР 418



Этиловый эфир цис-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бис[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2-карбоновой кислоты, трифторацетат (1 2)

А 2-Оксо-3-фенилметил-бут-3-еновая кисло-

та, этиловый эфир

Раствор этил-2-оксо-4-фенилбутирата (31,8ммоль), 6,0мл), N,N,N',N'-тетраметилдiamiнометана (6,6мл, 54ммоль) и уксусного ангидрида (10мл, 106ммоль) в ДМФ (100мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и выпаривали. Остаток хроматографировали (флэш, диоксид кремния, 20% EtOAc/гексан) с получением Соединения А в виде прозрачного масла (6,46г, 93%) MS (M + H)⁺ 236

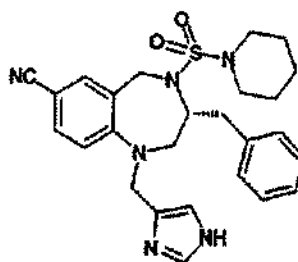
В 2,3-Дигидро-3-(фенилметил)-1H-1,5-бензодиазепин-2-карбоновая кислота, этиловый эфир

Смесь Соединения А (6,46г, 29,6ммоль), фенилендиамина (3,5г, 32,6ммоль) и гидрохинона (300мг, 2,72ммоль) в толуоле (250мл) нагревали с обратным холодильником в условиях Dean-Stark в течение 6 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (20% EtOAc/гексан) с получением Соединения В в виде вязкого желтого масла (3,3г, 36%) MS (M + H)⁺ 309

С Этиловый эфир цис-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бис[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин-2-карбоновой кислоты, трифторацетат (1 2)

Соединение В (165мг, 0,76ммоль) растворяли в 2мл AcOH и 2мл CH₂Cl₂ и обрабатывали 4-формилимидазолом (183мг, 1,9ммоль) и NaBH(OAc)₃ (645мг, 3,0ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ (50мл) и смесью 10% изопропанол-CH₂Cl₂. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50мл), сушили (Na₂SO₄), растворяли в MeOH (2мл) и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) с получением желтого масла (120мг, 23%), которое лиофилизировали из воды с получением Соединения С в виде пушистого твердого вещества нестандартного белого цвета MS (M + H)⁺ 471

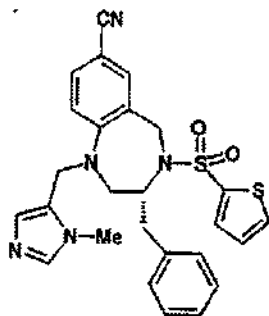
ПРИМЕР 419



(R)-7-Циано-4-[(N-пиперидинил)сульфонил]-1-[(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, моногидрохлорид

Пример 419 получали в виде пушистого белого твердого вещества с выходом 26% из N-пиперидинилсульфамонилхлорида и Соединения С Примера 248, как описано для Примера 415, с конечной хроматографией с использованием смеси 5% метанол/хлороформ MS (M + H)⁺ = 491

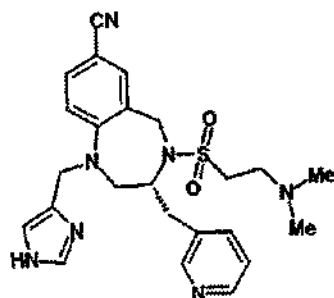
ПРИМЕР 420



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-1-метил-имидазол-5-илметил)-3-фенилметил-4-(2-тиенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Смесь Соединения А Примера 284 (150мг, 0,366ммоль), 1-метил-5-формилимидазола (121мг, 1,10ммоль) и 200мг молекулярных сит 3А в 2мл смеси 3/1 DCE/AcOH нагревали при 60°C. При 1ч, 4ч, 7ч и 10ч добавляли аликвоты триацетоксиборгидрида натрия (116мг, 0,549ммоль). При 3ч, 6ч и 9ч добавляли аликвоты альдегида (91мг, 0,946ммоль). При 9ч добавляли также уксусную кислоту (1мл). После последнего добавления гидроксида смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, разбавляли 5мл метанола, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 100мл EtOAc и промывали 1н NaOH (3 x 50мл) и соевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и соответствующие фракции концентрировали. Остаток растворяли в 1М HCl (3 x 5мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве ацетонитрила, разбавляли водой и лиофилизировали с получением 60мг (29%) Примера 420 в виде белого твердого вещества. MS (M + H)⁺ 504.

