



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103018

(13) C2

(51) МПК

C07D 243/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 11248
(22) Дата подання заявки: 20.02.2009
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2013
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2008-041296, 2008-227368
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.02.2008, 04.09.2008
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP, JP
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2010, Бюл.№ 23
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2013, Бюл.№ 17
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2009/053623, 20.02.2009

(72) Винахідник(и):
Осіма Куніо (JP),
Осіама Такасі (JP),
Таіра Сініті (JP),
Мендзо Ясухіро (JP),
Ямабе Хокуто (JP),
Мацумура Суудзі (JP),
Уеда Масатака (JP),
Кога Ясуо (JP),
Таі Кунінорі (JP),
Накаяма Сунао (JP),
Оногава Тосіюкі (JP),
Цудзімає Кендзі (JP)
(73) Власник(и):
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.,
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan (JP)
(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 96/40655 A, 19.12.1996
JP 02 096133 A, 06.04.1990
STANLEY NATTEL AND LEIF CARLSSON:
"Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy" NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 5, 2006, pages 1034-1049, XP002527589

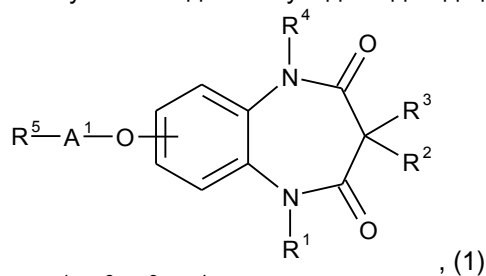
(54) СПОЛУКИ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

UA 103018 C2

У даному винаході представлена сполука бензодіазепіну, яка блокує I_{Kur} -струм або Kv1.5-канал потужно і більш селективно в порівнянні з іншими каналами K^+ .

Сполука бензодіазепіну відповідно до даного винаходу представлена загальною формулою (1)

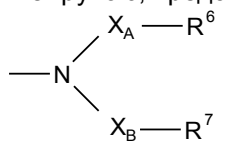


де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 кожний незалежно є воднем або нижчим алкілом;

R^2 і R^3 можуть бути зв'язані з утворенням нижчого алкілену;

A^1 є нижчим алкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше гідрокси; і

R^5 є групою, представленою



де R^6 і R^7 кожний незалежно є воднем або органічною групою;

X_A і X_B кожний незалежно є зв'язком, нижчим алкіленом і т. д.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується сполуки бензодіазепіну і фармацевтичної композиції.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Передсердна фібриляція (далі позначена як "ПФ") є найчастіше спостережуваним видом аритмії при клінічних обстеженнях. Хоч вона не є летальною аритмією, ПФ викликає кардіогенну церебральну емболію і тому визнається аритмією, яка значно впливає на життєвий прогноз і якість життя. Відомо, що ризик настання ПФ підвищується з віком, і що повторні напади ПФ приводять до хронічної (серйозної) ПФ (The Journal of American Medical Association, 285, 2370-2375 (2001) і Circulation, 114, 119-123 (2006)).

Для профілактики хронічної ПФ, яка ускладнює відновлення синусового ритму і підвищує ризик кардіогенної церебральної емболії, ранньої дефібриляції, потрібна подальша профілактика рецидиву (підтримання синусового ритму). Антиаритмічні лікарські засоби (класи I і III) найчастіше застосовуються як фармакотерапія, але ці лікарські засоби не дають достатній терапевтичний ефект, одночасно викликаючи серйозні побічні ефекти, такі як проаритмічний ефект (Am. J. Cardiol., 72, B44-B49 (1993)).

Настання ПФ провокується передсердною екстрасистою, в основі якої лежать такі причини як сповільнення внутрішньопередсердної провідності, скорочення і неоднорідність періоду скорочення передсердь (Nature Reviews DRUG DISCOVERY 4, 899-910 (2005)). Відомо, що пролонгація періоду скорочення м'яза передсердя може обірвати ПФ (дефібриляція) або запобігти настанню ПФ. Тривалість потенціалу дії серцевого м'яза людини переважно визначається потенціалозалежними K^+ каналами. Інгібування K^+ каналу пролонгує тривалість потенціалу дії міокарда, що дає пролонгацію періоду скорочення (Nature Reviews DRUG DISCOVERY 5, 1034-49 (2006)). Механізм дії антиаритмічних лікарських засобів III класу (наприклад, Дофетиліду) оснований на інгібуванні швидкого відкладеного випрямляча K^+ струму (I_{Kr}), K^+ струму, кодованого HERG. Однак, оскільки I_{Kr} присутній і в передсерді, і в шлуночках, такі лікарські засоби можуть викликати вентрикулярну аритмію, таку як тріпотіння-мерехтіння (Trends Pharmacol. soc., 22, 240-246 (2001)).

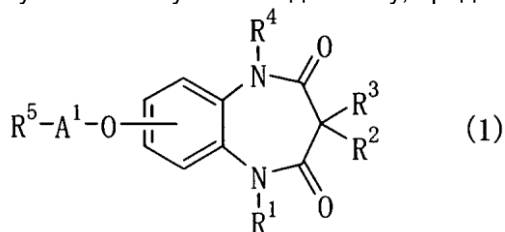
Ультрашвидкий відкладений випрямляч K^+ струм (I_{Kur}), K^+ струм, кодований Kv1.5, був ідентифікований як K^+ канал, який специфічно експресується тільки в людському передсерді (Circ. Res., 73, 1061-1076 (1993), J. Physiol., 491, 31-50 (1996) і Circ. Res., 80, 572-579 (1997)). Мишачий калієвий струм (I_{KAch}), кодований двома генами, званими GIRK1 і GIRK4, відомий як K^+ канал, що специфічно експресується в людському передсерді (Nature 374, 135-141 (1995)). Отже, фармакологічно прийнятна речовина, яка селективно блокує I_{Kur} струм (Kv1.5 канал) або I_{KAch} струм (GIRK1/4 канал), може діяти селективно на передсердний м'яз і вважатися ефективним для виключення проаритмічного ефекту, викликаного тривалістю пролонгованої дії потенціалу вентрикулярного м'яза.

ОПИС ВІНАХОДУ

Автори даного винаходу провели широкі дослідження для розробки сполуки, яка блокує I_{Kur} струм (Kv1.5 канал) і/або I_{KAch} струм (GIRK1/4 канал) ефективно і більш селективно, ніж інші K^+ канали. У результаті автори даного винаходу виявили, що нова сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1) нижче, може бути бажаною сполукою. Даний винахід здійснений на основі вказаних вище відкриттів.

У даному винаході представлені сполука бензодіазепіну і фармацевтичні композиції, що містять сполуки бензодіазепіну, підсумовані в пунктах 1-13 нижче.

Пункт 1. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1)



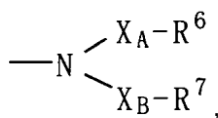
або її сіль,

де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 кожний незалежно є воднем або нижчим алкілом;

R^2 і R^3 можуть бути зв'язані з одержанням нижчого алкілену;

A^1 є нижчим алкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше гідрокси; і

R^5 є групою, представленою



де R^6 і R^7 кожний незалежно є воднем або органічною групою;

X_A і X_B кожний незалежно є зв'язком, нижчим алкіленом, нижчим алкеніленом, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2$ -нижчим алкіленом, $-\text{CO}$ -нижчим алкіленом, $-\text{CO}$ -нижчим алкеніленом, нижчим алкіленом- N (нижчим алкілом)- CO -нижчим алкіленом, нижчим алкіленом- N (нижчим алкілом)-, нижчим алкіленом- N (нижчим алкілом)- CO - або нижчим алкіленом- O -.

Пункт 2. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1), або її сіль за Пунктом 1,

де R^6 і R^7 кожний незалежно є воднем, нижчим алкілом, нижчим циклоалкілом, арилом або гетероциклічною групою.

Пункт 3. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1), або її сіль за Пунктом 2,

де R^6 і R^7 кожний незалежно є воднем, нижчим алкілом, нижчим циклоалкілом, арилом або насиченою або ненасиченою моноциклічною або поліциклічною гетероциклічною групою, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з кисню, сірки і азоту.

Пункт 4. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1), або її сіль за Пунктом 3,

де R^6 і R^7 кожний незалежно є воднем, нижчим алкілом, нижчим циклоалкілом, фенілом, нафтилом, фурилом, тієнілом, піразолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, тіазолілом, піролілом, триазолілом, піридиллом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, імідазо[2,1-b]тіазолілом, тієно[2,3-b]піразинілом, 2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазолілом, бензотіазолілом, індолілом, імідазо[1,2-a]піридиллом, бензотієнілом, бензімідазолілом, 2,3-дигідробензо[b]фурилом, бензофурилом, індазолілом, фууро[2,3-c]піридиллом, фууро[3,2-c]піридиллом, тієно[2,3-c]піридиллом, тієно[3,2-c]піридиллом, тієно[2,3-b]піридиллом, бензо[1,3]діоксолілом, бензізоксазолілом, піразоло[2,3-a]піридиллом, індолізинілом, 2,3-дигідріндолілом, ізохінолілом, 1,2,3,4-тетрагідро-1H-ізохінолілом, карбостирилом, 3,4-дигідрокарбостирилом, хінолілом, хроманілом, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолілом, 3,4-дигідро-1H-ізохінолілом, нафтиридинілом, 1,4-бензодіоксанілом, цинолінілом, хіноксалінілом або 2,3-дигідробенз-1,4-оксазинілом, кожний з яких необов'язково заміщений.

Пункт 5. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1), або її сіль за Пунктом 4,

де R^6 і R^7 кожний є одним з (1)-(52):

(1) водню,

(2) нижчого алкілу,

(3) нижчого циклоалкілу,

(4) фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з (4-1)-(4-25):

(4-1) ціано,

(4-2) гідрокси,

(4-3) галогену,

(4-4) нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, імідазолілу і морфолінілу,

(4-5) нижчого алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з аміно і нижчого алкіламіно,

(4-6) піридилу,

(4-7) тієнілу,

(4-8) піперазинілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,

(4-9) фенілу,

(4-10) піразолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,

(4-11) піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,

(4-12) піперидилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,

(4-13) фурилу,

(4-14) карбокси,

(4-15) нижчого алкоксикарбонілу,

(4-16) аміно, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алканолілу і нижчого алкілсульфонілу,

(4-17) нижчого алкілтію,

(4-18) триазолілу,

- (4-19) імідазолілу,
 (4-20) піролідінілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (4-21) нижчого алкілсульфонілу,
 (4-22) нижчого алкілендіокси, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 5 (4-23) нітро,
 (4-24) оксазолілу, і
 (4-25) тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (5) нафтилу,
 (6) фурилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи,
 10 що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, карбокси, сульфо, піридилокси, нижчого алкоксикарбонілу і фенілу,
 (7) тієнілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкілендіокси, карбокси, галогену, піридилу, нижчого алкокси, нижчого алкоксикарбонілу, оксазолілу і фурилу,
 15 (8) імідазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фенілу, нижчого алкілу і галогену,
 (9) піразолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, галогену, фенілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, фурилу і тієнілу,
 20 (10) оксазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і фенілу,
 (11) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фенілу, нижчого алкілу, тієнілу і фурилу,
 (12) тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, фенілу і нижчого алканоліламіно,
 25 (13) піролілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і нижчого алкоксикарбонілу,
 (14) триазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 30 (15) піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, оксо, гідрокси, нижчим алкокси, галогену, піролідінілу, морфолінілу і тієнілу,
 (16) піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і фенілу,
 35 (17) піридазинілу,
 (18) піразинілу,
 (19) імідазо[2,1-b]тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (20) тієно[2,3-b]піразинілу,
 (21) 2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше
 40 фенілами,
 (22) бензотіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (23) індолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алканолілу і галогену,
 (24) імідазо[1,2-a]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 45 (25) бензотієнілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (26) бензімідазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (27) 2,3-дигідробензо[b]фурилу,
 (28) бензофурилу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (29) індазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 50 (30) фуро[2,3-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо і нижчого алкілу,
 (31) фуро[3,2-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, галогену, фурилу, піридилу і фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з аміно і нижчого алкокси,
 55 (32) тієно[2,3-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксогрупи і нижчого алкілу,
 (33) тієно[3,2-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо і нижчого алкілу,
 60 (34) тієно[2,3-b]піридилу,

- (35) бензо[1,3]діоксолілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (36) бензіоксазолілу,
 (37) піразоло[2,3-а]піридилу,
 (38) індолізинілу,
 5 (39) 2,3-дигідроіндолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо, нижчого алкілу і нижчого алканолілу,
 (40) ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену і оксо,
 10 (41) 1,2,3,4-тетрагідро-1Н-ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (42) карбостирилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкокси,
 (43) 3,4-дигідрокарбостирилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкокси,
 (44) хінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з аміно, необов'язково заміщеного одним або двома нижчими алкілами,
 15 нижчого алкокси, нижчого алкілу і оксо,
 (45) хроманілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (46) 5,6,7,8-тетрагідроізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (47) 3,4-дигідро-1Н-ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (48) нафтиридинілу,
 20 (49) 1,4-бензодіоксанілу,
 (50) цинолінілу,
 (51) хіноксалінілу, або
 (52) 2,3-дигідробенз-1,4-оксазинілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і оксо.
 25 Пункт 6. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1), або її сіль за Пунктом 5,
 де R^6 і R^7 кожний є одним з (4а), (6а), (7а), (15а), (30а), (31а), (32а), (33а), (40а) і (44а):
 (4а) феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з (4а-1), (4а-4) і (4а-6):
 30 (4а-1) ціано,
 (4а-4) нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, і
 (4а-6) піридилу,
 (6а) фурилу,
 (7а) тієнілу,
 35 (15а) піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (30а) фуро[2,3-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (31а) фуро[3,2-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо і нижчого алкілу,
 (32а) тієно[2,3-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 40 (33а) тієно[3,2-с]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (40а) ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо, і
 (44а) хінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо.
 Пункт 7. Сполука бензодіазепіну, представлена Загальною формулою (1), або її сіль за Пунктом 6, яку вибирають з групи, що складається з наступних сполук:
 45 тригідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 тригідрохлорид 3,3,5-триметил-1-пропіл-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 тригідрохлорид 1,5-діетил-3,3-диметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 50 тригідрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 55 дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7Н-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 дигідрохлорид N-метил-N-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси]пропіл)аміно]етил)бензамід,
 дигідрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилбензил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
 60

- тригідрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)-(хінолін-4-ілметил)аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
тригідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(3-метилпіридин-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
5 дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-оксо-2Н-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7Н-тієно[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
4-[(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}метилбензонітрил,
10 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил)тіофен-3-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-7-{3-(фуран-2-ілметил)-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропоксид}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
15 7-{3-[бензил-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропоксид}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
3-[(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(піридин-3-ілетил)аміно]метил}-бензонітрил,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілбензил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]-пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
20 4-[(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно}метилбензонітрил,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил)-(4-трифторметилбензил)аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
25 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метилбензил)-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил)тіофен-2-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
30 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил)піридин-3-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4Н-тієно[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил)піридин-3-ілметиламіно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
35 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил)-(4-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(4-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
40 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-тієно[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діон,
дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил)-(2-пропілпіридин-3-ілметил)аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
45 гідрохлорид N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензолсульфонамід,
дигідрохлорид 7-{3-[(2,6-диметилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]аміно]пропоксид}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону,
гідрохлорид N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензамід,
50 N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонамід.
- Пункт 8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку бензодіазепіну, представлену Формулою (1), або її сіль за Пунктом 1 і фармакологічно прийнятний носій.
- 55 Пункт 9. Фармацевтична композиція за Пунктом 8 для запобігання і/або лікування аритмії.
- Пункт 10. Сполука бензодіазепіну, представлена Формулою (1), або її сіль за Пунктом 1 для застосування в фармацевтичній композиції.
- Пункт 11. Застосування сполуки бензодіазепіну, представленої Формулою (1), або її солі за Пунктом 1 як фармацевтичної композиції.

Пункт 12. Застосування сполуки бензодіазепіну, представленої Формулою (1), або її солі за Пунктом 1 для виробництва фармацевтичної композиції.

Пункт 13. Спосіб запобігання і/або лікування аритмії, який включає введення пацієнту сполуки бензодіазепіну, представленої Формулою (1), або її солі за Пунктом 1.

5 Групи, представлені R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A^1 , X_A і X_B , в специфікації описані нижче.

Приклади "органічних груп" включають нижчий алкіл, нижчий циклоалкіл, арил, такий як феніл і нафтил, гетероциклічні групи, такі як (6)-(52) для R^6 і R^7 .

10 Приклади "гетероциклічної групи" включають насичені або ненасичені моноциклічні або поліциклічні гетероциклічні групи, що містять щонайменше один гетероатом, вибраний з кисню, сірки і азоту. Більш переважно, гетероциклічна група може бути такою групою, як:

- ненасичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 4 атомів азоту, наприклад, піроліл, піролініл, імідазоліл, піразоліл, піридил і його N-оксид, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазоліл (наприклад, 4H-1,2,4-триазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл і т. д.), тетразоліл (наприклад, 1H-тетразоліл, 2H-тетразоліл і т. д.), дигідротриазиніл (наприклад, 4,5-дигідро-1,2,4-триазиніл, 2,5-дигідро-1,2,4-триазиніл і т. д.) і т. д.;

- насичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 4 атомів азоту, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піразолідиніл, піперазиніл і т. д.;

20 - ненасичена конденсована 7-12-членна гетероциклічна група, що містить від 1 до 5 атомів азоту, наприклад, індоліл, дигідроіндоліл (наприклад, 2,3-дигідроіндоліл і т. д.), ізоіндоліл, індолізиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, дигідроізохіноліл (наприклад, 3,4-дигідро-1H-ізохіноліл і т. д.), тетрагідроізохіноліл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідро-1H-ізохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл і т. д.), карбостиріл, дигідрокарбостиріл (наприклад, 3,4-дигідрокарбостиріл і т. д.), індазоліл, бензотриазоліл, тетразолопіридил, тетразолопіридазиніл (наприклад, тетразоло[1,5-b]піридазиніл і т. д.), дигідротриазолопіридазиніл, імідазопіридил (наприклад, імідазо[1,2-a]піридил і т. д.), нафтиридиніл, цинолініл, хіноксалініл, піразолопіридил (наприклад, піразоло[2,3-a]піридил і т. д.) і т. д.;

30 - ненасичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів кисню, наприклад, фурил і т. д.;

- ненасичена конденсована 7-12-членна гетероциклічна група, що містить від 1 до 3 атомів кисню, наприклад, бензофурил, дигідробензофурил (наприклад, 2,3-дигідробензо[b]фурил і т. д.), хроманіл, бензодіоксаніл (наприклад, 1,4-бензодіоксаніл і т. д.), дигідробензоксазиніл (наприклад, 2,3-дигідробенз-1,4-оксазиніл і т. д.), бензодіоксоліл (бензо[1,3]діоксоліл і т. д.) і т. д.;

35 - ненасичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів кисню і від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, оксодіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксодіазоліл, 1,3,4-оксодіазоліл, 1,2,5-оксодіазоліл і т. д.) і т. д.;

40 - насичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів кисню і від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, морфолініл і т. д.;

- ненасичена конденсована 7-12-членна гетероциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів кисню і від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, бензоксазоліл, бензоксодіазоліл, бензізоксазоліл, фурупіридил (наприклад, фуро[2,3-b]піридил, фуро[3,2-c]піридил і т. д.) і т. д.;

45 - ненасичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів сірки і від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, тіазоліл, 1,2-тіазоліл, тіазолініл, тіадіазоліл (наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл і т. д.) і т. д.;

- насичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів сірки і від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, тіазолідиніл і т. д.;

50 - ненасичена 3-8-членна, переважно 5- або 6-членна гетеромоноциклічна група, що містить атом сірки, наприклад, тієніл і т. д.;

- ненасичена конденсована 7-12-членна гетероциклічна група, що містить від 1 до 3 атомів сірки, наприклад, бензотієніл (наприклад, бензо[b]тієніл і т. д.);

55 - ненасичена конденсована 7-12-членна гетероциклічна група, що містить від 1 до 2 атомів сірки і від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, тієнопіридил (наприклад, тієно[2,3-b]піридил, тієно[2,3-c]піридил, тієно[3,2-c]піридил і т. д.), імідазотіазоліл (наприклад, імідазо[2,1-b]тіазоліл і т. д.), дигідроімідазотіазоліл (наприклад, 2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазоліл і т. д.), тієнопіразиніл (наприклад, тієно[2,3-b]піразиніл і т. д.) і т. д. і подібні; де вказана гетероциклічна група може бути заміщена одним або більше придатними замісниками.

Приклади "нижчого алкілу" включають лінійні або розгалужені алкільні групи, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, неопентил, н-гексил, ізогексил і 3-метилпентил.

Приклади "нижчого алкілену" включають лінійні або розгалужені алкіленові групи, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як метилен, етилен, триметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 1-метилтриметилен, метилметилен, етилметилен, тетраметилен, пентаметилен і гексаметилен.

Приклади "нижчого циклоалкілу" включають лінійний або розгалужений циклоалкіл, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Приклади "нижчого алкокси" включають лінійні або розгалужені алкоксигрупи, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентилокси, неопентилокси, н-гексилокси, ізогексилокси і 3-метилпентилокси.

Приклади "галогену" включають фтор, хлор, бром і йод.

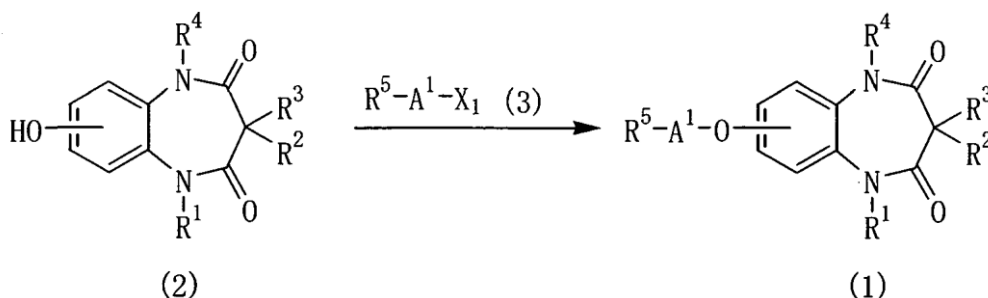
Приклади "нижчого алкілендіокси" включають лінійні або розгалужені алкіленові групи, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як метилендіокси, етилендіокси, триметилендіокси і тетраметилендіокси.

Приклади "нижчого алканойлу" включають лінійні або розгалужені алканойльні групи, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентанойл, трет-бутилкарбоніл і гексанойл.

Термін "один або більше" включає переважно від 1 до 6, більш переважно від 1 до 3.

Сполука бензодіазепіну відповідно до даного винаходу, представлена Формулою (1), або її сіль може бути одержана, наприклад, способами, показаними на представлених нижче схемах реакцій.

Схема реакції 1



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і A^1 такі, як визначені вище, і X_1 є галогеном або гідроксилом.

Реакція сполуки Формули (2) із сполукою Формули (3), де X_1 є галогеном, може проводитися в звичайному інертному розчиннику або без розчинників в присутності або за відсутності лужної сполуки.

Приклади інертних розчинників включають воду; прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, диметиловий ефір діетиленгліколю і диметиловий ефір етиленгліколю; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і чотирихлористий вуглець; нижчі спирти, такі як метанол, етанол і ізопропанол; кетони, такі як ацетон і метилетилкетон; полярні розчинники, такі як диметилформамід (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), гексаметилфосфорний триамід і ацетонітрил; і суміші таких розчинників.