Анал	рассчит	для
C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	1,50HCl 0,66H ₂ O	
Рассчитано	C 54,77, H 4,92, N 12,28	
Найдено	C 54,77, H 4,92, N 12,25	
ПРИМЕР 421		



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

А (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-3-(пиридин-3-илметил)-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин

2-Хлорэтансульфонилхлорид (0,79мл, 7,6ммоль) добавляли к раствору Соединения В Примера 350 (1,0г, 3,8ммоль) и DIEA (0,66мл,

3,8ммоль) в CH₂Cl₂ при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Добавляли DIEA (0,66мл, 3,8ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Опять добавляли DIEA (2,6мл, 15,2ммоль) к реакционной смеси при -78°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 16 часов. Раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в смеси 3/1 ТГФ/CH₂Cl₂ (4мл). Смесь насыщали диметиламином, конденсировали при помощи стержня из сухого льда при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли 10% NaHCO₃ (100мл) и раствор экстрагировали смесью 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 150мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением Соединения А (1,5г, 100%) MS (M + H)⁺ 400.

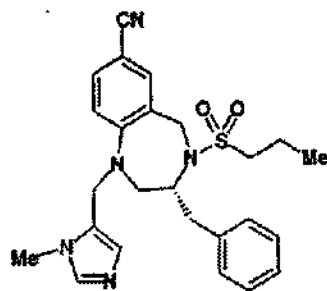
В (R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(пиридин-3-илметил)-4-[[2-(диметиламино)этил]сульфонил]-1H-1,4-бензодиазепин, тригидрохлорид

4-Формилимидазол (0,14г, 1,5ммоль) добавляли к раствору 1 (0,30г, 0,75ммоль) и молекулярных сит 3А в смеси 1/1 DCE уксусная кислота (5мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,32г, 1,5ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 минут. Добавляли 4-формилимидазол (0,14г, 1,5ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,32г, 1,5ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 минут. Две последние стадии повторяли 4 раза. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метилеиленхлоридом (30мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 25% NH₄OH (50мл) и раствор экстрагировали смесью 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (4 x 50мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ) и подходящие фракции выделяли и концентрировали под вакуумом, остаток выпаривали из смеси 1/1 CH₃OH/1н HCl (2мл) 5 раз. Остаток растворяли в CH₃CN (2мл) и 1н HCl (4мл) и лиофилизировали с получением Соединения В (0,071г, 16%) в виде твердого вещества. MS (M + H)⁺ 480.

Анал	рассчит	для
C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	3,3HCl 0,74H ₂ O	
Рассчитано	C 47,01, H 5,55, N 15,99, S 5,23, Cl 19,08	

Найдено C 47,00, H 5,43, N 15,53, S 5,00, Cl 18,98

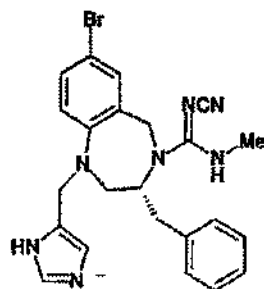
ПРИМЕР 422



(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-1-метил-имидазол-5-илметил)-3-(фенилметил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Раствор 320мг (0,87ммоль) Соединения А Примера 317 в 15мл дихлорэтана и 500мл ледяной уксусной кислоты обрабатывали 478мг (4,34ммоль) 1-метилимидазол-5-карбоксальдегида и ситами 3А Смесь нагревали до 60°C, перемешивали в течение 5 часов и обрабатывали 763мг (3,60ммоль) триацетоксиборгидрида натрия. Смеси давали остыть до комнатной температуры, перемешивали в течение 18 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между 150мл 1N гидроксида натрия и 150мл этилацетата. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Коричневое масло очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Полученную белую пену выпаривали 3 раза из хлористого водорода в метаноле. Белую пену растворяли в воде и лиофилизировали с получением Примера 422 (59мг, 15%) в виде белого лиофилизата MS (M + H)⁺ = 464⁺

ПРИМЕР 423



N-(Циано)-N'-метил-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидаид, гидрохлорид

А N-(Циано)-О-фенил-1,2,3,5-тетрагидро-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидаид

Раствор 500мг (1,58ммоль) Соединения В Примера 224 в 20мл ДМФ обрабатывали в атмосфере аргона 390мг (1,64ммоль) дифенилцианкарбонимида с последующим добавлением 275мкл (1,58ммоль) DIEA и 97мг (0,79ммоль) DMAP. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, при 80°C в течение 3,5 часа и при комнатной температуре в течение 80 часов. Смесь распределяли между 250мл этилацетата и 250мл 1N гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали 3 раза 100мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтро-

вали и концентрировали в вакууме. Масло очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 40% этилацетат/гексан) с получением 456мг (63%) Соединения А в виде белого твердого вещества.

В N-(Циано)-N'-метил-1,2,3,5-тетрагидро-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидаид

Раствор 180мг (0,39ммоль) Соединения А в 1мл ДМФ обрабатывали 242мкл (1,94ммоль) раствора 33% метиламина в этаноле. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток растворяли в 100мл этилацетата, промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением 125мг (87%) Соединения В в виде белого твердого вещества MS (M + H)⁺ = 400

С N-(Циано)-N'-метил-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-7-фенил-4H-1,4-бензодиазепин-4-имидаид, гидрохлорид

Раствор 115мг (0,29ммоль) Соединения В в 2,5мл дихлорэтана и 2,5мл ледяной уксусной кислоты обрабатывали 69мг (0,71ммоль) 4-имидазолкарбоксальдегида, ситами 3А и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь обрабатывали 122мг (0,58ммоль) триацетоксиборгидрида натрия в виде одной порции и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтровали. Фильтрат распределяли между 100мл этилацетата и 100мл 1N гидроксида натрия. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Масло очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент водного метанола с 0,1% ТФУ). Желтую пену выпаривали трижды из метанольного раствора хлористого водорода. Пену растворяли в воде и лиофилизировали с получением 30мг (22%) Соединения С в виде желтого лиофилизата MS (M + H)⁺ = 480

ПРИМЕРЫ 424 - 430

Примеры 424 - 430 получали из Соединения С Примера 248 и подходящего сульфонилхлорида, как описано следующей последовательностью. Соединение А Примера 299, Соединение В Примера 317. Для Примеров 424 - 430 были получены удовлетворительные анализы С, Н и N.

Пример

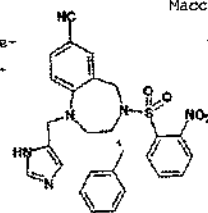
424

(R)-7-Циано-4-((2-нитрофенил)-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид

Масс-спектр

m/z 529

(M+H)

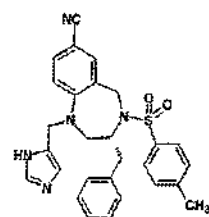


271

52642

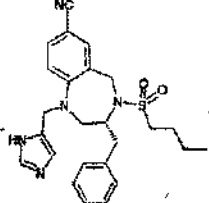
272

425 (R)-7-Циано-4-[(4-метилсульфонил)фенил]сульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид



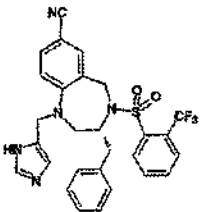
m/z 498
(M+H)