Лужна сполука може бути вибрана з різних відомих сполук. Приклади таких сполук включають неорганічні основи, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид цезію і гідроксид літію; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат літію, гідрокарбонат літію, гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію; лужні метали, такі як натрій і калій; амід натрію; гідрид натрію і гідрид калію; і органічні основи, наприклад, алкоголяти лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, метоксид калію і етоксид калію; триетиламін; піридин; хінолін; 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN); 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU); і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO). Ці лужні сполуки можуть застосовуватися окремо або в поєднанні двох або більше.

Вказана вище реакція може проводитися з додаванням йодиду лужного металу, такого як йодид калію або йодид натрію, до реакційної системи, при необхідності.

Сполуку Формули (3) звичайно застосовують в кількості щонайменше 0,5 моля і переважно від 0,5 до 10 молів на моль сполуки Формули (2).

Лужну сполуку звичайно застосовують в кількості від 0,5 до 10 молів і переважно від 0,5 до 6 молів на моль сполуки Формули (2).

5 Реакцію звичайно проводять при температурі від 0 °С до 250 °С і переважно від 0 °С до 200 °С і звичайно завершують протягом від близько 1 до близько 80 годин.

Реакцію сполуки Формули (2) із сполукою Формули (3), де X_1 є гідроксилом, проводять у придатному розчиннику в присутності конденсуючого агента.

10 Приклади розчинників, застосовуваних в даній реакції, включають воду; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан, дихлоретан і чотирихлористий вуглець; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і диметоксіетан; складні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат і ізопропілацетат; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, пропанол, бутанол, 3-метокси-1-бутанол, етилцелозольв і метилцелозольв; апротонні полярні розчинники, такі як
15 ацетонітрил, піридин, ацетон, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид і гексаметилфосфорний триамід; і суміші таких розчинників.

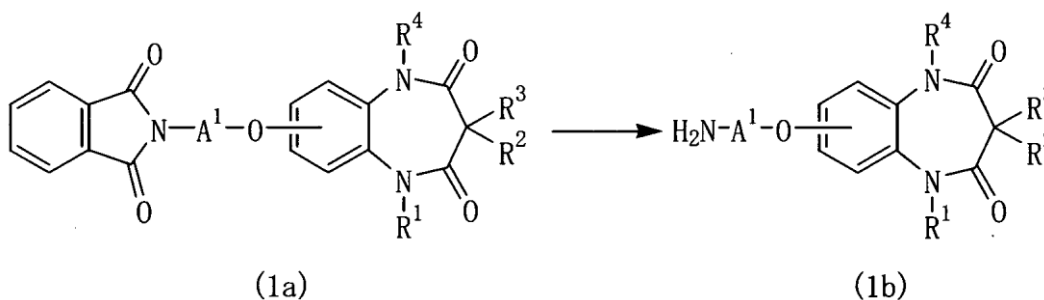
Приклади конденсуючих агентів включають азокарбоксилати, такі як ди-трет-бутилазодикарбоксилат, N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамід, 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин, діетилазодикарбоксилат; і сполуки фосфору, такі як
20 трифенілфосфін і три-н-бутилфосфін.

У цій реакції сполуку (3) звичайно застосовують в кількості щонайменше 1 моль і переважно від 1 до 2 молів на моль сполуки (2).

Конденсуючий агент звичайно застосовують в кількості щонайменше 1 моль і переважно від 1 до 2 молів на моль сполуки (2).

25 Реакція проходить звичайно при температурі від 0 до 200 °С і переважно від близько 0 до близько 150 °С і завершується протягом від близько 1 до близько 10 годин.

Схема реакції 2



30 де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і A^1 такі, як визначені вище.

Реакція перетворення сполуки Формули (1a) в сполуку Формули (1b) може проводитися або взаємодією сполуки (1a) з гідрaziном у придатному розчиннику, або гідролізом. Як гідразин може застосовуватися гідрат гідразину.

35 Приклади розчинників, застосовуваних для реакції з гідрaziном, включають воду; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і дихлоретан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і диметоксіетан; складні ефіри, такі як метилацетат і етилацетат; і апротонні полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид і
40 гексаметилфосфорний триамід; і суміші таких розчинників. Інші приклади розчинників, застосовуваних для реакції, включають спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, бутанол, 3-метокси-1-бутанол, етилцелозольв або метилцелозольв; ацетонітрил, піридин, ацетон, і суміші таких розчинників.

Гідразин звичайно застосовують в кількості щонайменше близько 1 моля і переважно від
45 близько 1 до близько 5 молів на моль сполуки (1a).

Реакцію проводять звичайно при температурі від близько 0 до близько 120 °С і переважно від близько 0 до близько 100 °С і звичайно завершується протягом від близько 0,5 до близько 5 годин.

Гідроліз сполуки Формули (1a) проводить у придатному розчиннику або без розчинників в
50 присутності кислоти або лужної сполуки.

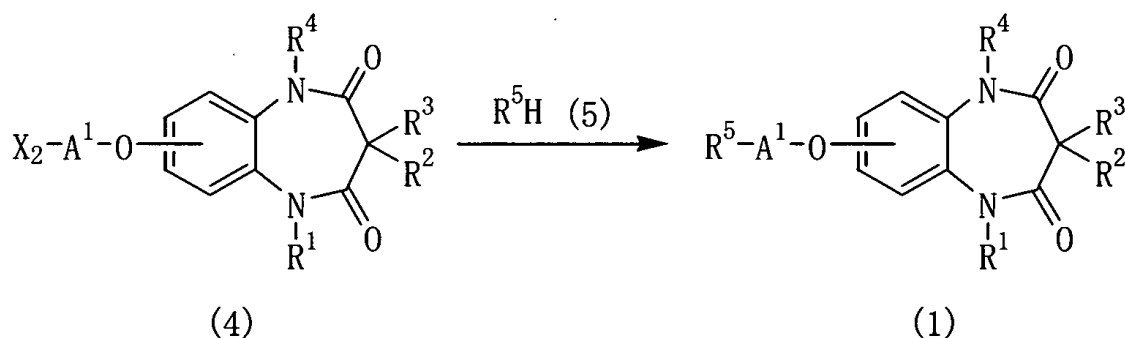
Приклади розчинників включають воду; нижчі спирти, такі як метанол, етанол і ізопропанол; кетони, такі як ацетон і метилетилкетон; прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і диметилловий ефір етиленгліколю; жирні кислоти, такі як оцтова кислота і мурашина кислота; і суміші таких розчинників.

5 Приклади кислот включають мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і бромистоводнева кислота; аліфатичні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота; і сульфонові кислоти, такі як п-толуолсульфонова кислота.

Приклади лужних сполук включають карбонати металів, такі як карбонат натрію і карбонат калію; і гідроксиди металів, такі як гідроксид натрію і гідроксид калію.

10 Реакція проходить при температурі від кімнатної температури до близько 200 °C і переважно при температурі від кімнатної температури до близько 150 °C і звичайно завершується протягом від близько 10 хвилин до 25 годин.

Схема реакції 3

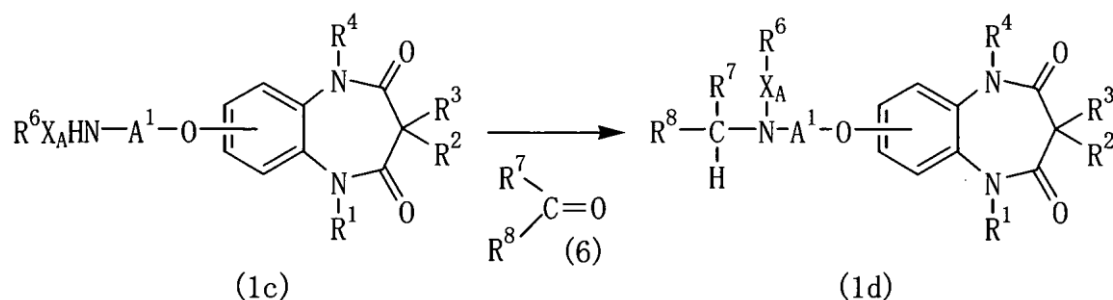


15

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і A^1 такі, як визначені вище, і X_2 є галогеном, алкансульфонілокси або арилсульфонілокси.

Реакцію сполуки Формули (4) із сполукою Формули (5) проводять в тих же умовах реакції, як і для реакції сполуки Формули (3), де X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Схема реакції 4



25

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 і A^1 такі, як визначені вище; і R^8 є воднем або нижчим алкілом; при умові, що алкіленова група $-CHR^7R^8$ не містить більше 6 атомів вуглецю, і $-CHR^8$ є такою ж, як X_B в якому міститься алкілен.

30 Реакцію сполуки Формули (1c) і сполуки Формули (6) проводять, наприклад, в присутності відновлювального агента у придатному розчиннику або без розчинників.

Приклади застосовуваних розчинників включають воду; нижчі спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол і етиленгліколь; ацетонітрил; аліфатичні кислоти, такі як мурашина кислота і оцтова кислота; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, моноглім і диглім; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і чотирьохлористий вуглець; і суміші таких розчинників, і т. д.

35

Приклади відновлювальних агентів включають аліфатичні кислоти, такі як мурашина кислота і оцтова кислота; солі аліфатичних кислот з лужними металами, такі як форміат натрію і ацетат натрію; гібридні відновлювальні агенти, такі як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію і алюмогідрид літію; суміші таких гібридних відновлювальних агентів; суміші аліфатичних кислот або солей аліфатичних кислот з лужними металами з

40

гідридними відновлювальними агентами; каталітичні гідрувальні відновлювальні агенти, такі як паладієва чернь, паладій на вугіллі, оксид платини, платинова чернь, нікель Ренея і т. д.

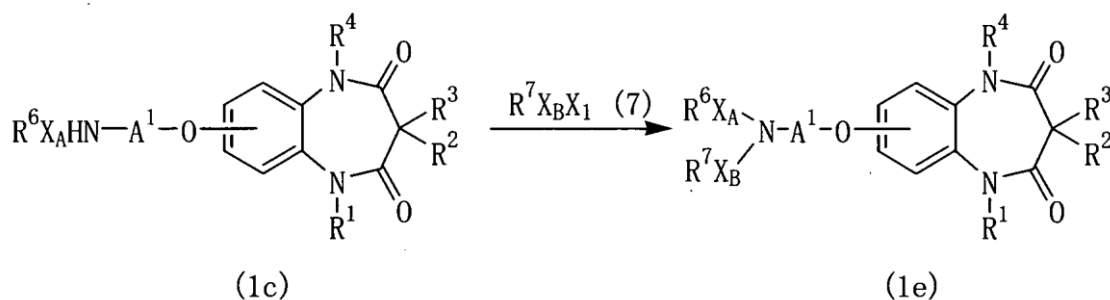
Якщо аліфатичну кислоту, таку як мурашина кислота, або сіль аліфатичної кислоти з лужним металом, таку як формиат натрію або ацетат натрію, застосовують як відновлювальний агент, придатна температура реакції звичайно складає від близько кімнатної температури до близько 200 °С і переважно від близько 50 до близько 150 °С. Реакція звичайно завершується протягом від близько 10 хвилин до близько 10 годин. Такі аліфатичні кислоти і солі аліфатичних кислот з лужними металами звичайно застосовують у великому надлишку відносно сполуки Формули (1с).

Якщо застосовують гідридний відновлювальний агент, придатна температура реакції звичайно складає від близько -80 до близько 100 °С і переважно від близько -80 до близько 70 °С. Реакція звичайно завершується протягом від близько 30 хвилин до близько 60 годин. Гідридний відновлювальний агент звичайно застосовують в кількості від близько 1 до близько 20 молів і переважно від близько 1 до близько 10 молів на моль сполуки Формули (1с). Зокрема, якщо алюмогідрид літію застосовують як гідридний відновлювальний агент, переважно застосовувати діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, моноглім, диглім або подібні прості ефіри; або бензол, толуол, ксилол або подібні ароматичні вуглеводні як розчинник. Триметиламін, триетиламін, N-етилдіізопропіламін або подібні аміни; або молекулярні сита 3А (MS-3А), молекулярні сита 4А (MS-4А), або подібні молекулярні сита можуть бути введені в реакційну систему даної реакції.

При застосуванні каталітичного гідрувального агента, реакцію звичайно проводять при температурі від близько -30 до близько 100 °С і переважно від близько 0 до близько 60 °С, в атмосфері водню звичайно від близько 1 до близько 20 атм. і переважно від близько 1 до близько 10 атм., або в присутності мурашиної кислоти, формиату амонію, циклогексену, гідрату гідразину або подібного донора водню. Реакцію звичайно проводять протягом від близько 1 до близько 12 годин. Каталітичний гідрувальний відновлювальний агент звичайно застосовують в кількості від близько 0,1 до близько 40 % мас. і переважно від близько 1 до близько 20 % мас. відносно сполуки Формули (1с).

У реакції сполуки Формули (1с) із сполукою Формули (6), сполуку Формули (6) звичайно застосовують в кількості щонайменше 1 моль і переважно від 1 до 5 молів на моль сполуки Формули (1с).

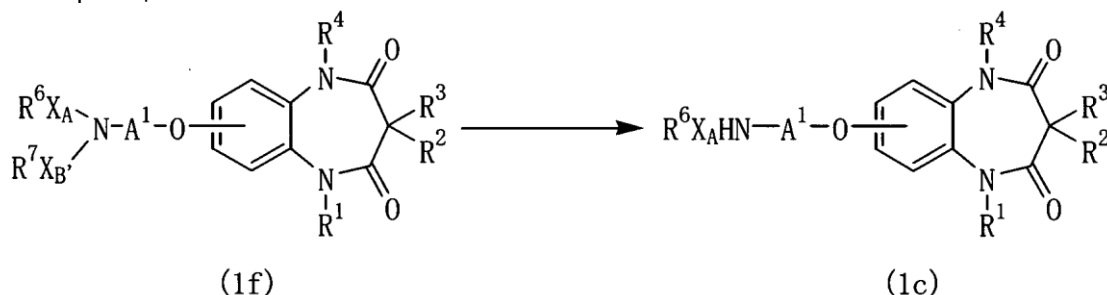
Схема реакції 5



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, X_A, X_B, A^1$ і X_1 такі, як визначені вище.

Реакцію сполуки Формули (1с) із сполукою Формули (7) проводять в тих же умовах, які застосовуються для реакції сполуки Формули (3) із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Схема реакції 6



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, X_A$ і A^1 такі, як визначені вище, і X_B є $-SO_2-$ або $-CO-$.

Реакція перетворення сполуки Формули (1f) в сполуку Формули (1c) може проводитися гідролізом.

Реакцію гідролізу проводять у придатному розчиннику або без застосування розчинників в присутності кислоти або лужної сполуки.

5 Приклади корисних розчинників включають воду; нижчі спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол і трет-бутанол; кетони, такі як ацетон і метилетилкетон; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, моноглім і диглім; аліфатичні кислоти, такі як оцтова кислота і мурашина кислота; складні ефіри, такі як метилацетат і етилацетат; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан, дихлоретан і чотирихлористий вуглець; диметилсульфоксид; N,N-диметилформамід і гексаметилфосфорний триамід; і суміші таких розчинників.

15 Приклади корисних кислот включають мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і бромистоводнева кислота; і органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, тіогліколева кислота, трифтороцтова кислота і сульфенова кислота (наприклад, п-толуолсульфенова кислота). Такі кислоти можуть застосовуватися окремо або в поєднанні.

15 Приклади корисних лужних сполук включають карбонати, такі як карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію; і гідроксиди металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію і гідроксид літію. Такі лужні сполуки можуть застосовуватися окремо або в поєднанні.

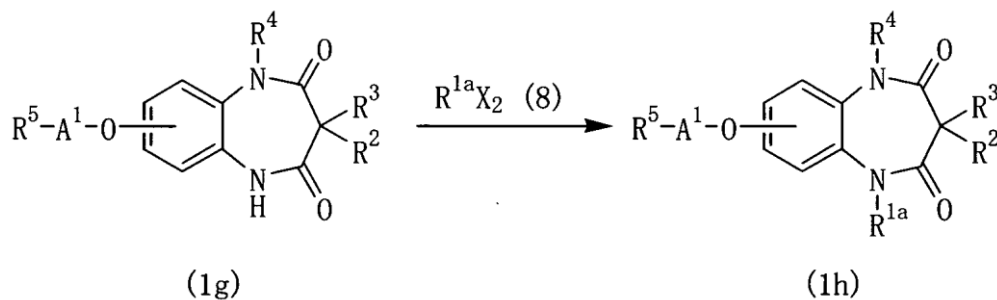
20 Кислотну або лужну сполуку звичайно застосовують в кількості щонайменше близько 1 моль і переважно від близько 1 до близько 10 молів на моль сполуки Формули (1f).

Реакцію переважно проводять при температурі від близько 0 до близько 200 °C і переважно від близько 0 до близько 150 °C і звичайно вона закінчується протягом від близько 10 хвилин до близько 80 годин.

25 На Схемі реакції 6, якщо X_B в сполуці Формули (1f) є $-SO_2-$, сполука Формули (1c) може бути легко одержана із сполуки Формули (1f), коли тіол впливає на сполуку в лужних умовах. Може використовуватися будь-яка лужна сполука, застосовувана в описаному вище гідролізі. Приклади тіолів включають ароматичні меркаптани, такі як тіофенол; нижчі алкілтіоли, такі як тіогліколева кислота; і т. д. Реакцію проводять в тих же умовах реакції, за винятком того, що тіол звичайно застосовують в кількості щонайменше 0,5 моля і переважно від близько 1 до

30 близько 3 молів на моль сполуки Формули (1f).

Схема реакції 7

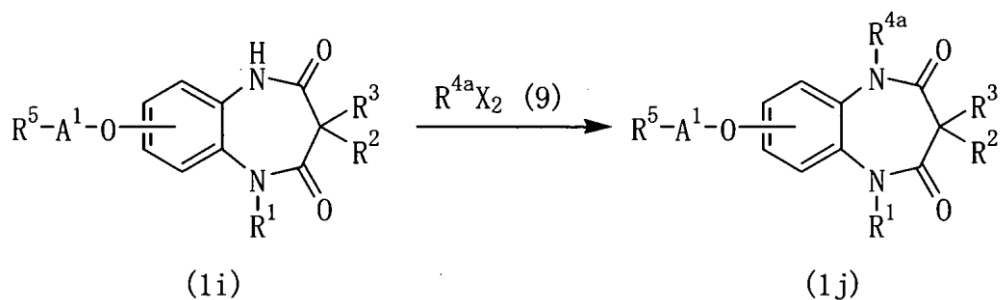


35 де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 і X_2 такі, як визначені вище, і R^{1a} є нижчим алкілом.

Реакцію сполуки Формули (1g) із сполукою Формули (8) проводять в тих же умовах реакції, які застосовують для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

40 Якщо R^4 в сполуці Формули (1g) є воднем, може бути одержана сполука, в якій перше і п'яте положення бензодіазепінового скелета одночасно заміщені R^{1a} .

Схема реакції 8



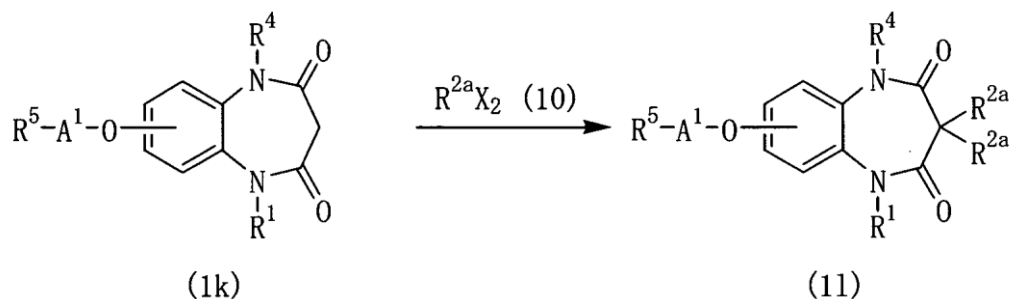
де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , A^1 і X_2 такі, як визначені вище, і R^{4a} є нижчим алкілом.

5 Реакцію сполуки Формули (1i) із сполукою Формули (9) проводять в тих же умовах реакції, які застосовуються для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Якщо R^1 в сполуці Формули (1i) є воднем, може бути одержана сполука, в якій перше і п'яте положення бензодіазепінового скелета одночасно заміщені R^{4a} .

Схема реакції 9

10



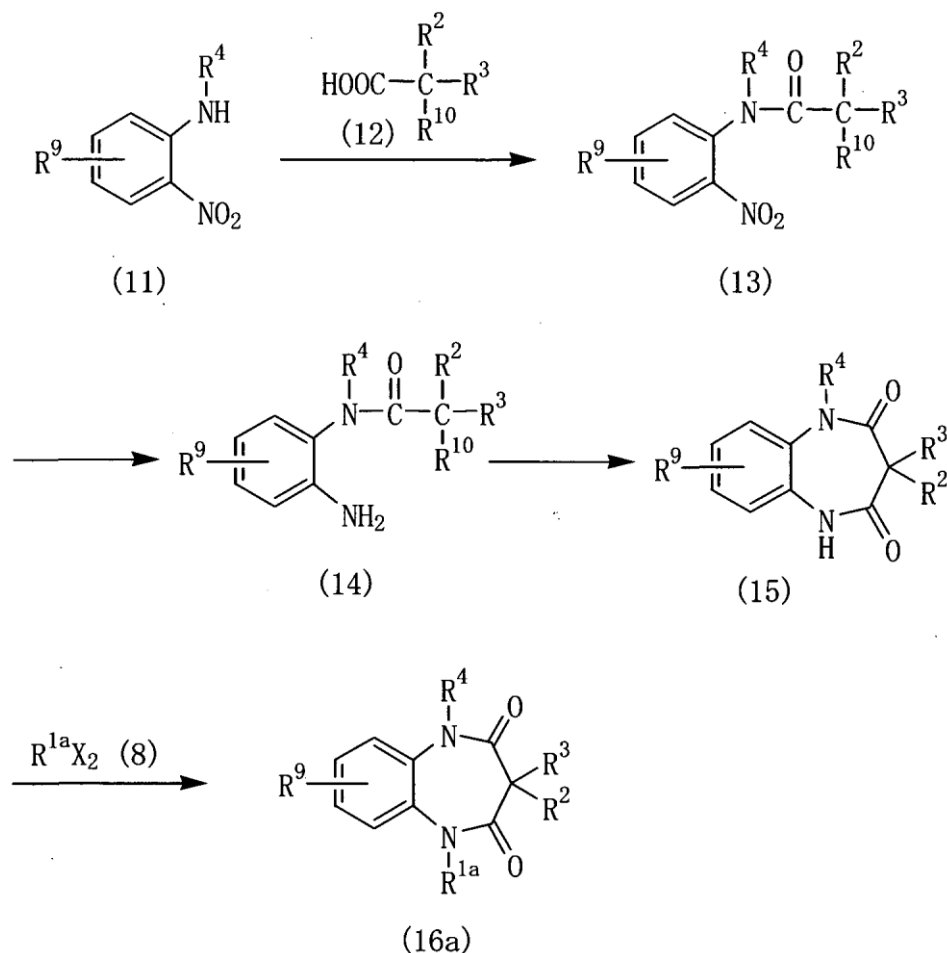
де R^1 , R^4 , R^5 , A^1 і X_2 такі, як визначені вище, і R^{2a} є нижчим алкілом.

15 Реакцію сполуки Формули (1k) із сполукою Формули (10) проводять в тих же умовах реакції, які застосовуються для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Якщо R^1 і/або R^4 є воднем в реакції сполуки Формули (1k) і сполуки Формули (10), водень може бути заміщений R^{2a} .

20 Сполука Формули (2), яку застосовують як вихідний матеріал у вказаній вище схемі реакції, може бути легко одержана методом, показаним на представлений нижче схемі реакції.

Схема реакції 10



де R^2 , R^3 , R^4 , R^{1a} і X_2 такі, як визначені вище, R^9 є нижчим алкокси, і R^{10} є нижчим алкоксикарбонілом.

- 5 У реакції сполуки Формули (11) і сполуки Формули (12), сполука Формули (11) взаємодіє з карбоною кислотою сполуки Формули (12) через звичайну реакцію утворення амідного зв'язку. Умови для відомих реакцій утворення амідного зв'язку можуть легко застосовуватися у вказаній вище реакції утворення амиду. Наприклад, можуть застосовуватися наступні методи реакції:
- 10 (А) метод змішаного кислого ангідриду, в якому карбонова кислота (12) взаємодіє з алкілгалогенкарбосилатом з одержанням змішаного кислого ангідриду, який потім взаємодіє з аміном (11); (В) метод активного складного ефіру, в якому карбонову кислоту (12) перетворюють в активований складний ефір, такий як феніловий ефір, р-нітрофеніловий ефір, N-гідроксисукцинімідний ефір, 1-гідроксибензотриазоловий ефір або подібні, або активований амід з бензоксазолін-2-тіоном, і активований складний ефір або амід взаємодіє з аміном (11);
- 15 (С) метод карбодіїмиду, в якому карбонову кислоту (12) піддають конденсації з аміном (11) в присутності активуючого агента, такого як дициклогексилкарбодіїмід, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід (WSC), карбонілдіїмідазол або подібні; (D) інші методи, наприклад метод, в якому карбонову кислоту (12) перетворюють в карбоновий ангідрид із застосуванням дегідратувального агента, такого як оцтовий ангідрид, і карбоновий ангідрид потім піддають взаємодії з аміном (11), метод, в якому складний ефір карбонової кислоти (12) з нижчим спиртом піддають взаємодії з аміном (11) при високому тиску і при високій температурі, метод, в якому галогенід карбонової кислоти (12), тобто карбоновий галогенід, піддають взаємодії з аміном (11), і т. д.

- 25 Змішаний кислий ангідрид, застосовуваний в методі змішаного кислого ангідриду (А), може бути одержаний відомою реакцією Шоттена-Бауманна, і одержану змішану кислоту ангідрид піддають взаємодії з аміном (11), звичайно без виділення, з одержанням сполуки Формули (13). Реакцію Шоттена-Бауманна проводять в присутності лужної сполуки. Корисні лужні сполуки включають сполуки, звичайно застосовувані в реакції Шоттена-Бауманна, такі як триетиламін, триметиламін, піридин, диметиланілін, N-етилдіізопропіламін, диметиламінопіридин, N-метилморфолін, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU),
- 30

1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) і інші органічні основи; карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і інші карбонати; гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію і інші гідроксиди металів; гідрид калію, гідрид натрію, калій, натрій, амід натрію, алкоголяти металів, такі як метилат натрію і етилат натрію, і інші неорганічні основи; і т.

д. Реакцію звичайно проводять при температурі від близько -20 до близько 150 °C і переважно від близько 0 до близько 100 °C, звичайно протягом від близько 5 хвилин до близько 10 годин і переважно протягом від близько 5 хвилин до близько 5 годин. Реакцію одержаного змішаного кислого ангідриду з аміном (11) звичайно проводять при температурі від близько -20 до близько 150 °C і переважно від близько 10 до близько 50 °C, звичайно протягом від близько 5 хвилин до близько 30 годин і переважно від близько 5 хвилин до близько 25 годин. Звичайно метод змішаного кислого ангідриду проводять в розчиннику. Використовують розчинники, звичайно застосовувані для звичайних методів змішаного кислого ангідриду. Приклади застосовуваних розчинників включають хлороформ, дихлорметан, дихлоретан, чотирехлористий вуглець і інші галогеновані вуглеводні; бензол, толуол, ксилол і інші ароматичні вуглеводні; діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, диметоксіетан і інші прості ефіри; метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат і інші складні ефіри; N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорний триамід і інші апротонні полярні розчинники; їх суміші і т. д. Приклади алкілгалогенкарбоксилатів, застосовуваних в методі змішаного ангідриду, включають метилхлорформіат, метилбромформіат, етилхлорформіат, етилбромформіат, ізобутилхлорформіат і т. д. В цьому методі карбонову кислоту (12), алкілгалгенкарбоксилат і амін (11) переважно застосовують в еквімолярних кількостях, але кожний з алкілгалогенкарбоксилату і карбонової кислоти (12) також можуть застосовуватися в кількості від близько 1 до близько 1,5 моля на моль аміну (11).

Метод (C), в якому реакцію конденсації проводять в присутності активуючого агента, може проводитися у придатному розчиннику в присутності або за відсутності активуючого агента, у придатному розчиннику в присутності або за відсутності лужної сполуки. Розчинники і лужні сполуки, застосовувані в цьому методі, включають вказані вище як розчинники і лужні сполуки, застосовувані в методі, в якому галогенід карбонової кислоти взаємодіє з аміном (11), вказаному вище як один з інших методів (D). Придатна кількість активуючого агента становить щонайменше 1 моль і переважно від 1 до 5 молів на моль аміну (11). При застосуванні WSC як активуючого агента, додавання 1-гідроксибензотриазолу в реакційну систему дозволяє поліпшити проходження реакції. Реакцію проводять при температурі від близько -20 до близько 180 °C і переважно від близько 0 до близько 150 °C і звичайно вона завершується протягом від близько 5 хвилин до близько 90 годин.

При застосуванні методу, в якому галогенід карбонової кислоти взаємодіє з аміном (11), вказаного вище як один з інших методів (D), реакцію проводять в присутності лужної сполуки у придатному розчиннику. Корисні лужні сполуки включають широкий спектр відомих лужних сполук, таких, які застосовуються в реакції Шоттена-Бауманна, описаній вище. Придатні розчинники включають, на доповнення до застосовуваних в методі змішаного кислого ангідриду, метанол, етанол, ізопропанол, пропанол, бутанол, 3-метокси-1-бутанол, етилцелозольв, метилцелозольв і інші спирти; ацетонітрил; піридин; ацетон; воду і т. д. Відношення галогеніду карбонової кислоти до аміну (11) не обмежене і може бути придатним чином вибране з широкого спектра. Звичайно застосовують, наприклад, щонайменше близько 1 моля і переважно від близько 1 до близько 5 молів галогеніду карбонової кислоти на моль аміну (11). Реакцію звичайно проводять при температурі від близько -20 до близько 180 °C і переважно від близько 0 до близько 150 °C і звичайно вона завершується протягом від близько 5 хвилин до близько 30 годин.

Реакція утворення амідного зв'язку, показана на Схемі реакції 10, також може проводитися взаємодією карбонової кислоти (12) з аміном (11) в присутності сполуки фосфору, що служить як конденсуючий агент, такої як трифенілфосфін, хлорид дифенілфосфінілу, хлоридат феніл-N-фенілфосфораміду, діетилхлорфосфат, діетилціанофосфат, дифенілфосфорний азид, біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид або подібні.

Реакцію проводять в присутності розчинника і лужної сполуки, застосовуваної в методі, в якому галогенід карбонової кислоти взаємодіє з аміном (11), звичайно при температурі від близько -20 до близько 150 °C і переважно від близько 0 до близько 100 °C і звичайно реакція завершується протягом від близько 5 хвилин до близько 30 годин. Можна застосовувати кожний з конденсуючого агента і карбонової кислоти (12) в кількостях щонайменше близько 1 моля і переважно від близько 1 до близько 2 молів на моль аміну (11).

Реакція перетворення сполуки Формули (13) в сполуку Формули (14) може проводитися, наприклад, (1) відновленням сполуки Формули (13) у придатному розчиннику із застосуванням

каталітичного гідрувального відновлювального агента, або (2) відновленням сполуки Формули (13) у придатному інертному розчиннику із застосуванням як відновлювального агента суміші кислоти з металом або сіллю металу, суміші металу або солі металу з гідроксидом, сульфідом лужного металу або амонієвою сіллю, або подібних.

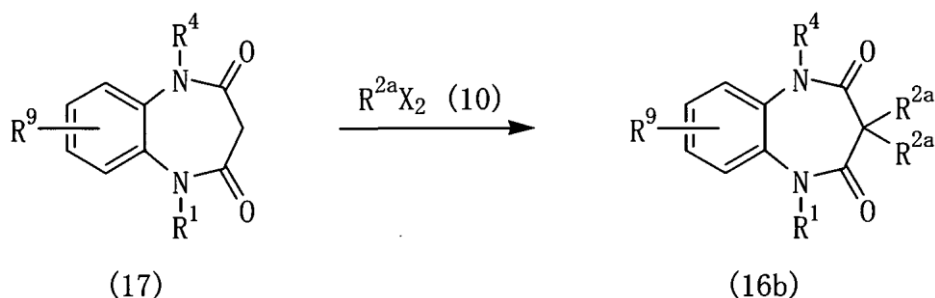
При застосуванні методу (1), в якому застосовують каталітичний гідрувальний відновлювальний агент, приклади придатних розчинників включають воду; оцтову кислоту; спирти, такі як метанол, етанол і ізопропанол; вуглеводні, такі як н-гексан і циклогексан; прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір і діетиленглікольдиметиловий ефір; складні ефіри, такі як етилацетат і метилацетат; апротонні полярні розчинники, такі як N,N-диметилформамід; суміші таких розчинників і т. д. Приклади придатних каталітичних гідрувальних відновлювальних агентів включають паладій, паладієву чернь, паладій на вугіллі, платину на вугіллі, платину, платинову чернь, оксид платини, хроміт міді, нікель Ренея і т. д. Відновлювальний агент звичайно застосовують в кількості від близько 0,02 разу до рівної масі сполуки Формули (13). Температура реакції звичайно складає від близько -20 до близько 150 °C і переважно від близько 0 до близько 100 °C. Тиск водню звичайно складає від близько 1 до 10 атм. Реакція звичайно проходить протягом від близько 0,5 до близько 100 годин. Кислота, така як хлористоводнева кислота, може бути введена в реакційну систему даної реакції.

При застосуванні методу (2), представленого вище, суміш заліза, цинку, олова або хлориду олова(II) з мінеральною кислотою, такою як хлористоводнева кислота або сірчана кислота; або суміш заліза, сульфату заліза(II), цинку або олова з гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію, сульфідом, таким як сульфід амонію, водним розчином аміаку або амонієвою сіллю, такою як хлорид амонію, або подібні, можуть застосовуватися як відновлювальний агент. Приклади інертних розчинників включають воду; оцтову кислоту; спирти, такі як метанол і етанол; прості ефіри, такі як діоксан; суміші таких розчинників і т. д. Умови реакції відновлення можуть бути придатним чином вибрані відповідно до застосовуваного відновлювального агента. Наприклад, якщо застосовується суміш хлориду олова(II) і хлористоводневої кислоти як відновлювальний агент, переважно проводити реакцію при температурі від близько 0 до близько 150 °C протягом від близько 0,5 до близько 10 годин. Відновлювальний агент застосовують в кількості щонайменше 1 моль і переважно від близько 1 до 5 молів на моль сполуки Формули (13).

Реакцію перетворення сполуки Формули (14) в сполуку Формули (15) проводять в тих же умовах реакції, які застосовуються для реакції сполуки Формули (11) із сполукою Формули (12).

Реакцію сполуки Формули (15) із сполукою Формули (8) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (1g) із сполукою Формули (8) на Схемі реакції 7.

Схема реакції 11

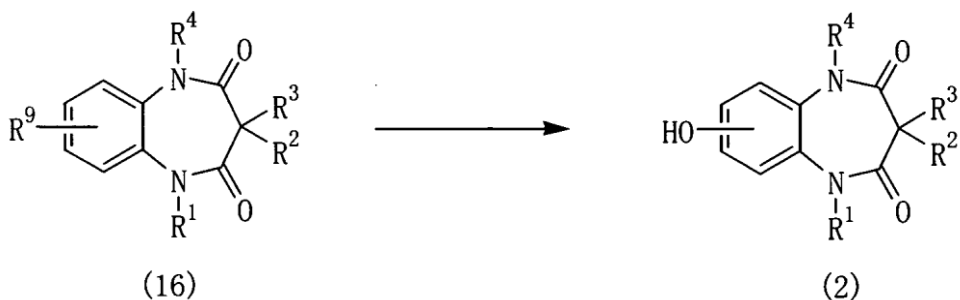


де R^1 , R^{2a} , R^4 , R^9 і X_2 такі, як визначені вище.

Реакцію сполуки Формули (17) із сполукою Формули (10) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Якщо R^1 і/або R^4 є воднем в реакції сполуки Формули (17) і сполуки Формули (10), атом водню може бути заміщений R^{2a} .

Схема реакції 12



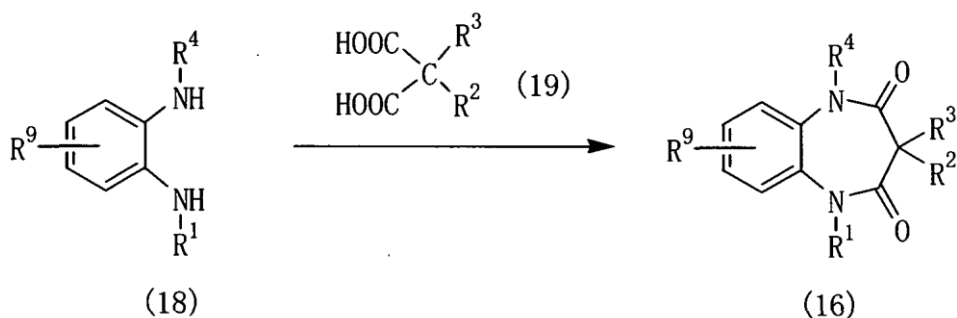
де R¹, R², R³, R⁴ і R⁹ такі, як визначені вище.

Реакція перетворення сполуки Формули (16) в сполуку Формули (2) може проводитися у
 5 придатному розчиннику в присутності кислоти. Приклади розчинників включають воду; нижчі
 спирти, такі як метанол, етанол і ізопропанол; прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і
 діетиловий ефір; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ і чотирихлористий
 вуглець; полярні розчинники, такі як ацетонітрил; і суміші таких розчинників. Приклади кислот
 10 включають мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і
 бромистоводнева кислота; аліфатичні кислоти, такі як мурашина кислота і оцтова кислота;
 сульфонові кислоти, такі як п-толуолсульфонова кислота; кислоти Льюїса, такі як фторид бору,
 хлорид алюмінію і трибромід бору; йодиди, такі як йодид натрію і йодид калію; суміші таких
 15 йодидів і кислот Льюїса. Реакцію звичайно проводять при температурі від близько 0 до близько
 200 °C і переважно від близько 0 до близько 150 °C і звичайно вона проходить протягом від
 близько 0,5 до близько 25 годин. Кислоту звичайно застосовують в кількості від 1 до 10 молів і
 переважно від близько 1 моля до близько 2 молів на моль сполуки Формули (16).

Сполука Формули (16) може бути одержана із застосуванням способів, показаних на Схемах
 реакції 13 і 14 нижче.

Схема реакції 13

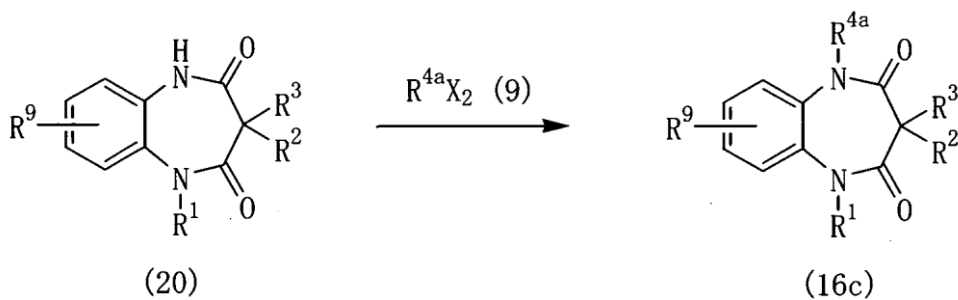
20



де R¹, R², R³, R⁴ і R⁹ такі, як визначені вище.

Реакцію сполуки Формули (18) із сполукою Формули (19) проводять в тих же умовах, які
 25 застосовують для реакції сполуки Формули (11) із сполукою Формули (12) на Схемі реакції 10.

Схема реакції 14



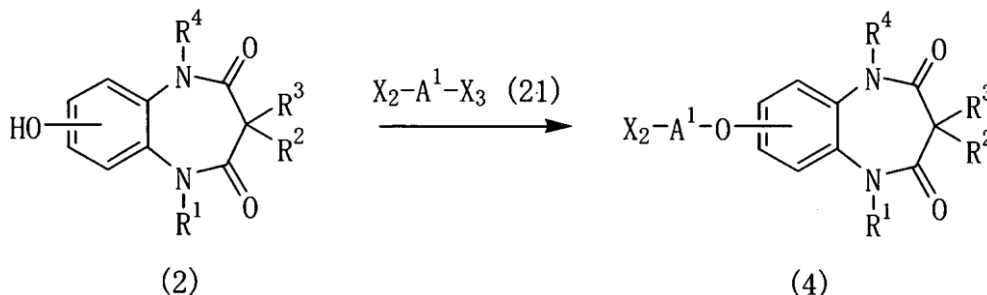
30 де R¹, R², R³, R^{4a} і R⁹ такі, як визначені вище.

Реакцію сполуки Формули (20) із сполукою Формули (9) проводять в тих же умовах, які
 застосовують для реакції сполуки Формули (1i) із сполукою Формули (9) на Схемі реакції 8.

Якщо R^1 в сполуці Формули (20) є воднем в реакції, може бути одержана сполука, в якій перше і п'яте положення бензодіазепінового скелета одночасно заміщені R^{4a} .

Сполука Формули 4, яку застосовують як вихідний матеріал у вказаних вище схемах реакції, може бути легко одержана способом, показаним на наступній схемі реакції.

5 Схема реакції 15



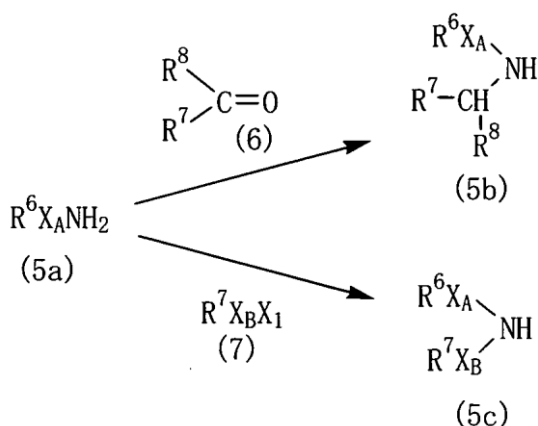
де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 і X_2 такі, як визначені вище, і X_3 є галогеном.

10 Реакцію сполуки Формули (2) із сполукою Формули (21) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

X_2 в сполуці Формули (4) може бути заміщений іншим атомом галогену додаванням його у придатний розчинник з галогенідом лужного металу і нагріванням при кипінні із зворотним холодильником. Приклади галогенідів лужного металу включають йодид натрію, бромід натрію, фторид натрію, хлорид натрію, йодид калію, бромід калію, фторид калію, хлорид калію і т. д. Приклади розчинників для галогенного обміну включають кетони, такі як ацетон, 2-бутанон; прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, диметиловий ефір діетиленгліколю і диметиловий ефір етиленгліколю; і складні ефіри, такі як метилацетат і етилацетат. Такі розчинники можуть застосовуватися окремо або в поєднанні двох або більше. Галогенід лужного металу звичайно застосовують в кількості щонайменше 1 моль і переважно від близько 1 моля до близько 10 молів на моль сполуки Формули (4). Нагрівання-кипіння із зворотним холодильником продовжують до закінчення реакції. Наприклад, нагрівання-кипіння із зворотним холодильником переважно проводять протягом від близько 1 до близько 15 годин. Температура нагрівання-кипіння із зворотним холодильником варіюється залежно від застосовуваного розчинника і звичайно складає від близько 0 до близько 150 °C і переважно від близько 0 до близько 100 °C.

Сполука Формули (5), яку застосовують як вихідний матеріал, може бути легко одержана способом, показаним на наступній схемі реакції.

30 Схема реакції 16



де R^6 , R^7 , X_A , X_B , X_1 і R^8 такі, як визначені вище.

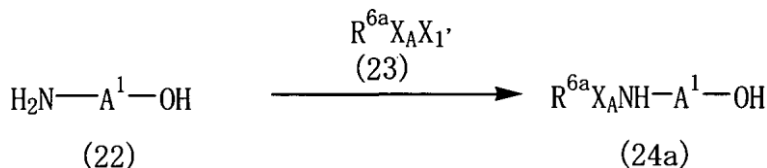
35 Реакцію сполуки Формули (5a) із сполукою Формули (6) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (1c) із сполукою Формули (6) на Схемі реакції 4.

Реакцію сполуки Формули (5a) із сполукою Формули (7) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (1c) із сполукою Формули (7) на Схемі реакції 5.

Сполука Формули (3), яку застосовують як вихідний матеріал, може бути легко одержана способом, показаним на наступній схемі реакції.

Вихідний матеріал (24), застосовуваний на наступній Схемі реакції 18, може бути легко одержаний способом, показаним на Схемі реакції 17.

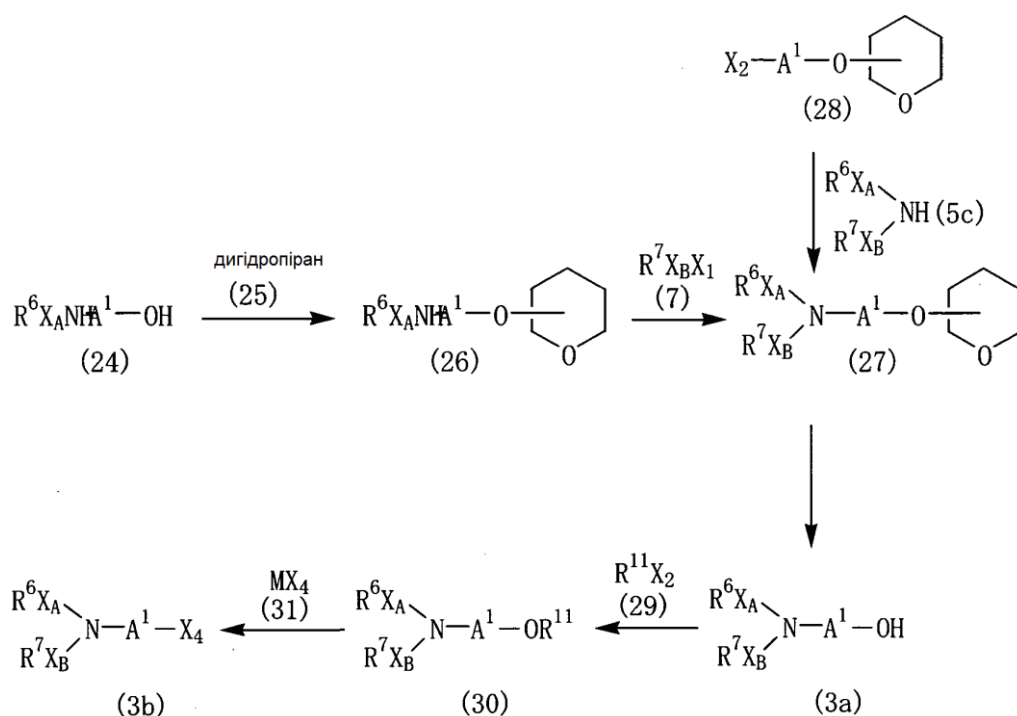
5 Схема реакції 17



10 де A^1 і X_A такі, як визначені вище, X_1 є галогеном, і R^{6a} такий же, як R^6 , описаний вище, виключаючи атом водню.