426 (R)-7-Циано-4-[(бутилсульфонил)фенил]сульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид



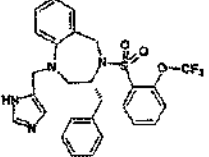
m/z 464
(M+H)

427 (R)-7-Циано-4-[(2-трифторметилфенил)сульфонил]сульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид



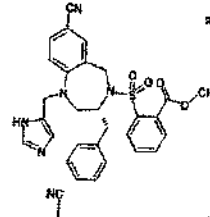
m/z 552
(M+H)

428 (R)-7-Циано-4-[(2-трифторметоксифенил)сульфонил]сульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид



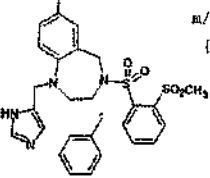
m/z 568
(M+H)

429 (R)-7-Циано-4-[(2-метоксикарбонилфенил)сульфонил]сульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид



m/z 568
(M+H)

430 (R)-7-Циано-4-[(2-метилсульфонилфенил)сульфонил]сульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин, гидрохлорид



m/z 562
(M+H)

ПРИМЕР 431

Следующие примеры получали с использованием способов, описанных здесь, а также способов, известных специалистам в этой области

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(((4-метилсульфонил)фенил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 562
(M + H)

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(((4-трифторметил)фенил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 552
(M + H)

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-((3-метоксипропил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 480
(M + H)

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-((3,4-диметоксифенил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 544
(M + H)

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-((4-фторфенил)метил)-4-(фенилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 502
(M + H)

(R)-7-Циано-4-[(N-циклопропилметил-N-пропил)-аминосульфонил]-1-[(1H-имидазол-4-ил)метил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 519
(M + H)

(R)-7-Циано-4-[(N,N-дибутиламино)-сульфонил]-1-[(1H-имидазол-4-ил)метил]-3-(фенилметил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 535
(M + H)

(R)-7-Хлор-4-(метансульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-1H-пиридо[3,4-e]-1,4-дiazепин

m/z 432
(M + H)

1,2,3,4-Тетрагидро-7-бром-4-[(1H-имидазол-4-ил)метил]-2-фенилметил-1-(метилсульфонил)хиноксалин

m/z 460
(M + H)

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-((имидазол-4-ил)метилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

m/z 424
(M + H)

В соответствии с вышеописанными процедурами могут быть получены следующие соединения

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-((2-тиенил)метил)-4-(пропилсульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-((2-тиенил)метил)-4-((2-тиенил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-((3-

метилтиопропил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(((3-метилтиоксо)пропил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4-(((3-метилсульфонил)пропил)сульфонил)-1H-1,4-бензодиазепин

(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1H-

имидазол-4-илметил)-3-((4-(2-метоксизетокси)-
фенил)метил)-4-(фенилсульфонил)-1Н-1,4-
бензодиазепин
(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
имидазол-4-илметил)-3-((4-(2-
диметиламино)этоксифенил)метил)-4-
(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-
(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-
(пропилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-
(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
(R)-7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-
имидазол-4-илсульфонил)-3-(фенилметил)-4-(2-
тиенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(R)-[(R)-1-фенилэтил]-4-
(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(R)-[(R)-1-фенилэтил]-4-
(пропилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(R)-[(R)-1-фенилэтил]-4-
(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(R)-1-фенилэтил]-4-
(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(R)-1-фенилэтил]-4-
(пропилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(R)-1-фенилэтил]-4-
(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(R)-1-фенилэтил]-4-((2-
тиенил)сульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(S)-1-фенилэтил]-4-
(метилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(R)-[(S)-1-фенилэтил]-4-
(пропилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(S)-1-фенилэтил]-4-
(фенилсульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин
7-Циано-2,3,4,5-тетрагидро-1-(1Н-имидазол-4-
илметил)-3-(S)-[(S)-1-фенилэтил]-4-((2-
тиенил)сульфонил)-1Н-1,4-бензодиазепин