Реакцію сполуки Формули (22) із сполукою Формули (23) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (2) із сполукою Формули (3) на Схемі реакції 1.

Схема реакції 18



де R^6 , R^7 , X_A , X_B , A^1 , X_1 і X_2 такі, як визначені вище, і R^{11} є нижчим алкілсульфонілом. X_4 є галогеном, і M є лужним металом, таким як натрій, калій і т. д.

20 Приклади нижчої алкілсульфонільної групи, представленої R^{11} , включають лінійні або розгалужені C_{1-6} -алкілсульфонільні групи, такі як метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, н-бутилсульфоніл, ізобутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, н-пентилсульфоніл, ізопентилсульфоніл, неопентилсульфоніл, н-гексилсульфоніл, ізогексилсульфоніл і 3-метилпентилсульфоніл.

25 Реакцію сполуки Формули (24) і сполуки Формули (25) проводять у придатному розчиннику або без розчинників в присутності кислоти. Приклади розчинників включають розчинники, застосовувані в реакції сполуки Формули (2) і сполуки Формули (3) на Схемі реакції 1. Приклади кислот включають мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і бромистоводнева кислота; і органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, тіогліколева кислота, трифтороцтова кислота і сульфонова кислота (наприклад, п-толуолсульфонова кислота). Такі кислоти можуть застосовуватися окремо або в поєднанні. Умови, відмінні від описаних вище, можуть бути такими, які застосовуються в реакції між сполукою Формули (2) і сполукою Формули (3) на Схемі реакції 1.

35 Реакцію сполуки Формули (26) із сполукою Формули (7) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (2) із сполукою Формули (3) на Схемі реакції 1.

Реакцію сполуки Формули (5с) із сполукою Формули (28) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Реакція перетворення сполуки Формули (27) із сполукою Формули (3а) може проводитися у придатному розчиннику або без розчинника в присутності кислоти або лужної сполуки.

Приклади розчинників включають воду; нижчі спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол і трет-бутанол; кетони, такі як ацетон і метилетилкетон; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, моноглім і диглім; аліфатичні кислоти, такі як оцтова кислота і мурашина кислота; складні ефіри, такі як метилацетат і етилацетат; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан, дихлоретан і чотирихлористий вуглець; диметилсульфоксид; N,N-диметилформамід і гексаметилфосфорний триамід; і суміші таких розчинників.

Приклади кислот включають мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і бромистоводнева кислота; і органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і сульфенова кислота (наприклад, р-толуолсульфенова кислота і п-толуолсульфонат піридинію); кислоти Льюїса, такі як трибромід бору і трихлорид бору. Такі кислоти можуть застосовуватися окремо або в поєднанні.

Приклади корисних лужних сполук включають карбонати, такі як карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію; і гідроксиди металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію і гідроксид літію. Такі лужні сполуки можуть застосовуватися окремо або в поєднанні.

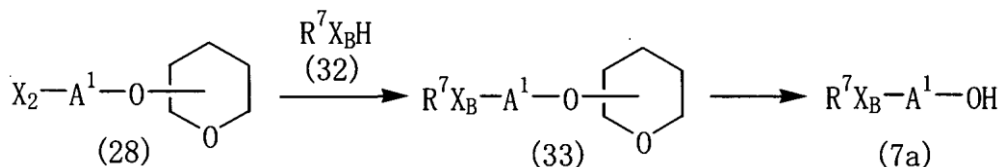
Реакція переважно проходить при температурі звичайно від близько 0 до близько 200 °C і переважно від близько 0 до близько 150 °C і звичайно протягом від близько 10 хвилин до близько 50 годин.

Реакцію сполуки Формули (3а) із сполукою Формули (29) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (5с) із сполукою Формули (28).

Реакцію перетворення сполуки Формули (30) в сполуку Формули (3b) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

Сполука Формули (7), яку застосовують як вихідний матеріал, може бути легко одержана способом, показаним на наступній схемі реакції.

Схема реакції 19



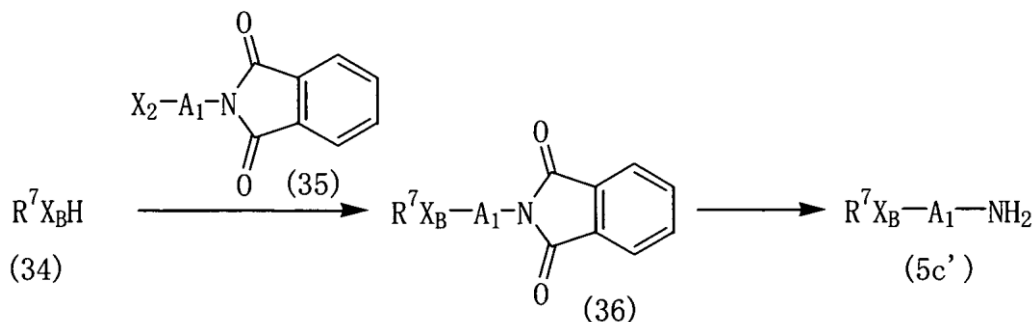
де R^7 , X_B , X_2 і A^1 такі, як визначені вище.

Реакцію сполуки Формули (32) із сполукою Формули (28) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (5с) із сполукою Формули (28) на Схемі реакції 18.

Реакція перетворення сполуки Формули (33) в сполуку Формули (7а) може проводитися в тих же умовах реакції, які застосовують для реакції перетворення сполуки Формули (27) в сполуку Формули (3а) на Схемі реакції 18.

Сполука Формули (5), яку застосовують як вихідний матеріал, може бути легко одержана способом, показаним на наступній схемі реакції.

Схема реакції 20



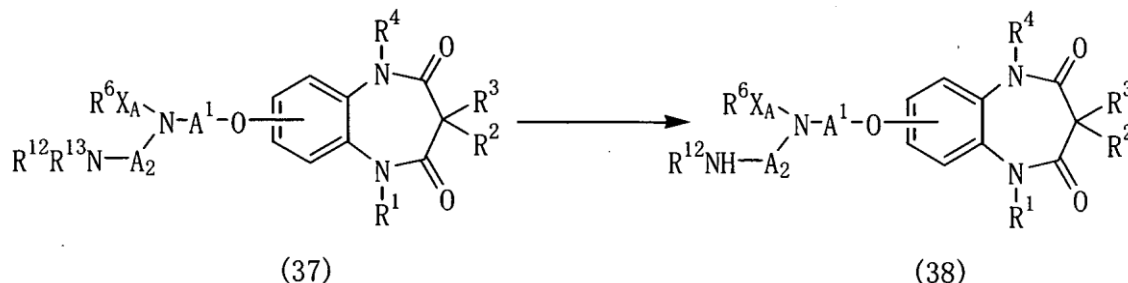
45

де A^1 , R^7 , X_B і X_2 такі, як визначені вище.

Реакцію сполуки Формули (34) із сполукою Формули (35) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (3), в якій X_1 є галогеном, із сполукою Формули (2) на Схемі реакції 1.

5 Реакція перетворення сполуки Формули (36) в сполуку Формули (5с) може проводитися в тих же умовах реакції, які застосовують для реакції перетворення сполуки Формули (1а) в сполуку Формули (1b) на Схемі реакції 2.

Схема реакції 21

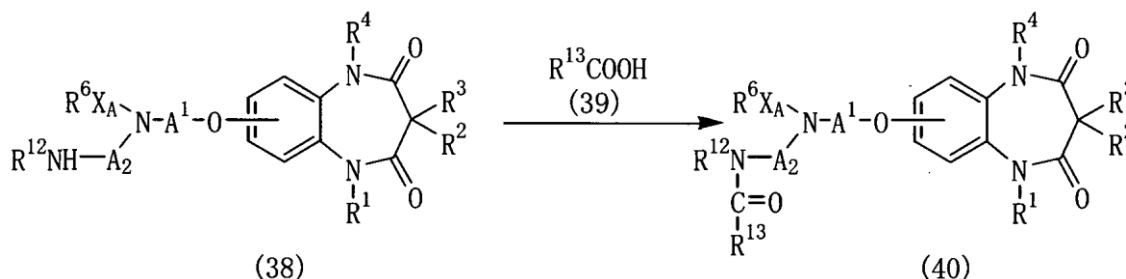


де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_A і A^1 такі, як визначені вище.

R^{12} є воднем, нижчим алкілом, нижчим алкоксикарбонілом, 2,3-дигідробензо[б]фурилкарбонілом або бензоїлом. R^{13} є нижчим алкоксикарбонілом, 2,3-дигідробензо[б]фурилкарбонілом або бензоїлом, і A^2 є нижчим алкіленом.

15 Реакція перетворення сполуки Формули (37) в сполуку Формули (38) може проводитися в тих же умовах реакції, які застосовують для реакції перетворення сполуки Формули (1f) в сполуку Формули (1с) на Схемі реакції 6.

Схема реакції 22



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_A , R^{12} , A^1 і A^2 такі, як визначені вище. R^{13} є 2,3-дигідробензо[б]фурилом або фенілом.

25 Реакцію сполуки Формули (38) із сполукою Формули (39) проводять в тих же умовах, які застосовують для реакції сполуки Формули (11) із сполукою Формули (12) на Схемі реакції 10.

Крім того, сполуки у формі, в якій сольват (наприклад, гідрат, етанолат і т. д.) додають до вихідних сполук і цільових сполук, показаних на кожній схемі, включені в кожну формулу.

30 Сполука Формули (1) відповідно до даного винаходу включає стереоізмери і оптичні ізомери.

Вихідні сполуки і цільові сполуки, представлені в кожній схемі реакції, можуть застосовуватися у вигляді придатної солі.

35 Кожна з цільових сполук, одержаних на вказаних вище схемах реакції, може бути виділена і очищена з реакційної суміші, наприклад, після охолодження реакційної суміші, із застосуванням методів виділення, таких як фільтрація, концентрація, екстракція і т. д., для відділення неочищеного продукту реакції, і потім неочищений продукт реакції очищують звичайними методами очищення, такими як хроматографія на колонці, перекристалізація і т. д.

40 Серед сполук відповідно до даного винаходу, сполуки, що мають лужну групу або групи, можуть легко утворювати солі із звичайними фармацевтично прийнятними кислотами. Приклади таких кислот включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту і інші неорганічні кислоти, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, молочну кислоту і інші органічні кислоти, і т. д.

Серед сполук відповідно до даного винаходу, сполуки, що мають кислотну групу або групи, легко утворюють солі з фармацевтично прийнятними лужними сполуками. Приклади таких лужних сполук включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т. д.

5 Далі представлені описи фармацевтичних препаратів, що містять сполуку відповідно до даного винаходу як активний інгредієнт.

Такі фармацевтичні препарати одержують додаванням сполуки відповідно до даного винаходу в звичайні фармацевтичні препарати із застосуванням звичайних розріджувачів або наповнювачів, таких як наповнювачі, добавки, зв'язуючі агенти, змочувальні агенти, розпушувачі, поверхнево-активні речовини, мастильні речовини і т. д.

10 Форма таких фармацевтичних препаратів може бути вибрана з різних форм відповідно до цілей терапії. Типові приклади включають таблетки, пілюлі, порошки, розчини, суспензії, емульсії, гранули, капсули, супозиторії, ін'єкції (розчини, суспензії і т. д.) і подібні.

15 Для одержання таблеток можуть застосовуватися будь-які відомі носії, включаючи, наприклад, лактозу, білий цукор, хлорид натрію, глюкозу, сечовину, крохмаль, карбонат кальцію, каолін, кристалічну целюлозу і інші наповнювачі; воду, етанол, пропанол, простий сироп, розчини глюкози, розчини крохмалю, розчини желатину, карбоксиметилцелюлозу, шелак, метилцелюлозу, фосфат калію, полівінілпіролідон і інші зв'язуючі агенти; сухий крохмаль, альгінат натрію, порошок агару, порошок ламінарії, гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію, складні ефіри жирних кислот поліоксіетиленсорбітану, лаурилсульфат натрію, моногліцерид стеаринової кислоти, крохмаль, лактозу і інші розпушувачі; білий цукор, стеарин, масло какао, гідровані масла і інші інгібітори розкладання; четвертинну амонієву основу, лаурилсульфат натрію і інші промотори абсорбції; гліцерин, крохмаль і інші змочувальні агенти; крохмаль, лактозу, каолін, бентоніт, колоїдну кремнієву кислоту і інші адсорбенти; очищений тальк, 20 стеарати, порошок борної кислоти, поліетиленгліколь і інші мастильні агенти; і т. д.

25 Такі таблетки можуть бути покриті із застосуванням покриттів, при необхідності, для одержання, наприклад, таблеток з цукровим покриттям, таблеток з желатиновим покриттям, таблеток з ентросолюбільним покриттям, таблеток з плівковим покриттям, таблеток з двошаровим або багатошаровим покриттям і т. д.

30 Для одержання пілюль можуть застосовуватися будь-які відомі носії, включаючи, наприклад, глюкозу, лактозу, крохмаль, масло какао, гідровані рослинні олії, каолін, тальк і інші наповнювачі; порошок аравійської камеді, порошок трагаканту, желатин, етанол і інші зв'язуючі агенти; ламінарію, агар і інші розпушувачі; і т. д.

35 Для одержання супозиторіїв можуть застосовуватися будь-які відомі носії, включаючи, наприклад, поліетиленгліколь, масло какао, вищі спирти, складні ефіри вищих спиртів, желатин, напівсинтетичні гліцерида і т. д.

40 Для одержання ін'єкцій, розчин, суспензію або емульсію стерилізують і, переважно, роблять ізотонічною до крові. Будь-який відомий широко застосовуваний розріджувач може застосовуватися для одержання розчину, емульсії або суспензії. Приклади таких розріджувачів включають воду, етанол, пропіленгліколь, етоксирований ізостеариловий спирт, поліоксильований ізостеариловий спирт, складні ефіри жирних кислот поліоксіетиленсорбітану і т. д. В цьому випадку, фармацевтичний препарат може містити хлорид натрію, глюкозу або гліцерин в кількості, достатній для одержання ізотонічного розчину, і може містити звичайні солубілізатори, буфери, знеболювальні агенти і т. д., а також, при необхідності, барвники, консерванти, смакові добавки, підсолоджувачі і т. д. і/або інші лікарські засоби.

45 Частка сполуки відповідно до даного винаходу в фармацевтичному препараті не обмежена і вибирається з широкого інтервалу. Звичайно переважно, щоб фармацевтичний препарат містив сполуку відповідно до даного винаходу в кількості від 1 до 70 % мас.

50 Спосіб введення фармацевтичного препарату відповідно до даного винаходу не обмежений, і препарат може вводитися способом, придатним для форми препарату, віку пацієнта і статі, стану хвороби і інших умов.

Наприклад, таблетки, пілюлі, розчини, суспензії, емульсії, гранули і капсули вводять перорально.

55 Ін'єкції вводять внутрішньовенно окремо або в поєднанні із звичайними внутрішньовенними вливаннями, такими як розчини глюкози, розчини амінокислот або подібні, або окремо вводять внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно або внутрішньоочеревинно, за потреби. Супозиторії вводять ректально.

Дозу фармацевтичного препарату вибирають згідно зі способом застосування, віком пацієнта і статтю, тяжкістю захворювання і іншими умовами, і вона звичайно складає від

близько 0,001 до близько 100 мг/кг маси тіла/добу і переважно від 0,001 до 50 мг/кг маси тіла/добу однією або декількома дозами.

Оскільки доза змінюється залежно від різних умов, може бути достатньою доза менше вказаних меж або може потребуватися доза вище вказаних меж.

При введенні людині у вигляді фармацевтичного засобу, сполука відповідно до даного винаходу може застосовуватися одночасно з або до, або після протитромботичних засобів, таких як інгібітори згортання крові і антитромбоцитарні агенти (наприклад, варфарин, аспірин і т. д.). Далі, дана сполука може застосовуватися одночасно з або до, або після лікарських засобів для лікування хронічних захворювань, таких як антигіпертензивні лікарські засоби (інгібітори ACE, бета-блокатори, антагоністи рецептора ангіотензину II), лікарські засоби при серцевій недостатності (кардіотонічні агенти, діуретики) і агенти для лікування діабету.

Сполука відповідно до даного винаходу надає потужну блокувальну дію на людські Kv1.5 і/або GIRK1/4 канали і слабку блокувальну дію на HERG канали. Таким чином, сполука відповідно до даного винаходу має характеристики селективного до передсердя блокатора K⁺ каналу.

Тому сполука відповідно до даного винаходу може застосовуватися як фармакологічно активна речовина, яка є більш безпечною і має більш потужну дію на пролонгацію рефрактерного періоду передсердя в порівнянні із звичайними антиаритмічними агентами. Сполуку відповідно до даного винаходу переважно застосовують як терапевтичний агент при аритмії, такий як передсердна фібриляція, тріпотіння передсердь і передсердна тахікардія (елімінація аритмії і/або профілактика настання аритмії). Сполуку відповідно до даного винаходу особливо переважно застосовують як терапевтичний агент при передсердній фібриляції (дефібриляція і підтримання синусового ритму). Сполука відповідно до даного винаходу також може застосовуватися як профілактичний агент при тромбоемболії, такий як церебральний інфаркт, і як терапевтичний агент при серцевій недостатності.

Сполука, яка надає потужну блокувальну дію на людські Kv1.5 і людські GIRK1/4 канали, може забезпечувати більш потужну дію на пролонгацію рефракторного періоду передсердя і є високобезпечною в порівнянні зі сполуками, інгібуючими який-небудь один з каналів. Більше того, ця сполука надає ефективну терапевтичну дію на передсердну фібриляцію (дефібриляція і збереження синусового ритму) в порівнянні із сполуками, інгібуючими який-небудь один з каналів. Тому сполука, що надає потужну блокувальну дію на людський Kv1.5 і людський GIRK1/4 канали, особливо корисна як терапевтичний агент при аритмії, такий як передсердна фібриляція, тріпотіння передсердь і передсердна тахікардія (перетворення аритмії і/або профілактика виникнення аритмії). Ця сполука особливо корисна як терапевтичний агент при передсердній фібриляції (дефібриляція і підтримання синусового ритму).

НАЙКРАЩИЙ СПОСІБ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Представлені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу більш детально.

Посилальний приклад 1

Синтез етил-N-(5-метокси-2-нітрофеніл)-N-метилмалонамату

Гідрид натрію (60 % в маслі, 96 мг, 2,4 ммоль) суспендують в 10 мл диметилформаміду (ДМФ). У суспензію додають N-метил-5-метокси-2-нітроанілін (364 мг, 2 ммоль) при 0 °C, і перемішування продовжують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають етилмалонілхлорид (0,38 мл, 3 ммоль) при 0 °C до перемішуваної суміші, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. У реакційну суміш додають воду і проводять екстрагування етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=2:1→1:2). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 554 мг (вихід: 90 %) етил N-(5-метокси-2-нітрофеніл)-N-метилмалонамату у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,24 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,15-3,17 (2H, м), 3,25 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,13 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,02 (1H, дд, J=2,8 і 9,2 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,2 Гц).

Посилальний приклад 2

Синтез етил-N-етил-N-(5-метокси-2-нітрофеніл)малонамату

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 1, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,11 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,24 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,11-3,25 (2H, м), 3,39-3,46 (1H, м), 3,92 (3H, с), 3,98-4,17 (3H, м), 6,89 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,03 (1H, дд, J=9,2 і 2,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=9,2 Гц).

Посилальний приклад 3

Синтез етил-N-(2-аміно-5-метоксифеніл)-N-метилмалонамату

Паладій на вугіллі (10 %, 0,5 г) додають до етанольного розчину (150 мл) етил-N-(5-метокси-2-нітрофеніл)-N-метилмалонамату (3,0 г, 10 ммоль), і каталітичне відновлення проводять при кімнатній температурі і нормальному тиску. Реакційну суміш фільтрують через целіт для видалення каталізатора. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням 2,68 г (вихід: кількісний) етил-N-(2-аміно-5-метоксифеніл)-N-метилмалонамату у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,22 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,19-3,27 (5H, м), 3,52-3,68 (2H, ш), 3,74 (3H, с), 4,11 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,62 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,79 (1H, дд, J=2,7 і 8,7 Гц).

Посилальний приклад 4

Синтез 8-метокси-1-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Етоксид натрію (204 мг, 3,0 ммоль) додають до етанольного розчину (15 мл) етил-N-(2-аміно-5-метоксифеніл)-N-метилмалонамату (266 мг, 1,0 ммоль), і перемішують при 65 °C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (дихлорметан:метанол=1:0→10:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 176,3 мг (вихід: 80 %) 8-метокси-1-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

3,36 (2H, с), 3,43 (3H, с), 3,84 (3H, с), 6,79-6,83 (1H, м), 7,06-7,09 (1H, м), 8,72 (1H, шс).

Посилальний приклад 5

Синтез 1-етил-8-метокси-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Паладій на вугіллі (10 %, 1,1 г) додають до етанольного розчину (250 мл) етил-N-етил-N-(5-метокси-2-нітрофеніл)малонамату (21,05 г, 67,8 ммоль), і охолоджують на бані з льодяною водою. Каталітичне відновлення продовжують при кімнатній температурі. Фільтрацію на целіті проводять для видалення каталізатора, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в тетрагідрофурані (ТГФ) (200 мл). Додають етоксид натрію (6,9 г, 102 ммоль), і потім нагрівання продовжують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і нерозчинну речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку додають воду і зібрану нерозчинну речовину, і суміш нейтралізують хлористоводневою кислотою. Потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок перекристалізують з етанолу з одержанням 7,9 г (вихід: 50 %) 1-етил-8-метокси-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білого порошку. Маточну рідину потім концентрують, і залишок очищають із застосуванням флеш-колонки з силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:1→0:1) з одержанням 2,9 г цільової сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,19 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,33 (2H, с), 3,78-3,84 (1H, м), 3,84 (3H, с), 4,13-4,25 (1H, м), 6,82 (1H, дд, J=8,8 і 2,7 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,82 (1H, шс).

Посилальний приклад 6

Синтез 1-етил-7-метокси-5-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Гідрид натрію (60 % в маслі, 44 мг, 1,1 ммоль) суспендують в диметилформаміді (ДМФ) (8 мл) і охолоджують на бані з льодяною водою до 0 °C. 8-Метокси-1-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (220 мг, 1,0 ммоль) додають до суспензії при тій же температурі і перемішують при 0 °C протягом 1 години. До суміші додають етильодид (187 мг, 1,2 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=4:1→1:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 190,2 мг (вихід: 77 %) 1-етил-7-метокси-5-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,11 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,31-3,32 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,59-3,68 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,18-4,30 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,84 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,26 (1H, д, J=9,0 Гц).

Посилальний приклад 7

Синтез 1,5-діетил-7-метокси-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

5 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,04-1,14 (6H, м), 3,28 (2H, с), 3,50-3,64 (2H, м), 3,85 (3H, с), 4,35-4,47 (2H, м), 6,83-6,88 (2H, м), 7,25-7,27 (1H, м).

Посилальний приклад 8

Синтез 7-метокси-5-метил-1-пропіл-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

10 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,76 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,35-1,62 (2H, м), 3,32 (2H, с), 3,40 (3H, с), 3,33-3,51 (1H, м), 3,49 (3H, с), 4,21-4,38 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,84 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,25 (1H, д, J=9,0 Гц).

15 Посилальний приклад 9

Синтез 1-ізобутил-7-метокси-5-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 0,69 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,77 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,56-1,90 (1H, м), 3,24 (1H, дд, J=13,6 і 5,9 Гц), 3,33 (2H, с), 3,40 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,32 (1H, дд, J=13,6 і 9,0 Гц), 6,78 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,84 (1H, дд, J=9,0 і 2,9 Гц), 7,24 (1H, д, J=9,0 Гц).

Посилальний приклад 10

Синтез 7-метокси-5-метил-1-(3-метилбутил)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

25 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

30 0,80 (3H, д, J=6,3 Гц), 0,86 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,22-1,53 (3H, м), 3,32 (2H, с), 3,39 (3H, с), 3,36-3,62 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,31-4,48 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,85 (1H, дд, J=8,8 і 2,8 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,8 Гц).

Посилальний приклад 11

Синтез 7-метокси-5-метил-1-(3-метилбут-2-еніл)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,63 (6H, с), 3,32-3,34 (2H, м), 3,38 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,33 (1H, дд, J=13,6 і 6,2 Гц), 4,51 (1H, дд, J=13,6 і 6,9 Гц), 5,14-5,19 (1H, м), 6,76 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,81 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,27 (1H, д, J=9,0 Гц).

Посилальний приклад 12

Синтез 1-етил-7-метокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

40 Гідрид натрію (60 % в маслі, 76 мг, 1,9 ммоль) суспендують в ДМФ (8 мл). Додають 1-етил-7-метокси-5-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (190 мг, 0,76 ммоль) при 0 °C і перемішування проводять при тій же температурі протягом 1 години. До суміші додають метилйодид (0,19 мл, 3,1 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 169 мг (вихід: 80 %) 1-етил-7-метокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді жовтого порошку.

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,65-3,76 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,12-4,24 (1H, м), 6,73 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,83 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,22 (1H, д, J=9,0 Гц).

Посилальний приклад 13

Синтез 7-метокси-3,3,5-триметил-1-пропіл-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

55 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 12, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

60 0,76 (3H, т, J=7,3 Гц), 0,85 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,38-1,68 (2H, м), 3,41 (3H, с), 3,42-3,58 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,19-4,31 (1H, м), 6,72 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,81 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц).

Посилальний приклад 14

Синтез 7-метокси-3,3,5-триметил-1-(3-метилбутил)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 12,
синтезують цільову сполуку.

5 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,82 (3H, д, $J=6,2$ Гц), 0,85 (3H, с), 0,86 (3H, д, $J=6,2$ Гц), 1,30-1,49 (3H, м), 1,52 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,49-3,62 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,21-4,36 (1H, м), 6,71 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=9,0$ і 2,8 Гц), 7,20 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Посилальний приклад 15

10 Синтез 1,5-діетил-7-метокси-3,3-диметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 12,
синтезують цільову сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

15 0,84 (3H, с), 1,06-1,18 (6H, м), 1,51 (3H, с), 3,56-3,83 (2H, м), 3,85 (3H, с), 4,29-4,42 (2H, м), 6,79-6,86 (2H, м), 7,21 (1H, д, $J=8,9$ Гц).

Посилальний приклад 16

Синтез 1,3-діетил-7-метокси-5-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 12,
синтезують цільову сполуку.

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,06 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,94-2,05 (2H, м), 2,97 (1H, т, $J=6,9$ Гц), 3,40 (3H, с), 3,55-3,66 (1H, м), 3,86 (3H, с), 4,20-4,33 (1H, м), 6,79 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,84-6,88 (1H, м), 7,26-7,29 (1H, м).

Посилальний приклад 17

25 Синтез 3,3-діетил-7-метокси-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Дихлорид діетилмалонілу (0,95 мл, 5,5 ммоль) додають до розчину в дихлорметані (20 мл)
4-метокси-о-фенілендіаміну (691 мг, 5 ммоль) і триетиламіну (1,7 мл, 12,5 ммоль) при 0 °C і
перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і
екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду
натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають
30 хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=9:1→1:1). Очищений продукт
концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 452,3 мг (вихід: 34 %) 3,3-діетил-7-
метокси-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді жовтого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

35 1,10 (6H, т, $J=7,5$ Гц), 1,86 (4H, кв, $J=7,5$ Гц), 3,76 (3H, с), 4,18 (2H, ш), 6,30 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,35 (1H, дд, $J=8,7$ і 2,7 Гц), 7,23 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

Посилальний приклад 18

Синтез 3,3-діетил-7-метокси-1,5-диметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

40 Гідрид натрію (60 % в маслі, 170 мг, 4,3 ммоль) суспендують в ДМФ (15 мл). Додають 3,3-
діетил-7-метокси-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (452 мг, 1,7 ммоль) при 0 °C і
перемішування продовжують при тій же температурі протягом 1 години. До суміші додають
метилйодид (0,42 мл, 6,8 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. До
реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над
сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на
45 колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=2:1→1:1). Очищений продукт концентрують досуха
при зниженому тиску з одержанням 373 мг (вихід: 76 %) 3,3-діетил-7-метокси-1,5-диметил-1,5-
дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білого порошку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

50 0,56 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,02 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,20-1,31 (2H, м), 2,15 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 3,38 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,85 (3H, с), 6,71 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,81 (1H, дд, $J=9,0$ і 2,8 Гц), 7,14 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Посилальний приклад 19

Синтез 7-метокси-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

55 Гідрид натрію (60 % в маслі, 128 мг, 3,2 ммоль) суспендують в ДМФ (10 мл). Додають 8-
метокси-1-метил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (176 мг, 0,8 ммоль) при 0 °C і
перемішування проводять при тій же температурі протягом 1 години. До суміші додають
метилйодид (0,25 мл, 4,0 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До
реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають
водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок

перекристалізують з н-гексану з одержанням 161,6 мг (вихід: 77 %) 7-метокси-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, с), 1,54 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,42 (3H, с), 3,84 (3H, с), 6,73 (1H, с), 6,84 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,14 (1H, д, J=8,9 Гц).

Посилальний приклад 20

Синтез 5-етил-7-метокси-1,3,3-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 19, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,19 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 3,38 (3H, с), 3,75-3,82 (1H, м), 3,84 (3H, с), 4,12-4,19 (1H, м), 6,80-6,85 (2H, м), 7,16 (1H, дд, J=8,6 і 0,5 Гц).

Посилальний приклад 21

Синтез 1,3,3,5-тетраетил-7-метокси-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 19, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,56 (3H, т, J=7,4 Гц), 0,98 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,07-1,26 (6H, м), 2,10-2,17 (2H, м), 3,59-3,74 (2H, м), 3,85 (3H, с), 4,24-4,32 (2H, м), 6,78-6,85 (2H, м), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц).

Посилальний приклад 22

Синтез 1,3,3-триетил-7-метокси-5-метил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 19, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,57 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,16 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,21-1,29 (2H, м), 2,10-2,19 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,72-3,83 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,06-4,14 (1H, м), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,82 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=9,0 Гц).

Посилальний приклад 23

Синтез 1,3,5-триетил-7-метокси-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 19, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, т, J=7,5 Гц), 0,88-1,11 (6H, м), 2,92 2,97 (1H, м), 3,50-3,65 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,12 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,38-4,45 (2H, м), 6,84-6,89 (2H, м), 7,25-7,28 (1H, м).

Посилальний приклад 24

Синтез 1-етил-7-гідрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

1,0 М розчин триброміду бору/дихлорметану (1,22 мл) додають до розчину в дихлорметані (3 мл) 1-етил-7-метокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (169 мг, 1,0 ммоль) при 0 °C і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і метанол і екстрагують змішаним розчинником (дихлорметан:метанол=10:1). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 156,4 мг (вихід: 98 %) 1-етил-7-гідрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,90 (3H, с), 1,16 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,55 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,66-3,78 (1H, м), 4,12-4,23 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,84 (1H, дд, J=8,8 і 2,7 Гц), 6,88 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,8 Гц).

Посилальний приклад 25

Синтез 3,3-діетил-7-гідрокси-1,5-диметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,55 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,15-1,29 (2H, м), 2,12 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,37 (3H, с), 3,38 (3H, с), 6,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,76 (1H, дд, J=8,8 і 2,7 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,8 Гц).

Посилальний приклад 26

Синтез 1,3,3-триетил-7-гідрокси-5-метил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,59 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,01 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,18 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,21-1,34 (2H, м), 2,13-2,24 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,71-3,82 (1H, м), 4,05-4,16 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,84 (1H, дд, J=8,8 і 2,7 Гц), 7,04 (1H, шс), 7,17 (1H, д, J=8,8 Гц).

Посилальний приклад 27

- 5 Синтез 1,3-діетил-7-гідрокси-5-метил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 10 0,87 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,07 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,95-2,05 (2H, м), 3,00 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,39 (3H, с), 3,58-3,64 (1H, м), 4,22-4,29 (1H, м), 5,87 (1H, шс), 6,80-6,84 (2H, м), 7,21-7,24 (1H, м).

Посилальний приклад 28

- 15 Синтез 1,3-діетил-7-гідрокси-3,5-диметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,64 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,11-1,26 (5H, м), 1,54 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,70-3,82 (1H, м), 4,06-4,17 (1H, м), 6,39 (1H, шс), 6,75-6,83 (2H, м), 7,17-7,24 (1H, д, J=8,8 Гц).

Посилальний приклад 29

- 20 Синтез 5-етил-7-гідрокси-1,3,3-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 25 0,88 (3H, с), 1,20 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 3,38 (3H, с), 3,73-3,84 (1H, м), 4,07-4,19 (1H, м), 6,76-6,81 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=8,7 Гц).

Посилальний приклад 30

- 30 Синтез 7-гідрокси-3,3,5-триметил-1-пропіл-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ ч./млн.:

- 0,74 (3H, т, J=7,4 Гц), 0,85 (3H, с), 1,43 (3H, с), 1,38-1,61 (2H, м), 3,36 (3H, с), 3,53-3,61 (1H, м), 4,21-4,29 (1H, м), 6,76-6,82 (2H, м), 7,26 (1H, д, J=8,5 Гц).

Посилальний приклад 31

- 35 Синтез 7-гідрокси-3,3,5-триметил-1-(3-метилбутил)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ ч./млн.:

- 0,79 (3H, д, J=6,1 Гц), 0,85 (3H, с), 0,85 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,26-1,40 (3H, м), 1,42 (3H, с), 3,35 (3H, с), 3,56-3,63 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 6,76-6,82 (2H, м), 7,28 (1H, д, J=8,7 Гц).

Посилальний приклад 32

- 40 Синтез 1,3,3,5-тетраетил-7-гідрокси-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 45 0,58 (3H, т, J=7,4 Гц), 0,98 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,08-1,29 (8H, м), 2,12-2,19 (2H, м), 3,57-3,76 (2H, м), 4,20-4,34 (2H, м), 6,09 (1H, шс), 6,78-6,82 (2H, м), 7,14-7,17 (1H, м).

Посилальний приклад 33

- 50 Синтез 1,5-діетил-7-гідрокси-3,3-диметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,87 (3H, с), 1,08-1,17 (6H, м), 1,54 (3H, с), 3,57-3,73 (2H, м), 4,27-4,39 (2H, м), 6,85-6,87 (2H, м), 7,15-7,18 (1H, м).

Посилальний приклад 34

- 55 Синтез 1,3,5-триетил-7-гідрокси-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,84 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,02-1,12 (6H, м), 1,95-2,19 (2H, м), 3,03 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,51-3,70 (2H, м), 4,33-4,46 (2H, м), 6,89-6,93 (2H, м), 7,23 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (1H, с).

Посилальний приклад 35

Синтез 7-гідрокси-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

5 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:0,90 (3H, c), 1,49 (3H, c), 3,39 (3H, c), 3,40 (3H, c), 6,73 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=8,9$ і 2,7 Гц), 7,13 (1H, д, $J=8,9$ Гц).

Посилальний приклад 36

Синтез 7-гідрокси-1-ізобутил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

10 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 24, синтезують цільову сполуку.

 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:15 0,69 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 0,75 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 0,87 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,72-1,91 (1H, м), 3,24 (1H, дд, $J=6,3$ і 13,5 Гц), 3,40 (3H, c), 4,35 (1H, дд, $J=8,6$ і 13,5 Гц), 6,72-6,79 (2H, м), 7,13 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Посилальний приклад 37

Синтез 7-(3-хлорпропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

20 1-Етил-7-гідрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (1,85 г, 7,1 ммоль) і карбонат калію (1,2 г, 8,5 ммоль) додають в ацетонітрил із 50 % вмістом води (40 мл) і розчиняють нагріванням до 70 °С. Додають 1-бromo-3-хлорпропан (2,1 мл, 21 ммоль) і нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=2:1→1:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 2,18 г (вихід: 91 %) 7-(3-хлорпропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді безбарвного масла.

 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:30 0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, c), 2,21-2,38 (2H, м), 3,40 (3H, c), 3,63-3,89 (4H, м), 4,10-4,26 (2H, м), 6,74 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=2,8$ і 9,0 Гц), 7,21 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Посилальний приклад 38

Синтез 7-(3-хлорпропокси)-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 37, синтезують цільову сполуку.

 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:35 0,88 (3H, c), 1,53 (3H, c), 2,20-2,32 (2H, м), 3,40 (3H, c), 3,42 (3H, c), 3,77 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,15 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,74 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=2,7$ і 9,0 Гц), 7,15 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Посилальний приклад 39

Синтез 1-етил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон

40 7-(3-Хлорпропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (2,18 г, 6,4 ммоль) і йодид натрію (4,8 г, 32 ммоль) додають до ацетону (50 мл) і нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 8,5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 2,76 г (вихід: 100 %) 1-етил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді безбарвного масла.

 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:50 0,87 (3H, c), 1,15 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, c), 2,26-2,34 (2H, м), 3,39 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,65-3,76 (1H, м), 3,41 (3H, c), 4,07 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,12-4,24 (1H, м), 6,74 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=9,0$ і 2,8 Гц), 7,22 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Посилальний приклад 40

Синтез 7-(3-йодпропокси)-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 39, синтезують цільову сполуку.

55 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:0,88 (3H, c), 1,54 (3H, c), 2,22-2,34 (2H, м), 3,39 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,40 (3H, c), 3,42 (3H, c), 4,07 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,74 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=2,8$ і 9,0 Гц), 7,15 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Посилальний приклад 41

Синтез (2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіну

4-Піридинкарбальдегід (5,36 г, 50 ммоль) і 3-(2-аміноетил)піридин (6,5 мл, 50 ммоль) додають до метанолу (100 мл), і перемішують при кімнатній температурі протягом 7 годин. Одержану суміш охолоджують до 0 °С. До суміші додають боргідрид натрію (2,8 г, 74 ммоль) і перемішують при 0 °С протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додають воду для відгонки метанолу при зниженому тиску. Залишок екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають основною хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=95:5→85:5). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 10,03 г (вихід: 94 %) (2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіну у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

2,79-2,98 (4H, м), 3,82 (2H, с), 7,21-7,25 (3H, м), 7,51-7,55 (1H, м), 8,47-8,50 (2H, м), 8,52-8,54 (2H, м).

Посилальний приклад 42

Синтез (2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметил-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]аміну

Йодид натрію (1,5 г, 10 ммоль) додають до розчину в ДМФ (20 мл) 2-(3-бромпропокси)тетрагідропірану (0,85 мл, 5 ммоль) і перемішують при 70 °С протягом 7 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додають (2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламін (1,28 г, 6 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (1,3 мл, 7,5 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, в наступному порядку: органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=20:1→4:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 236 мг (вихід: 13 %) (2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметил-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]аміну у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,40-1,92 (8H, м), 2,52-2,83 (6H, м), 3,30-3,56 (2H, м), 3,62 (2H, с), 3,66-3,90 (2H, м), 4,51-4,53 (1H, м), 7,16 (2H, д, J=6,0 Гц), 7,19 (1H, д, J=4,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,41-8,49 (4H, м).

Посилальний приклад 43

Синтез 3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропан-1-олу

2Н розчин гідрохлориду метанолу (1,2 мл) додають до метанольного розчину (4 мл) (2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметил-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]-аміну (236 мг, 0,66 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додають 2Н розчин гідрохлориду метанолу (0,5 мл) і перемішують при 50 °С протягом 3 годин. Потім до реакційної суміші додають триетиламін (0,64 мл) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають основною хроматографією на колонці з силікагелем (дихлорметан). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 186,3 мг (вихід: кількісний) 3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропан-1-олу у вигляді оранжевого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,70-1,86 (2H, м), 2,67-2,78 (4H, м), 2,81 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,65 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=5,5 Гц), 7,18 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,21 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,42 (1H, дт, J=1,8 і 7,8 Гц), 8,42-8,54 (2H, м), 8,54 (2H, д, J=5,9 Гц).

Посилальний приклад 44

Синтез 6-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]-6Н-фуоро[2,3-с]піридин-7-ону

Гідрид натрію (60 % в маслі, 138 мг, 3,5 ммоль) суспендують в ДМФ (10 мл). Додають розчин в ДМФ (5 мл) 6Н-фуоро[2,3-с]піридин-7-ону (310 мг, 2,3 ммоль) при 0 °С і перемішування проводять при тій же температурі протягом 1 години. Додають розчин в ДМФ (5 мл) 2-(2-йодетокси)тетрагідропірану (1175 мг, 4,6 ммоль) і перемішування проводять при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=2:1→1:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 450 мг (вихід: 74 %) 6-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]-6Н-фуоро[2,3-с]піридин-7-ону у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,46-1,81 (6H, м), 3,40-3,47 (1H, м), 3,63-3,79 (2H, м), 4,00-4,07 (1H, м), 4,16-4,24 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 4,54 (1H, т, J=3,1 Гц), 6,43 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,65 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,26 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=1,9 Гц).

Посилальний приклад 45

5 Синтез 7-метил-2-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]-2H-ізохінолін-1-ону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 44, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

10 1,39-1,88 (6H, м), 2,49 (3H, с), 3,33-3,48 (1H, м), 3,61-3,81 (2H, м), 4,00-4,21 (2H, м), 4,28-4,39 (1H, м), 4,53-4,56 (1H, м), 6,43 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,15 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,45 (1H, дд, J=1,7 і 8,1 Гц), 8,23 (1H, с).

Посилальний приклад 46

Синтез 6-(2-гідроксіетил)-6H-фууро[2,3-с]піридин-7-ону

15 п-Толуолсульфонат піридинію (0,21 г, 0,85 ммоль) додають до метанольного розчину (20 мл) 6-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]-6H-фууро[2,3-с]піридин-7-ону (0,45 г, 1,7 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів. Водний розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної суміші і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. До залишку додають діетиловий ефір для осадження кристалів. Кристали збирають фільтрацією і сушать з одержанням 223 мг (вихід: 20 73 %) 6-(2-гідроксіетил)-6H-фууро[2,3-с]піридин-7-ону у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

3,15 (1H, т, J=5,3 Гц), 3,96-4,01 (2H, м), 4,25 (2H, т, J=5,3 Гц), 6,49 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,66 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,18 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,0 Гц).

Посилальний приклад 47

25 Синтез 2-(2-гідроксіетил)-7-метил-2H-ізохінолін-1-ону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 46, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

30 2,48 (3H, с), 3,29 (1H, т, J=5,2 Гц), 3,96-4,01 (2H, м), 4,16-4,19 (2H, м), 6,49 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,46 (1H, дд, J=1,7 і 8,1 Гц), 8,20 (1H, д, J=1,7 Гц).

Посилальний приклад 48

Синтез 2-нітро-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід

35 Хлорид 2-нітробензолсульфонілу (22,1 г, 0,10 моль) додають до розчину в дихлорметані (400 мл) 3-амінопропанолу (8,2 г, 0,11 моль) і триетиламіну (21 мл, 0,15 моль) при 0 °C і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані (400 мл) і додають 3,4-дигідро-2H-піран (9,3 г, 0,11 моль) і п-толуолсульфонову кислоту (1,9 г, 0,01 моль). Перемішування проводять при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають 1л водний розчин гідроксиду натрію і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають 40 хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=2:1→1:2). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 27,56 г (вихід: 80 %) 2-нітро-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід у вигляді блідо-коричневого масла.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,40-1,93 (6H, м), 3,12-3,38 (2H, м), 3,38-3,58 (2H, м), 3,75-3,92 (2H, м), 4,11-4,17 (1H, м), 4,51-4,54 (1H, м), 5,85-5,93 (1H, м), 7,63-7,79 (2H, м), 7,79-7,92 (1H, м), 8,07-8,20 (1H, м).

Посилальний приклад 49

50 Синтез 2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід

Трифенілфосфін (393 мг, 1,5 ммоль) і ди-трет-бутиловий ефір азодикарбонової кислоти (345 мг, 1,5 ммоль) додають до розчину в тетрагідрофурані (ТГФ) (10 мл) 6-(2-гідроксіетил)-6H-фууро[2,3-с]піридин-7-ону (179 мг, 1,0 ммоль) і 2-нітро-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]-бензолсульфонамід (413 мг, 1,2 ммоль) і перемішують протягом ночі. Одержану реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:1→0:1). Очищений продукт концентрують досуха при 55 зниженому тиску з одержанням 286 мг (вихід: 57 %) 2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід у вигляді білої аморфної твердої речовини.

60 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,37-1,91 (8H, м), 3,25-3,59 (4H, м), 3,61-3,88 (4H, м), 4,27 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,45-4,49 (1H, м), 6,43 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, с), 7,19 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,49-7,69 (3H, м), 7,72 (1H, с), 7,92-8,02 (1H, м).

Посилальний приклад 50

5 Синтез 2-нітро-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 49, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

10 1,40-1,91 (8H, м), 3,21-3,61 (4H, м), 3,61-3,86 (4H, м), 4,21 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,45-4,48 (1H, м), 6,45 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,38-7,79 (6H, м), 7,91-8,01 (1H, м), 8,34 (1H, д, J=7,5 Гц).

Посилальний приклад 51

15 Синтез 2-нітро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]-N-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 49, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 1,44-1,98 (8H, м), 3,01 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,28-3,82 (12H, м), 4,46-4,49 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,29-7,72 (5H, м), 7,98-8,07 (2H, м).

Посилальний приклад 52

25 Синтез N-(3-гідроксипропіл)-2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 46, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

30 1,73-1,87 (2H, м), 3,51 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,63 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,71 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,27 (2H, т, J=6,8 Гц), 6,46 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,65 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,50-7,69 (3H, м), 7,73 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,92-8,01 (1H, м).

Посилальний приклад 53

35 Синтез N-(3-гідроксипропіл)-2-нітро-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 46, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,72-1,89 (2H, м), 3,54 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,65 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,23 (2H, т, J=6,8 Гц), 6,49 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,42-7,70 (6H, м), 7,90-8,00 (1H, м), 8,34 (1H, д, J=7,9 Гц).

Посилальний приклад 54

40 Синтез N-(3-гідроксипропіл)-2-нітро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 46, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

45 1,75-2,05 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,46-3,88 (10H, м), 7,18 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,34 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,39-7,42 (1H, м), 7,57-7,70 (3H, м), 7,97-8,06 (2H, м).

Посилальний приклад 55

50 Синтез 3-((2-нітробензолсульфоніл)-[2-(7-оксо-7H-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно)пропілметансульфонату

Метансульфонілхлорид (0,14 мл, 1,8 ммоль) додають до розчину в ТГФ (30 мл) N-(3-гідроксипропіл)-2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]бензолсульфонаміду (644 мг, 1,5 ммоль) і триетиламіну (0,34 мл, 2,3 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=1:0→10:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 480 мг (вихід: 64 %) 3-((2-нітробензолсульфоніл)-[2-(7-оксо-7H-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно)пропілметансульфонату у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,95-2,05 (2H, м), 3,04 (3H, с), 3,50 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,70 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,18 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,26 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,47 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,66 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,50-7,74 (4H, м), 7,94-8,02 (1H, м).

Посилальний приклад 56

5 Синтез 3-((2-нітробензолсульфоніл)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропілметансульфонату

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 55, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

10 1,98-2,09 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,52 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,71 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,17 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 6,47 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,45-7,70 (6H, м), 7,90-8,00 (1H, м), 8,33 (1H, д, J=7,7 Гц).

Посилальний приклад 57

15 Синтез 3-((2-нітробензолсульфоніл)-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропілметансульфонату

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 55, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 2,04-2,19 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,02 (3H, с), 3,39-3,48 (6H, м), 3,75 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,26 (2H, т, J=5,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,28-7,45 (2H, м), 7,60-7,74 (3H, м), 7,96-8,04 (2H, м).

Посилальний приклад 58

25 Синтез N-(3-йодпропіл)-2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]бензолсульфонамід

3-((2-Нітробензолсульфоніл)-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-аміно)пропілметансульфонат (480 мг, 0,96 ммоль) і йодид натрію (720 мг, 4,8 ммоль) додають до ацетону (20 мл) і нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з одержанням 474 мг (вихід: 93 %) N-(3-йодпропіл)-2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]бензолсульфонамід у вигляді жовтої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

35 1,89-2,02 (2H, м), 3,12 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,42 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,66 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,9 Гц), 6,49 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,84 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,69-7,81 (2H, м), 7,87-7,99 (2H, м), 8,09 (1H, д, J=1,9 Гц).

Посилальний приклад 59

Синтез N-(3-йодпропіл)-2-нітро-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 58, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 2,02-2,18 (2H, м), 3,06 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,44 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,5 Гц), 6,46 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,41-7,70 (6H, м), 7,95-8,06 (1H, м), 8,34 (1H, д, J=7,9 Гц).

Посилальний приклад 60

45 Синтез N-(3-йодпропіл)-2-нітро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 58, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 2,03-2,20 (2H, м), 3,02 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,12 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,50 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,56-3,70 (4H, м), 3,76 (2H, т, J=7,0 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,28-7,45 (2H, м), 7,60-7,70 (3H, м), 8,00-8,11 (2H, м).

Посилальний приклад 61

Синтез трет-бутилметил-[2-(2-нітробензолсульфоніламіно)етил]карбамату

2-Нітробензолсульфонілхлорид (4,9 г, 22 ммоль) додають до розчину в дихлорметані (100 мл) трет-бутил(2-аміноетил)метилкарбамату (3,5 г, 20 ммоль) і триетиламіну (3,3 мл, 24 ммоль) при 0 °C і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=3:2→2:3). Очищений продукт концентрують при зниженому

тиску з одержанням 5,06 г (вихід: 70 %) трет-бутилметил-[2-(2-нітробензолсульфоніл-аміно)етил]карбамату у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,45 (9H, с), 2,84 (3H, с), 3,26 3,41 (4H, м), 7,68-7,79 (2H, м), 7,79-7,90 (1H, м), 8,09-8,19 (1H, м).

Посилальний приклад 62

Синтез 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Посилального прикладу 61, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

2,88 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,41 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,44 (1H, т, J=5,4 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,50 (1H, дт, J=7,8 і 1,8 Гц), 7,71-7,77 (2H, м), 7,82-7,88 (1H, м), 8,07-8,12 (1H, м), 8,35 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,45 (1H, дд, J=4,8 і 1,8 Гц).

Приклад 1

Синтез 7-(3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Карбонат калію (2,99 г, 21,6 ммоль) і N-(3-бромпропіл)фталімід (2,32 г, 8,65 ммоль) додають до розчину в ДМФ (50 мл) 1-етил-7-гідрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (1,89 г, 7,2 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, в наступному порядку: органічний шар сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=2:1→3:7). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 2,70 г (вихід: 83 %) 7-(3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,13 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,18-2,24 (2H, м), 3,33 (3H, с), 3,63-3,75 (1H, м), 3,93 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,06 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,10-4,10 (1H, м), 6,59 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,73 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,16 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,72-7,76 (2H, м), 7,82-7,88 (2H, м).

Приклад 2

Синтез 7-(3-амінопропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Гідрат гідразину (1,17 мл, 24 ммоль) додають до метанольного розчину (60 мл) 7-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропоксі]-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (2,70 г, 6,0 ммоль) і перемішують при нагріванні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. До залишку додають 1н водний розчин гідроксиду натрію, перемішують протягом 30 хвилин і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, в наступному порядку: органічний шар сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з одержанням 1,48 г (вихід: 77 %) 7-(3-амінопропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,90-2,00 (2H, м), 2,94 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,40 (3H, с), 3,66-3,76 (1H, м), 4,08 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,11-4,21 (1H, м), 6,73 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,82 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц).

Приклад 3

Синтез гідрохлориду 7-(3-амінопропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

4н розчин гідрохлориду етилацетату (0,42 мл) додають до розчину в етилацетаті (3 мл) 7-(3-амінопропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (264 мг) і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 0,22 г гідрохлориду 7-(3-амінопропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,77 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=6,6 Гц), 1,33 (3H, с), 1,92-2,38 (4H, м), 3,33 (3H, с), 3,67-4,20 (6H, м), 6,95-7,00 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,28 (1H, шс).

Приклад 4

Синтез N-(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл)-2-нітробензолсульфонамід

Триетиламін (0,8 мл, 5,7 ммоль) додають до розчину в дихлорметані (50 мл) 7-(3-амінопропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (1,22 г, 3,8 ммоль) і охолоджують на льоду. До одержаної суміші додають хлорид о-нітробензолсульфонілу (1,03 г, 4,2 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, в наступному порядку: сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:1→0:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 1,86 г (вихід: 97 %) N-(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл)-2-нітробензолсульфонамід у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,05-2,13 (2H, м), 3,34-3,40 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,65-3,77 (1H, м), 4,07-4,21 (3H, м), 5,76 (1H, т, J=5,9 Гц), 6,77 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,82 (1H, дд, J=8,9 і 2,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,73-7,79 (2H, м), 7,85-7,89 (1H, м), 8,14-8,18 (1H, м).

Приклад 5

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

1-Етил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон (5,3 ммоль) додають до метанольного розчину (100 мл) 3-(2-аміноетил)піридину (3,3 г, 26,7 ммоль) і перемішують при 50 °С протягом 9 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. До залишку додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (дихлорметан:метанол=20:1→10:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску і залишок знов очищають основною хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=1:0→10:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 1,57 г (вихід: 70 %) 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,93-2,00 (2H, м), 2,80-2,96 (6H, м), 3,39 (3H, с), 3,66-3,73 (1H, м), 4,04 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,14-4,21 (1H, м), 6,70 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=9,0 і 2,0 Гц), 7,17-7,24 (2H, м), 7,54 (1H, дт, J=7,8 і 1,9 Гц), 8,46 (1H, дд, J=4,8 і 1,6 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,0 Гц).

Приклад 6

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

4н розчин гідрохлориду етилацетату (0,37 мл) додають до розчину в етилацетаті (10 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)-пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (207 мг, 0,49 ммоль) і перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Нерозчинну речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією, промивають етилацетатом і сушать з одержанням 208 мг (вихід: 85 %) дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,14-2,20 (2H, м), 3,10 (2H, шс), 3,25-3,33 (6H, м), 3,61-3,73 (1H, м), 3,99-4,18 (4H, м), 6,92-6,99 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,94-7,89 (1H, м), 8,46 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,80 (1H, дд, J=5,5 і 1,0 Гц), 8,90 (1H, д, J=1,0 Гц), 9,46 (2H, шс).

Приклад 7

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

4-Піридинкарбальдегід (1,18 мл, 12,5 ммоль) і каталітичну кількість оцтової кислоти додають до розчину в 1,2-дихлоретані (40 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (4,44 г, 10,5 ммоль) і перемішують протягом 30 хвилин. До одержаної суміші додають триацетоксигідроборат натрію (3,33 г, 15,7 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном, промивають водою і насиченим водним розчином хлориду

натрію, в наступному порядку: сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат:метанол=1:0→9:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 4,73 г (вихід: 88 %) 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді біло-жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,87-1,95 (2H, м), 2,67-2,80 (6H, м), 3,40 (3H, с), 3,66-3,77 (3H, м), 3,89 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,09-4,21 (1H, м), 6,63 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=9,0 і 2,7 Гц), 7,12-7,22 (4H, м), 7,42 (1H, дт, J=7,8 і 1,9 Гц), 8,42-8,46 (4H, м).

Приклад 8

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Трифенілфосфін (186 мг, 0,71 ммоль) і ди-трет-бутилазодикарбоксилат (163 мг, 0,71 ммоль) додають до розчину в тетрагідрофурані (ТГФ) (5 мл) 1-етил-7-гідрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (156 мг, 0,59 ммоль) і 3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропан-1-олу (161 мг, 0,59 ммоль) і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=1:0→4:1) і очищений продукт концентрують при зниженому тиску. 4н розчин гідрохлориду етилацетату (0,29 мл) додають до залишку (розчин в етилацетаті), перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 206 мг (вихід: 56 %) тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,22-2,41 (2H, м), 3,15-3,53 (6H, м), 3,33 (3H, с), 3,64-3,71 (1H, м), 4,07-4,14 (3H, м), 4,62-4,86 (2H, м), 6,88-6,94 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,03 (1H, дд, J=8,0 і 5,7 Гц), 8,27-8,42 (2H, м), 8,54 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,94-9,02 (3H, м).

Приклад 9

Синтез тригідрохлориду 1-ізобутил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамід (TMAD) (189 мг, 1,1 ммоль) і три-н-бутилфосфін (0,28 мл, 1,1 ммоль) додають до розчину в ТГФ (5 мл) 7-гідрокси-1-ізобутил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (213 мг, 0,73 ммоль) і 3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропан-1-олу (199 мг, 0,73 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=20:1→10:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску і залишок знов очищають хроматографією на колонці з силікагелем (дихлорметан:метанол=40:1→10:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску. До залишку додають 4н розчин гідрохлориду етилацетату (0,57 мл) (розчин в етилацетаті), перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 480 мг (вихід: кількісний) тригідрохлориду 1-ізобутил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,58 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,71 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,75 (3H, с), 1,33 (3H, с), 1,51-1,78 (2H, м), 2,19-2,38 (2H, м), 3,00-3,48 (7H, м), 3,34 (3H, с), 4,02-4,28 (2H, м), 4,38-4,59 (2H, м), 6,86-6,94 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,63-7,67 (1H, м), 7,87 (2H, д, J=5,2 Гц), 8,07 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,62 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,66-8,78 (3H, м).

Приклад 10

Синтез тригідрохлориду 3,3,5-триметил-1-пропіл-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 9, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,64 (3H, т, J=7,4 Гц), 0,75 (3H, с), 1,32 (3H, с), 1,28-1,51 (2H, м), 2,18-2,41 (2H, м), 3,09-3,61 (7H, м), 3,32 (3H, с), 4,02-4,26 (3H, м), 4,47-4,82 (2H, м), 6,82-6,97 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,92-8,03 (1H, м), 8,08-8,31 (2H, м), 8,41-8,50 (1H, м), 8,82 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,83-8,98 (3H, м).

Приклад 11

Синтез тригідрохлориду 3,3,5-триметил-1-(3-метилбутил)-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 9, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,68-1,80 (15H, м), 2,28-2,48 (2H, м), 3,19-3,40 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,40-3,64 (5H, м), 4,03-4,18 (2H, м), 4,18-4,33 (1H, м), 4,70-4,92 (2H, м), 6,87-6,99 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,00-8,09 (1H, м), 8,38-8,50 (2H, м), 8,51-8,62 (1H, м), 8,86 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,94-9,08 (3H, м).

Приклад 12

Синтез тригідрохлориду 5-етил-1,3,3-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 9, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,03 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,21-2,41 (2H, м), 3,15-3,32 (2H, м), 3,28 (3H, с), 3,32-3,58 (4H, м), 3,64-3,82 (1H, м), 4,01-4,18 (3H, м), 4,59-4,82 (2H, м), 6,86-7,00 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,02 (1H, дд, J=5,7 і 8,0 Гц), 8,32 (2H, с), 8,53 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,83 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,90-8,99 (3H, м).

Приклад 13

Синтез тригідрохлориду 1,3,3,5-тетраетил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 9, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,47 (3H, т, J=7,1 Гц), 0,76-1,80 (13H, м), 1,80-2,00 (2H, м), 2,25-2,44 (2H, м), 3,22-3,40 (2H, м), 3,40-3,58 (2H, м), 3,58-3,79 (2H, м), 4,02-4,30 (4H, м), 4,70-4,92 (2H, м), 6,93 (2H, дд, J=2,5 і 9,0 Гц), 6,99 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,44 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,06 (1H, дд, J=5,8 і 7,9 Гц), 8,49 (1H, с), 8,60 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,86 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,96-9,09 (3H, м).

Приклад 14

Синтез тригідрохлориду 1,5-діетил-3,3-диметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 9, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,73 (3H, с), 0,79-1,01 (6H, м), 1,31 (3H, с), 2,20-2,45 (2H, м), 3,18-3,38 (2H, м), 3,38-3,52 (2H, м), 3,52-3,79 (2H, м), 4,09-4,16 (2H, м), 4,16-4,35 (2H, м), 4,63-4,89 (2H, м), 6,92 (1H, дд, J=2,6 і 9,0 Гц), 6,99 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,43 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,02 (1H, дд, J=5,7 і 8,0 Гц), 8,34 (2H, с), 8,55 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,94-8,97 (3H, м).

Приклад 15

Синтез тригідрохлориду 1,3,5-триетил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 9, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,62-1,80 (11H, м), 2,22-2,41 (2H, м), 2,81-3,00 (1H, м), 3,12-3,37 (2H, м), 3,37-3,55 (4H, м), 3,55-3,85 (2H, м), 4,08-4,19 (2H, м), 4,19-4,38 (2H, м), 4,62-4,88 (2H, м), 6,92 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,05 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,03 (1H, дд, J=5,9 і 7,9 Гц), 8,37 (2H, с), 8,56 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,92-9,02 (3H, м).

Приклад 16

Синтез 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонамиду

2-Нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)бензолсульфонамід (1,8 г, 5,8 ммоль) і карбонат калію (1,0 г, 7,2 ммоль) додають до розчину в ДМФ (30 мл) 7-(3-йодпропокси)-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (2,0 г, 4,8 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш додають в льодяну воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію, концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:2→етилацетат→етилацетат:метанол=20:1). Очищений продукт

концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 2,29 г (вихід: 80 %) 2-нітро-N-(2-

піридин-3-ілетил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід у вигляді жовтої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,53 (3H, c), 2,02-2,12 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=8,1 Гц), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,57 (2H, т, J=8,4 Гц), 3,60 (2H, т, J=7,4 Гц), 4,01 (2H, т, J=5,9 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,77 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,18-7,24 (1H, м), 7,48-7,64 (4H, м), 8,00 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,45 (1H, д, J=4,8 Гц).

Приклад 17

Синтез гідрохлориду 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід

4H розчин гідрохлориду етилацетату (0,57 мл) додають до розчину в етилацетаті (1 мл) 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід (236 мг) і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 хвилини. Нерозчинну речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією і сушать з одержанням 163 мг (вихід: 65 %) гідрохлориду 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-бензолсульфонамід у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 1,89-2,08 (2H, м), 3,10 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,55 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,69 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,00 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,82-6,95 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,76-7,96 (4H, м), 8,03 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,40 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,75 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,85 (1H, c).

Приклад 18

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Гідроксид літію (0,36 г, 15 ммоль) і тіогліколеву кислоту (0,48 мл, 6,9 ммоль) додають до розчину в ДМФ (20 мл) 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід (2,05 г, 3,4 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш додають в льодяну воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=20:1 → дихлорметан:метанол=10:1 > 4:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 1,13 г (вихід: 81 %) 1,3,3,5-тетраметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,92-2,02 (2H, м), 2,78-2,90 (4H, м), 2,93 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 4,04 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78 (1H, д, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,16-7,25 (1H, м), 7,54 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,46 (1H, д, J=1,6 і 4,8 Гц), 8,49 (1H, д, J=1,6 Гц).

Приклад 19

Синтез тригідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 8, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,18-2,40 (2H, м), 3,10-3,64 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,97-4,14 (2H, м), 4,40-4,72 (2H, м), 6,81-6,92 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,73-8,02 (3H, м), 8,28 (1H, д, J=6,4 Гц), 8,68-8,82 (4H, м).

Приклад 20

Синтез тригідрохлориду 3,3-діетил-1,5-диметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 8, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,54 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,01 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,12-1,31 (4H, м), 2,09-2,24 (2H, м), 2,99-3,41 (6H, м), 3,38 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,97-4,08 (2H, м), 4,40-4,88 (2H, м), 6,67 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,74 (1H, д, J=9,0 і 2,6 Гц), 7,14 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,51-7,62 (1H, м), 7,70 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,96 (1H, д, J=7,1 Гц), 8,61 (1H, д, J=4,7 Гц), 8,70 (2H, д, J=5,3 Гц), 8,89 (1H, c).

Приклад 21

Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-нітро-N-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонаміду

Карбонат калію (0,22 г, 1,6 ммоль) додають до розчину в ДМФ (10 мл) N-(3-йодпропіл)-2-нітро-N-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонаміду (0,57 г, 1,05 ммоль) і 1-етил-7-гідрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (0,33 г, 1,26 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш додають в льодяну воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають 1н водним розчином гідроксиду натрію і водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:1→0:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 0,49 г (вихід: 69 %) N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-нітро-N-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонаміду у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 2,08-2,14 (2H, м), 3,39 (3H, с), 3,62 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,66-3,77 (3H, м), 3,94 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,13-4,22 (1H, м), 4,24 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,46 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,67 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=8,9 і 2,7 Гц), 7,12-7,19 (2H, м), 7,47-7,67 (6H, м), 7,95-7,98 (1H, м), 8,35 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 22

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,92-2,00 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,06 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,38 (3H, с), 3,63-3,74 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-4,23 (3H, м), 6,46 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,74 (1H, дд, J=9,0 і 2,7 Гц), 7,10-7,16 (2H, м), 7,46-7,51 (2H, м), 7,64 (1H, т, J=8,1 Гц), 8,41 (1H, д, J=8,2 Гц).

Приклад 23

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,01-2,39 (2H, м), 2,89-3,51 (2H, м), 3,30 (3H, с), 3,61-3,73 (1H, м), 3,89-4,12 (5H, м), 4,19-4,77 (4H, м), 6,67 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,71-6,90 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50-7,54 (2H, м), 7,66-7,76 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87-8,13 (2H, м), 8,60-8,96 (2H, м).

Приклад 24

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок (етилацетат).

Температура плавлення 119,8-121,6 °C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,16 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,87-1,96 (2H, м), 2,70-2,74 (2H, м), 2,83-2,93 (2H, м), 3,36 (3H, с), 3,36-3,74 (3H, м), 3,86 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,10 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,12-4,21 (1H, м), 6,41 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,58-6,62 (2H, м), 6,98 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,08-7,17 (3H, м), 7,47-7,52 (2H, м), 7,66 (1H, тд, J=7,5 і 1,7 Гц), 8,27 (2H, дд, J=4,4 і 1,6 Гц), 8,59 (1H, дт, J=8,1 і 0,7 Гц).

Приклад 25

Синтез 2-нітро-N-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 21, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, с), 1,53 (3H, с), 2,03-2,15 (2H, м), 3,39 (3H, с), 3,42 (3H, с), 3,59 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,94 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,45 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, д,

J=2,0 Гц), 6,69-6,75 (2H, м), 7,12 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,56-7,66 (3H, м), 7,73 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,98-8,02 (1H, м).

Приклад 26

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,90-2,02 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,07 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3H, с), 3,41 (3H, с), 4,03 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,20 (2H, т, J=6,5 Гц), 6,45 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,65 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,72 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78 (1H, дд, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=2,0 Гц).

Приклад 27

Синтез дигідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 1,33 (3H, с), 1,89-2,32 (2H, м), 2,89-3,51 (6H, м), 3,30 (3H, с), 3,33 (3H, с), 3,91-4,12 (2H, м), 4,22-4,61 (2H, м), 6,62 (1H, д, J=6,5 Гц), 6,72-6,98 (3H, м), 7,35 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,08 (2H, шс), 8,13 (1H, с), 8,81 (2H, шс).

Приклад 28

Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-нітро-N-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 21, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,06-2,13 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,57-3,75 (5H, м), 3,94 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,11-4,20 (1H, м), 4,29 (2H, т, J=6,9 Гц), 6,45 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,70-6,76 (2H, м), 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,55-7,66 (3H, м), 7,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,99-8,02 (1H, м).

Приклад 29

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,92-2,01 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,05 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3H, с), 3,66-3,75 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,12-4,24 (3H, м), 6,43 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,18 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=2,0 Гц).

Приклад 30

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок (етилацетат-н-гексан).

Температура плавлення 80,7-82,8 °C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,89-1,97 (2H, м), 2,73 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,87 (2H, т, J=4,9 Гц), 3,40 (3H, с), 3,66-3,77 (3H, м), 3,91 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-4,22 (3H, м), 6,37 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64-6,72 (3H, м), 6,99 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,09 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,33 (2H, дд, J=4,5 і 1,5 Гц).

Приклад 31

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 3, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,98-2,20 (2H, м), 2,92-3,40 (4H, м), 3,31 (3H, c), 3,63-3,71 (1H, м), 3,99-4,12 (4H, м), 4,22-4,66 (3H, м), 6,62 (1H, д, J=6,7 Гц), 6,82-6,90 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,55 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,89-8,19 (3H, м), 8,65-8,94 (2H, м).

Приклад 32

5 Синтез 2-нітро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 21, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

10 0,85 (3H, c), 1,53 (3H, c), 2,10-2,20 (2H, м), 2,95-3,07 (2H, м), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,55-3,69 (6H, м), 3,79 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,9 Гц), 6,65-6,77 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,18 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,30-7,49 (2H, м), 7,58-7,69 (3H, м), 7,98-8,08 (2H, м).

Приклад 33

15 Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 0,86 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,92-2,02 (2H, м), 2,87-3,02 (6H, м), 3,38 (3H, c), 3,40 (3H, c), 3,62 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,06 (2H, т, J=6,1 Гц), 6,72 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,79 (1H, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,29-7,43 (2H, м), 8,05 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 34

25 Синтез дигідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

30 0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,20-2,41 (2H, м), 2,98-3,08 (2H, м), 3,16-3,45 (4H, м), 3,29 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,53-3,71 (2H, м), 3,82-4,01 (2H, м), 4,03-4,20 (2H, м), 4,55-4,89 (2H, м), 6,81-6,97 (2H, м), 7,28-7,40 (3H, м), 7,42-7,54 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,28 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,94 (2H, д, J=5,6 Гц).

Приклад 35

35 Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-нітро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 21, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 0,84 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, c), 2,10-2,24 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39 (3H, c), 3,59-3,87 (9H, м), 3,99 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,08-4,23 (1H, м), 6,69 (1H, д, J=2,9 Гц), 6,74 (1H, дд, J=2,7 і 8,8 Гц), 7,17 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,29-7,48 (2H, м), 7,57-7,69 (3H, м), 8,00-8,05 (2H, м).

Приклад 36

45 Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 0,85 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, c), 1,91-2,06 (2H, м), 2,82-3,02 (6H, м), 3,38 (3H, c), 3,53-3,78 (5H, м), 4,06 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-4,25 (1H, м), 6,72 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78 (1H, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,28-7,48 (2H, м), 8,05 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 37

55 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

60 0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 2,22-2,43 (2H, м), 2,98-3,10 (2H, м), 3,20-3,49 (4H, м), 3,32 (3H, c), 3,57-3,75 (3H, м), 3,90-4,08 (3H, м), 4,08-4,20 (2H, м), 4,65-4,90 (2H, м), 6,80-6,97 (2H, м), 7,28-7,45 (3H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,38 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,99 (2H, д, J=6,1 Гц).

Приклад 38

Синтез 2-нітро-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 21, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,99-2,15 (2H, м), 3,39 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,61 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,74 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,94 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,24 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,45 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,60-6,74 (2H, м), 7,02-7,18 (2H, м), 7,41-7,70 (6H, м), 7,88-8,00 (1H, м), 8,35 (1H, д, J=8,3 Гц).

Приклад 39

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,89-2,04 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,07 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,38 (3H, с), 3,39 (3H, с), 4,03 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,08-4,21 (2H, м), 6,47 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,70 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,41-7,55 (2H, м), 7,60-7,70 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=8,0 Гц).

Приклад 40

Синтез дигідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,33 (3H, с), 2,09-2,38 (2H, м), 3,01-3,56 (6H, м), 3,30 (3H, с), 3,32 (3H, с), 3,93-4,18 (2H, м), 4,30-4,54 (2H, м), 6,62-6,73 (1H, м), 6,73-6,96 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,48-7,62 (2H, м), 7,62-7,81 (2H, м), 8,12-8,38 (3H, м), 8,76-9,05 (2H, м).

Приклад 41

Синтез трет-бутилметил-(2-{(2-нітробензолсульфоніл)-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]аміно}етил)карбамату

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 21, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,46 (9H, с), 1,53 (3H, с), 2,01-2,15 (2H, м), 2,87 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,43-3,48 (4H, м), 3,58 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,12 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,57-7,72 (3H, м), 7,98-8,08 (1H, м).

Приклад 42

Синтез трет-бутилметил-{2-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіламіно]етил}карбамату

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, с), 1,46 (9H, с), 1,53 (3H, с), 1,91-2,04 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,84 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,88 (3H, с), 3,35 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39 (3H, с), 3,41 (3H, с), 4,06 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,73 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,81 (1H, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 7,13 (1H, д, J=9,0 Гц).

Приклад 43

Синтез трет-бутилметил-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]аміно}етил)карбамату

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, с), 1,44 (9H, ш), 1,53 (3H, с), 1,90-2,02 (2H, м), 2,63 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,67 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,79 (3H, ш), 3,33 (2H, ш), 3,40 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,65 (2H, с), 4,00 (2H, т, J=6,1 Гц), 6,66 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,25 (2H, д, J=6,5 Гц), 8,48 (2H, д, J=5,7 Гц).

Приклад 44

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метиламіноетил)-піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

4н розчин гідрохлориду етилацетату (3,2 мл) додають до розчину в етилацетаті (30 мл) трет-бутилметил-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-аміно}етил)карбамату (1,43 г, 2,5 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані і додають трифтороцтову кислоту (3 мл). Перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок розчиняють в суміші розчинників дихлорметан-метанол. Додають зв'язаний полімером четвертинний карбонат амонію (PL-НсОЗМР) для нейтралізації суміші. Одержану реакційну суміш фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням 1,44 г (вихід: кількісний) 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метиламіноетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді блідо-коричневого масла.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3Н, с), 1,53 (3Н, с), 1,92-2,06 (2Н, м), 2,56 (3Н, с), 2,72 (2Н, т, J=7,0 Гц), 2,89 (2Н, т, J=5,6 Гц), 3,03 (2Н, т, J=5,6 Гц), 3,38 (3Н, с), 3,39 (3Н, с), 3,68 (2Н, с), 4,00 (2Н, т, J=5,6 Гц), 6,67 (1Н, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1Н, дд, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,12 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,30 (2Н, д, J=5,8 Гц), 8,51 (2Н, д, J=4,6 Гц).

Приклад 45

Синтез дигідрохлориду N-метил-N-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]аміно}етил)бензаміду

Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (WSC) (144 мг, 0,75 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (HOBt) (115 мг, 0,75 ммоль) додають в розчин в ДМФ (5 мл) 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метиламіноетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (227 мг, 0,5 ммоль) і бензойної кислоти (92 мг, 0,75 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=1:0→10:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску, і до залишку додають 4н розчин гідрохлориду етилацетату (0,14 мл) (розчин етилацетату). Нерозчинну речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією, промивають етилацетатом і сушать з одержанням 120,5 мг (вихід: 40 %) дигідрохлориду N-метил-N-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]аміно}етил)бензаміду у вигляді білого порошку.

¹Н-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3Н, с), 1,34 (3Н, с), 2,08-2,31 (2Н, м), 2,94 (3Н, с), 2,99-3,38 (4Н, м), 3,29 (3Н, с), 3,32 (3Н, с), 3,66-3,89 (2Н, м), 4,00-4,15 (2Н, м), 4,29-4,55 (2Н, м), 6,80-6,89 (2Н, м), 7,32 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,41 (5Н, шс), 8,02 (2Н, шс), 7,58-8,78 (2Н, м).

Приклад 46

Синтез дигідрохлориду метил-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]аміно}етил)аміду 2,3-дигідробензофуран-7-карбонової кислоти

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 45, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,77 (3Н, с), 1,34 (3Н, с), 2,08-2,34 (2Н, м), 2,76-3,33 (8Н, м), 3,29 (3Н, с), 3,32 (3Н, с), 3,69-3,92 (2Н, м), 3,95-4,18 (3Н, м), 4,39-4,63 (4Н, м), 6,72-6,92 (3Н, м), 6,92-7,10 (1Н, м), 7,19-7,37 (2Н, м), 7,80-8,18 (2Н, м), 8,79 (2Н, шс).

Приклад 47

Синтез 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонаміду

Карбонат калію (1,89 г, 13,7 ммоль) додають до розчину в ДМФ (50 мл) 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)бензолсульфонаміду (1,40 г, 4,56 ммоль) і 1-етил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (2,16 г, 5,0 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію в наступному порядку: сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=1:0→10:1).

Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 2,99 г (вихід: кількісний) 2-нітро-N-(2-піридин-3-ілетил)-N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]бензолсульфонаміду у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 5 0,84 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, c), 2,04-2,12 (2H, м), 2,88-2,96 (2H, м), 3,40 (3H, c), 3,55-3,62 (4H, м), 3,64-3,76 (1H, м), 4,01 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,08-4,23 (1H, м), 6,70 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78 (1H, дд, J=9,0 і 2,0 Гц), 7,17-7,22 (2H, м), 7,53 (1H, дт, J=7,9 і 2,1 Гц), 7,59-7,70 (2H, м), 7,99-8,02 (2H, м), 8,42 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,46 (1H, дд, J=4,8 і 1,7 Гц).

Приклад 48

- 10 Синтез 1-етил-7-{3-[(1H-імідазол-2-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 15 0,85 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, c), 1,91-1,99 (2H, м), 2,68-2,90 (6H, м), 3,39 (3H, c), 3,60-3,78 (1H, м), 3,78-4,02 (4H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 6,67 (1H, д, J=2,5 Гц), 6,76 (1H, дд, J=2,5 і 9,0 Гц), 6,85-6,94 (2H, м), 7,12-7,28 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,44 (1H, д, J=4,5 Гц), 8,47 (1H, c).

Приклад 49

- 20 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-{3-[(3H-імідазол-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

- 25 0,76 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, c), 2,18-2,38 (2H, м), 3,17-3,42 (6H, м), 3,33 (3H, c), 3,58-3,72 (1H, м), 4,00-4,19 (3H, м), 4,40-4,52 (2H, м), 6,88-6,98 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,73 (1H, дд, J=5,3 і 7,5 Гц), 7,87 (1H, c), 8,21 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,67 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,78 (1H, c), 8,91 (1H, c).

Приклад 50

- 30 Синтез дигідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилбензил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

- 35 0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,20-2,42 (2H, м), 2,50 (3H, c), 3,08-3,40 (2H, м), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,49-3,62 (4H, м), 4,08-4,21 (2H, м), 4,37-4,61 (2H, м), 6,82-6,96 (2H, м), 7,17-7,41 (4H, м), 7,78 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,99 (1H, дд, J=5,7 і 7,6 Гц), 8,49 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,82 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,94 (1H, c).

Приклад 51

- 40 Синтез тригідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)-(хінолін-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

- 45 0,74 (3H, c), 1,32 (3H, c), 2,13-2,45 (2H, м), 3,14-3,78 (6H, м), 3,29 (3H, c), 3,31 (3H, c), 3,98-4,17 (4H, м), 6,73-6,89 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,90 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,98-8,12 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,53 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,38-8,69 (2H, м), 8,83 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,95 (1H, c), 9,22 (1H, д, J=4,9 Гц).

Приклад 52

- 50 Синтез тригідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилпіридин-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

- 55 0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,10-2,37 (2H, м), 2,69 (3H, c), 3,00-3,98 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,98-4,22 (2H, м), 4,41-4,78 (2H, м), 6,82-6,95 (3H, м), 7,37 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,88-8,26 (3H, м), 8,68-8,82 (2H, м), 8,85 (1H, c).

Приклад 53

Синтез тригідрохлориду 7-{3-[(3,5-дихлорпіридин-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропоксі}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,33 (3H, c), 2,09-2,44 (2H, м), 2,98-3,60 (6H, м), 3,33 (3H, c), 3,60-3,77 (1H, м), 3,98-4,18 (3H, м), 4,20-4,62 (2H, м), 6,80-7,00 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,97-8,10 (1H, м), 8,49-8,78 (3H, м), 8,84 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,96 (1H, c).

Приклад 54

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(3-метилпіридин-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропоксі}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, c), 2,11-2,42 (2H, м), 2,56 (3H, c), 3,08-3,59 (8H, м), 3,59-3,77 (1H, м), 3,95-4,18 (2H, м), 4,41-4,90 (4H, м), 6,82-6,97 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,03 (1H, дд, J=5,7 і 7,8 Гц), 8,30-8,69 (1H, м), 8,56 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,72-8,88 (3H, м), 8,96 (1H, c).

Приклад 55

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-3-ілметиламіно]пропоксі}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, c), 2,27-2,41 (2H, м), 3,20-3,36 (2H, м), 3,33 (3H, c), 3,38-3,57 (4H, м), 3,67-3,76 (1H, м), 4,00-4,18 (3H, м), 4,52-4,75 (2H, м), 6,87-6,97 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,83 (1H, дд, J=5,3 і 7,9 Гц), 7,99 (1H, дд, J=5,7 і 8,0 Гц), 8,51 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,78-8,87 (2H, м), 8,95 (1H, c), 9,13 (1H, c).

Приклад 56

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропоксі)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 2,19-2,40 (2H, м), 3,20-3,57 (4H, м), 3,32 (3H, c), 3,61-3,72 (1H, м), 3,99-4,10 (3H, м), 4,35-4,85 (4H, м), 6,70 (1H, д, J=7,4 Гц), 6,81-6,97 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50-7,57 (2H, м), 7,66-7,92 (3H, м), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,50-8,71 (1H, м), 8,78-8,90 (1H, м), 9,02-9,18 (1H, м).

Приклад 57

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]тіазол-2-ілметиламіно}пропоксі)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,88-2,00 (м, 2H), 2,82 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,61-3,74 (м, 1H), 3,88 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,08-4,23 (м, 3H), 6,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,60-6,68 (м, 2H), 7,06 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,12-7,15 (м, 2H), 7,48-7,49 (м, 2H), 7,64 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,39 (д, J=7,4 Гц, 1H).

Приклад 58

Синтез 1-етил-7-(3-{(3-фторбензил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропоксі)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,70 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,70 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,83 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,08 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,00-4,21 (м, 1H), 6,40 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,55-6,61 (м, 2H), 6,80-6,95 (м, 1H), 6,88-7,00 (м, 3H), 7,05-7,18 (м, 2H), 8,41-8,50 (м, 2H), 7,64 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 59

Синтез 1-етил-7-(3-((3-метоксибензил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,70 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,90 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,65-3,72 (м, 1H), 3,84 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,06 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,10-4,20 (м, 1H), 6,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,55-6,60 (м, 2H), 6,67-6,73 (м, 1H), 6,79-6,81 (м, 2H), 6,95-7,30 (м, 3H), 7,39-7,50 (м, 2H), 7,60-7,67 (м, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H).

Приклад 60

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]тіофен-2-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,69 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,91 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,65-3,78 (м, 1H), 3,82 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,07 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,10-4,25 (м, 1H), 6,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,38-6,49 (м, 2H), 6,87-6,89 (м, 2H), 7,02-7,28 (м, 3H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H).

Приклад 61

Синтез 7-(3-(біс-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

(1-Оксо-1H-ізохінолін-2-іл)ацетальдегід (207 мг, 1,1 ммоль) додають до розчину в 1,2-дихлоретані (4 мл) 7-(3-амінопропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (329 мг, 1,0 ммоль) і триацетоксигідроборату натрію (381 мг, 1,8 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, в наступному порядку: сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (дихлорметан:метанол=20:1). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 7-(3-(біс-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо-[b][1,4]діазепін-2,4-діону.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,74-1,82 (м, 2H), 2,75 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,94 (т, J=6,2 Гц, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,62-3,75 (м, 3H), 4,02 (т, J=6,2 Гц, 4H), 4,12-4,23 (м, 1H), 6,16 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,50 (дд, J=8,9 і 2,7 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,39-7,62 (м, 4H), 7,59-7,68 (м, 2H), 8,41 (д, J=7,9 Гц, 2H).

Приклад 62

Синтез 1-етил-7-(3-([2-(7-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,90-2,00 (м, 4H), 2,58 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,95-4,00 (м, 4H), 4,08-4,22 (м, 1H), 6,44 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=9,0 і 2,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,60-7,70 (м, 1H), 8,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,48 (д, J=1,5 Гц, 2H).

Приклад 63

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-оксо-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,92-2,04 (м, 2H), 2,80-2,86 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 3,68-3,78 (м, 1H), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,10-4,22 (м, 1H), 4,44 (т, J=7,0 Гц, 2H), 6,66-6,70 (м, 2H), 6,76 (дд, J=8,9 і 2,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,07-7,11 (м, 4H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,57 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 64

Синтез

1-етил-7-(3-[(2-(6-метоксі-2-оксо-2Н-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,89-2,00 (м, 2H), 2,81 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,65-3,77 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,28 (м, 1H), 4,40 (т, J=6,9 Гц, 2H), 6,64-6,70 (м, 2H), 6,74 (дд, J=8,9 і 2,9 Гц, 1H), 6,96-7,04 (м, 3H), 7,16-7,20 (м, 3H), 7,60 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 65

Синтез

1-етил-7-(3-[(2-(6-метоксихінолін-2-ілокі)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,82 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,97 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 4,58-5,59 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,95-4,04 (м, 2H), 4,04-4,19 (м, 1H), 4,50-4,63 (м, 2H), 6,59-6,66 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24-7,27 (м, 3H), 7,67 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 66

Синтез

1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[(2-(2-оксо-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,68-2,77 (м, 4H), 2,86 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,60-3,78 (м, 1H), 3,93-4,20 (м, 5H), 6,67 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,72-6,84 (м, 2H), 6,79 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,10-7,22 (м, 5H), 8,44 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 67

Синтез

1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[(2-(4-оксо-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,89 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,12 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,21 (м, 1H), 6,53-6,70 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 68

Синтез

1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[(2-(7-оксо-7Н-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,90 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,05-4,21 (м, 3H), 6,56 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,60-6,70 (м, 2H), 7,03-7,10 (м, 3H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 69

Синтез

1-етил-7-(3-[(2-(8-метоксі-2-оксо-2Н-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,78 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,68-3,79 (м, 3H), 3,98 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,05-4,21 (м, 1H), 4,80 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,65-6,78 (м, 3H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,11-7,23 (м, 5H), 7,62 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 70

Синтез 1-етил-7-(3-([2-(8-метоксихінолін-2-ілоксі)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,83 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,89-2,03 (м, 2H), 2,76 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,00 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,59-3,67 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,95-4,07 (м, 2H), 4,10-4,19 (м, 1H), 4,70 (т, J=7,0 Гц, 2H), 6,58-6,70 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23-7,38 (м, 4H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 71

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4H-фурос[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,82-1,95 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,76-2,89 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,63-3,78 (м, 1H), 3,87 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,20 (м, 1H), 6,43 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=9,0 і 2,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,05-7,11 (м, 3H), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 72

Синтез 1-етил-7-(3-([2-(6-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,86-1,96 (м, 2H), 1,87-2,01 (м, 2H), 2,55-2,61 (м, 2H), 2,70-2,85 (м, 6H), 3,40 (с, 3H), 3,62-3,78 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,98-4,21 (м, 3H), 6,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,49 (дд J=8,2 і 2,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,0 і 2,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 3H), 8,44 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 73

Синтез 1-етил-7-(3-([2-(7-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,84-1,96 (м, 2H), 2,55-2,63 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 4H), 2,75-2,84 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,64-3,76 (м, 1H), 3,96-4,23 (м, 5H), 6,61-6,75 (м, 5H), 7,16-7,22 (м, 3H), 8,45 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 74

Синтез N-(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл)-N-(2-(7-метил-1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил)-2-нітробензолсульфонамід

N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамід (TMAD) (118 мг) і три-*n*-бутилфосфін (0,17 мл) додають до розчину в ТГФ (5 мл) N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-нітробензолсульфонамід (231 мг) і 2-(2-гідроксіетил)-7-метил-2H-ізохінолін-1-ону (93 мг) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=20:1→10:1). Очищений продукт концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 205 мг (вихід: 65 %) N-(3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл)-N-(2-(7-метил-1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил)-2-нітробензолсульфонамід у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,04-2,19 (2H, м), 2,49 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,62 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,60-3,78 (1H, м), 3,73 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,94 (2H, т, J=5,7 Гц), 4,10-4,26 (1H, м), 4,23 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,43 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,68 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,39 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,46-7,54 (1H, м), 7,54-7,62 (3H, м), 7,93-8,03 (1H, м), 8,16 (1H, с).

Приклад 75

Синтез

1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-метил-1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,89-2,05 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,06 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,38 (3H, с), 3,61-3,76 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,10-4,22 (1H, м), 6,44 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 і 8,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,45-7,50 (1H, м), 8,22 (1H, с).

Приклад 76

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-метил-1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладів 7 і 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, с), 2,00-2,24 (2H, м), 2,44 (3H, с), 2,89-4,60 (10H, м), 3,30 (3H, с), 4,81 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=7,1 Гц), 6,78 (1H, д, J=9,1 Гц), 6,85 (1H, с), 7,36 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,45 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,95-8,13 (5H, м), 8,86 (2H, д, J=6,0 Гц).

Приклад 77

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

4-Піридинкарбальдегід (0,64 мл, 6,8 ммоль) додають до метанольного розчину (10 мл) 7-(3-амінопропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (2,18 г, 6,8 ммоль) і перемішують в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджують в бані з льодяною водою і додають боргідрид натрію (257 мг, 6,8 ммоль) при 0 °С. Потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, в наступному порядку: сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=9:1 → 3:2). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 2,35 г (вихід: 84 %) 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді блідо-жовтого масла.

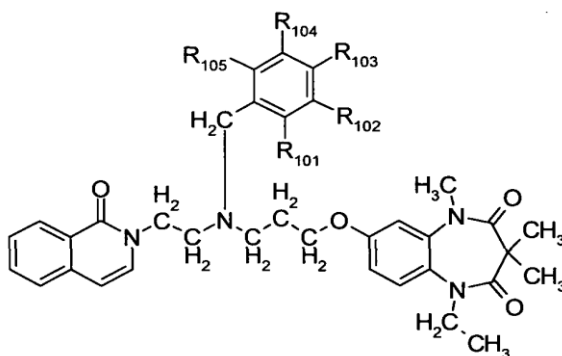
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,97-2,09 (м, 2H), 2,84 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,62-3,78 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 4,09 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,06-4,24 (м, 1H), 6,71 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=9,0 і 2,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,26-7,27 (м, 2H), 8,53 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклади 78-456

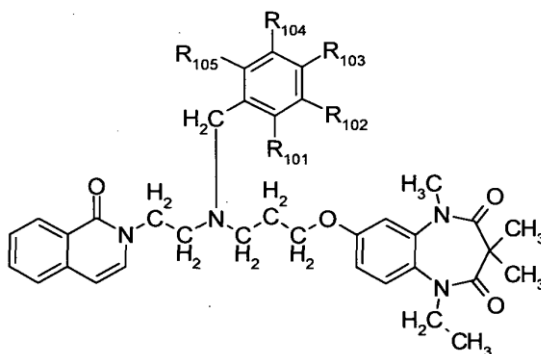
Застосовуючи придатні вихідні матеріали і методики вказаних вище Прикладів, одержують сполуки, показані в таблицях 1-33.

Таблица 1



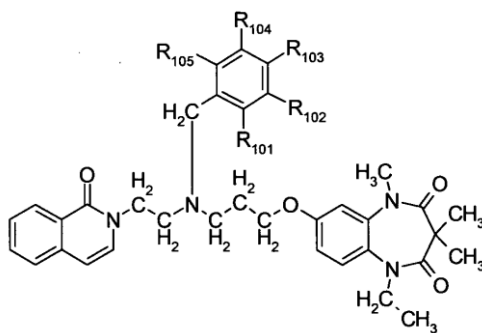
Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
78	-H	-H	-H	-H	-H	581
79	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	625
80	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	657
81	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	611
82	-H	-H	-OH	-H	-H	597
83	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	595
84	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	623
85	-H	-H	-CN	-H	-H	606
86	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	625
87	-H	-OH	-H	-H	-H	597
88	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	638
89	-Cl	-H	-H	-H	-H	615
90	-H	-Cl	-H	-H	-H	615
91	-H	-H	-Cl	-H	-H	615
92	-F	-H	-H	-H	-H	599
93	-CN	-H	-H	-H	-H	606
94	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	649
95	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	649
96	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	595
97	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	649
98	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	609
99	-H	-H	-F	-H	-H	599
100	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	595
101	-H	-CN	-H	-H	-H	606
102	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	611
103	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	627
104	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	639

Таблиця 2

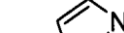

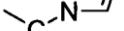


Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
105	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H	657
106	-H	-H	-2-ТІЄНІЛ	-H	-H	663
107	-ОН	-H	-H	-H	-H	597
108	-H	-H	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	658
109	-H	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	-H	658
110	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	-H	-H	658
111	-2-ТІЄНІЛ	-H	-H	-H	-H	663
112	-H	-H	-2-ФУРИЛ	-H	-H	647

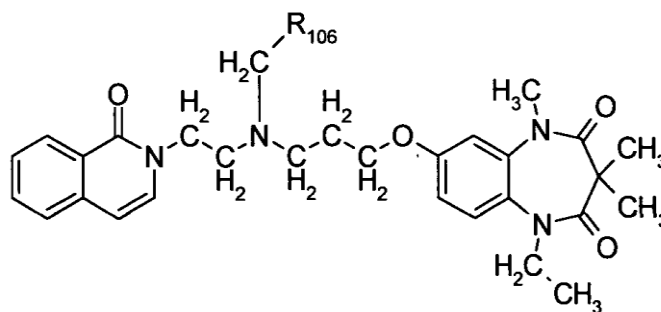
Таблиця 3



Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
113	-H	-H		-H	-H	648
114	-H	-H		-H	-H	647
115	-H	-H		-H	-H	664
116		-H	-H	-H	-H	679
117	-H		-H	-H	-H	647
118	-H	-H		-H	-H	680
119	-H	-H		-H	-H	661

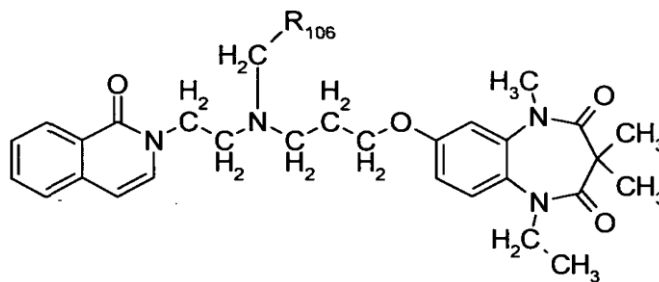
120	-H		-H	-H	-H	661
121	-H	-H		-H	-H	659
122	-H		-H	-H	-H	659

Таблиця 4



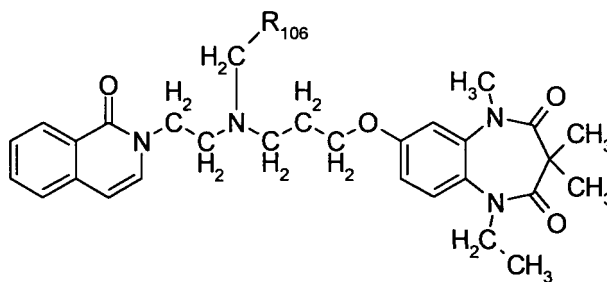
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
123	-2-ІМІДАЗОЛІЛ	571
124	-2-ПІРИДИЛ	582
125	-3-ТІЄНІЛ	587
126	-3-ІНДОЛІЛ	620
127	-2-БЕНЗОФУРАНІЛ	621
128	-4-ХІНОЛІЛ	632
129	-2-ХІНОЛІЛ	632
130	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	607
131	-4-ІМІДАЗОЛІЛ	571
132	-2-ФУРИЛ	571
133	-2-НАФТИЛ	631
134	-5-БЕНЗОФУРАНІЛ	621
135	-3-ХІНОЛІЛ	632
136	-CH ₂ C ₆ H ₅	595
137	-8-ХІНОЛІЛ	632
138	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	609
139	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	609

Таблица 5



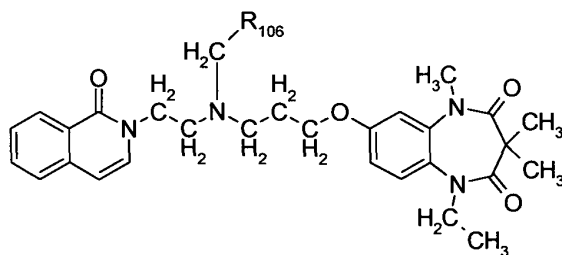
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
140		585
141		601
142		647
143		634
144		621
145		627
146		664
147		597
148		615
149		631

Таблица 6



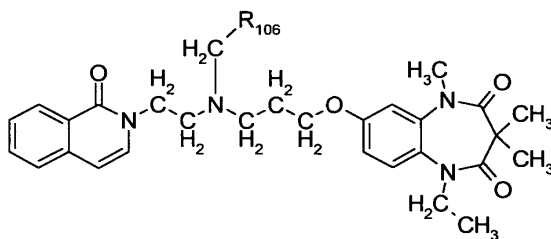
Приклад	R_{106}	MS (M+1)
150		651
151		599
152		651
153		621
154		599
155		585
156		662
157		635
158		615

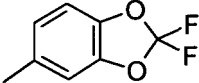
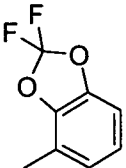
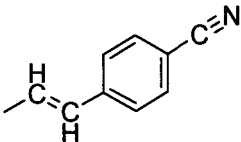
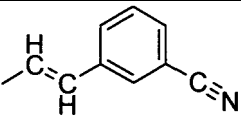
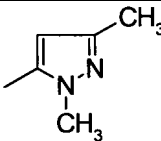
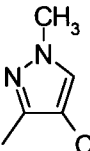
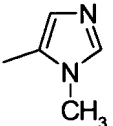
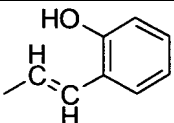
Таблица 7



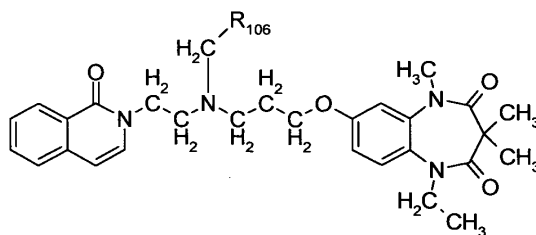
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
159		585
160		625
161		637
162		625
163		620
164		665
165		623
166		639
167		655

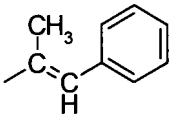
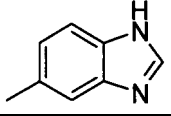
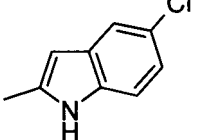
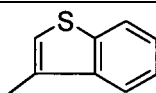
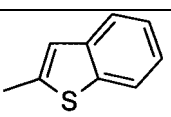
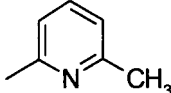
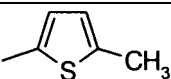
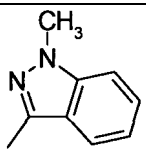
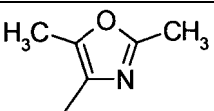
Таблиця 8



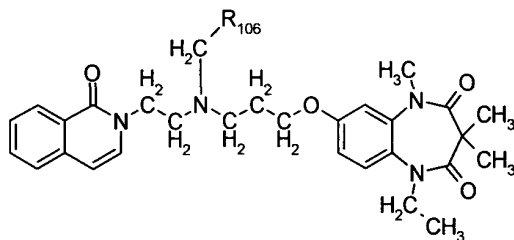
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
168		661
169		661
170		632
171		632
172		599
173		619
174		585
175		623

Таблиця 9



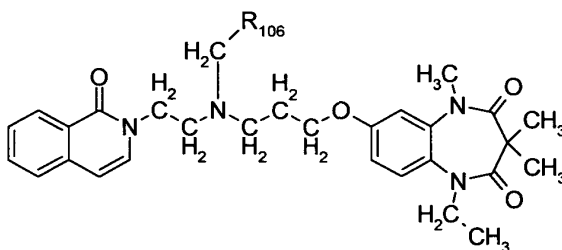
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
176		621
177		621
178		654
179		637
180		637
181		596
182		601
183		635
184		600

Таблиця 10



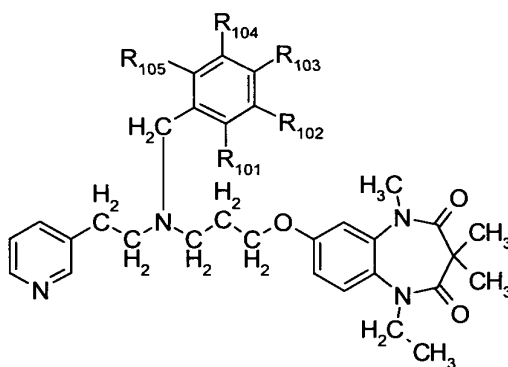
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
185		664
186		602
187		639
188		648
189		639
190		660
191		616
192		635
193		634
194		661

Таблиця 11



Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
195		622
196		638
197		636
198		585
199		615

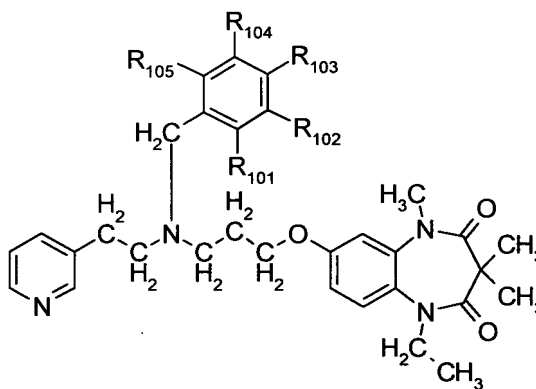
Таблиця 12



Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
200	-H	-H	-H	-H	-H	515
201	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	559
202	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	591
203	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	545
204	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	545
205	-H	-H	-OH	-H	-H	531
206	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	529
207	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	557
208	-H	-H	-CN	-H	-H	540
209	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	559
210	-H	-H	-H	-OH	-H	531

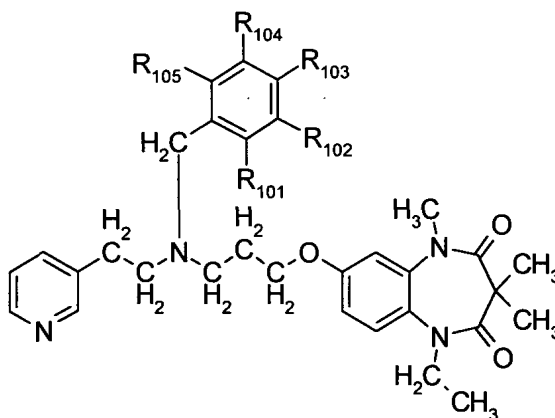
211	-H	-H	-OH	-OH	-H	547
212	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ H	559
213	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	572
214	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-H	-H	616
215	-H	-H	-H	-H	-Cl	549
216	-H	-H	-H	-Cl	-H	549
217	-H	-H	-Cl	-H	-H	549
218	-H	-H	-H	-H	-F	533
219	-H	-H	-H	-H	-CN	540
220	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	583
221	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	583
222	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	529
223	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	583
224	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	543
225	-H	-H	-F	-H	-H	533
226	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	529
227	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	573

Таблиця 13



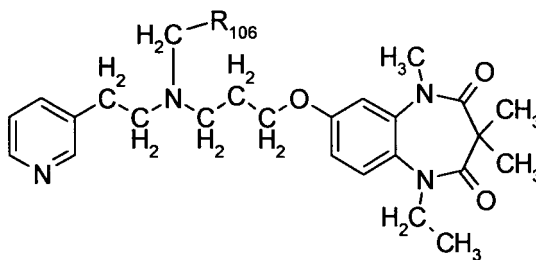
Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
228	-H	-H	-H	-F	-H	533
229	-H	-H	-H	-CN	-H	540
230	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	545
231	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	561
232	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	573
233	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	593
234	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	573
235	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	591
236	-H	-H	-H	-H	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	608
237	-H	-H	-1-ІМІДАЗОЛІЛ	-H	-H	581
238	-H	-H	-2-ТІЄНІЛ	-H	-H	597
239	-H	-H	-H	-H	-OH	531
240	-H	-H	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	592
241	-H	-H	-H	-3-ПІРИДИЛ	-H	592
242	-H	-H	-H	-H	-3-ПІРИДИЛ	592
243	-H	-H	-H	-H	-2-ТІЄНІЛ	597
244	-H	-H	-2-ФУРИЛ	-H	-H	581

Таблиця 14



Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
245	-H	-H		-H	-H	582
246	-H	-H	-H	-H		613
247	-H	-H	-H		-H	581
248	-H	-H		-H	-H	614
249	-H	-H		-H	-H	595
250	-H	-H	-H		-H	595
251	-H	-H		-H	-H	593
252	-H	-H	-H		-H	593
253	-H	-H		-H	-H	598

Таблиця 15



Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
254	-3-ФУРИЛ	505
255	-2-ПИРИДИЛ	516
256	-2-ТІЄНІЛ	521
257	-3-ТІЄНІЛ	521
258	-2-БЕНЗОФУРАНІЛ	555
259	-4-ХІНОЛІЛ	566
260	-2-ХІНОЛІЛ	566
261	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	541
262	-2-ТІАЗОЛІЛ	522
263	-1-НАФТИЛ	565
264	-2-ФУРИЛ	505
265	-2-НАФТИЛ	565
266	-5-БЕНЗОФУРАНІЛ	555
267	-3-ХІНОЛІЛ	566
268	-CH ₂ C ₆ H ₅	529
269	-8-ХІНОЛІЛ	566
270	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	543
271	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	543
272	-6-ХІНОЛІЛ	566
273	-2-БЕНЗТІАЗОЛІЛ	572

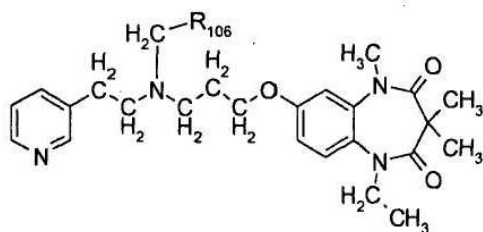
Таблица 16

Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
274		519
275		535
276		581
277		568
278		555
279		561
280		598
281		531
282		549
283		565

Таблица 17

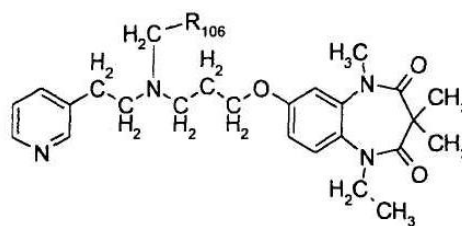
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
284		585
285		533
286		585
287		555
288		533
289		519
290		596
291		569
292		549

Таблиця 18



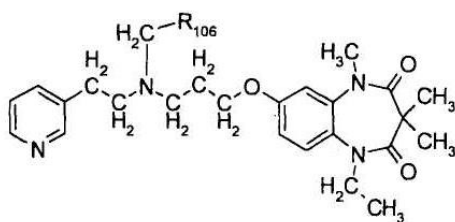
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
293		519
294		559
295		573
296		571
297		559
298		554
299		599
300		557
301		584

Таблиця 19



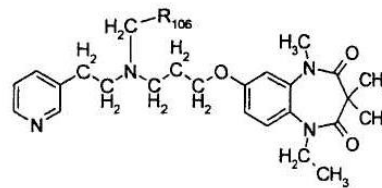
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
302		573
303		575
304		589
305		595
306		595
307		566
308		566
309		533

Таблица 20



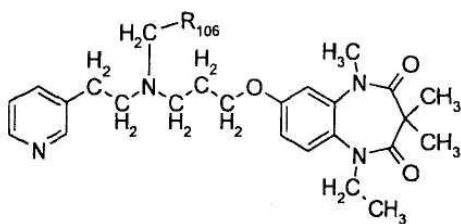
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
310		553
311		519
312		557
313		555
314		555
315		588
316		571
317		571
318		530

Таблица 21



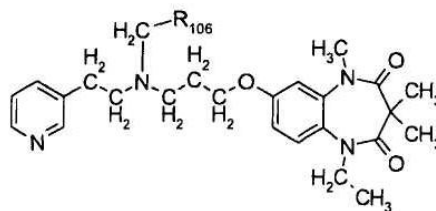
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
319		535
320		569
321		534
322		598
323		536
324		573
325		582
326		573
327		594
328		550

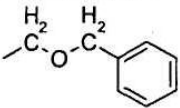
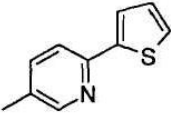
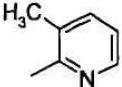
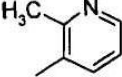
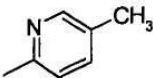
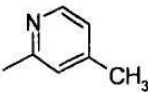
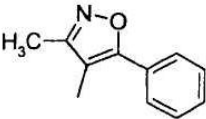
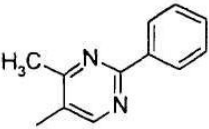
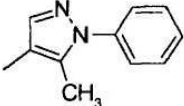
Таблиця 22



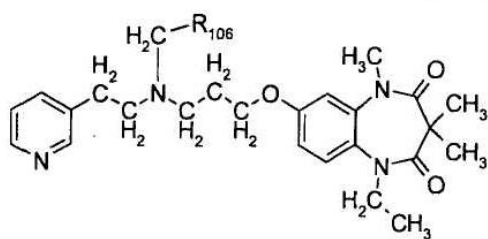
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
329		569
330		568
331		595
332		595
333		556
334		572
335		570
336		519
337		549

Таблиця 23



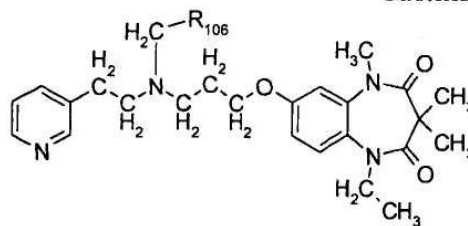
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
338		559
339		598
340		530
341		530
342		530
343		530
344		596
345		607
346		595

Таблиця 24



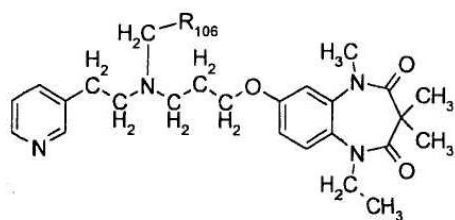
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
347		596
348		588
349		581
350		534
351		598
352		572
353		596
354		595
355		612

Таблиця 25



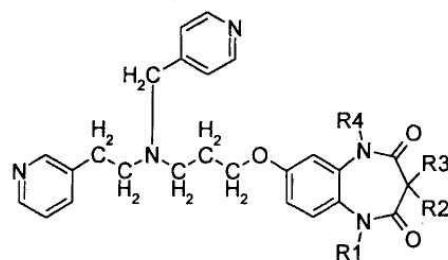
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
356		572
357		555
358		535
359		587
360		595
361		601
362		585
363		579
364		612

Таблица 26



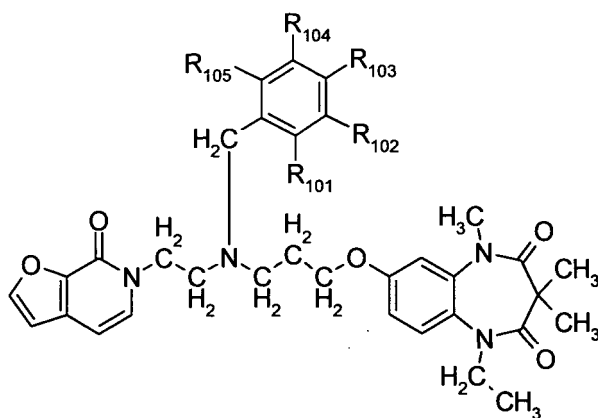
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
365		585
366		587
367		519
368		555
369		530

Таблица 27



Приклад	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MS (M+1)
370	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	474
371	-H	-H	-H	-H	446

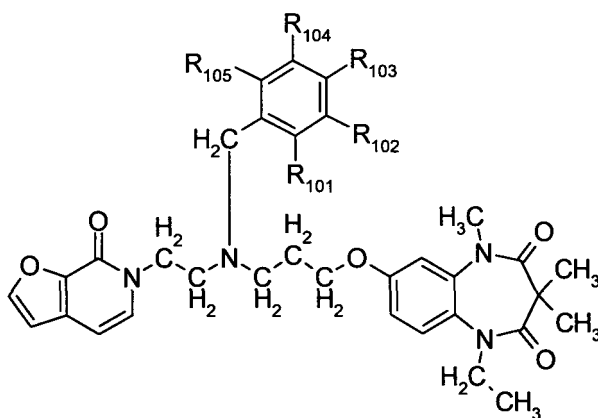
Таблица 28

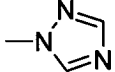
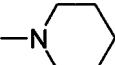


Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
372	-H	-H	-H	-H	-H	571
373	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	615
374	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	647
375	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	601
376	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	601
377	-H	-H	-OH	-H	-H	587
378	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	585
379	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	613
380	-H	-H	-CN	-H	-H	596

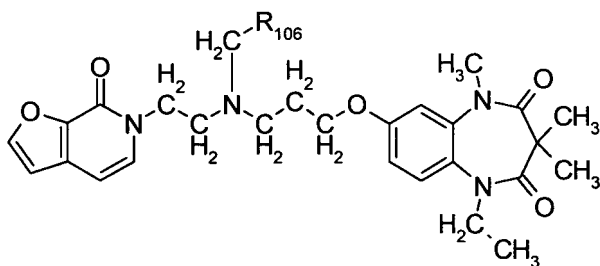
381	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	615
382	-H	-H	-H	-OH	-H	587
383	-H	-H	-OH	-OH	-H	603
384	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ H	615
385	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	628
386	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-H	-H	672
387	-H	-H	-H	-H	-Cl	605
388	-H	-H	-H	-Cl	-H	605
389	-H	-H	-Cl	-H	-H	605
390	-H	-H	-H	-H	-F	589
391	-H	-H	-H	-H	-CN	596
392	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	639
393	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	639
394	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	585
395	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	639
396	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	599
397	-H	-H	-F	-H	-H	589
398	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	585
399	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	629

Таблиця 29



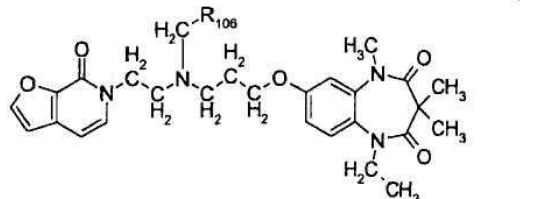
Приклад	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
400	-H	-H	-H	-F	-H	589
401	-H	-H	-H	-CN	-H	596
402	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	601
403	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	617
404	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	629
405	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	649
406	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	629
407	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	647
408	-H	-H	-H	-H	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	664
409	-H	-H	-1-ІМІДАЗОЛІЛ	-H	-H	637
410	-H	-H	-2-ТІЄНІЛ	-H	-H	653
411	-H	-H		-H	-H	638
412	-H	-H		-H	-H	654

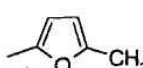

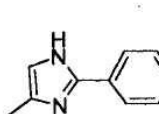
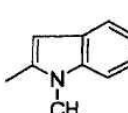
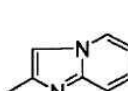
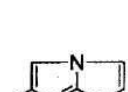
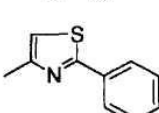
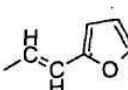
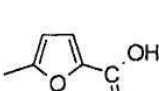
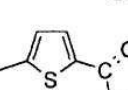
Таблиця 30



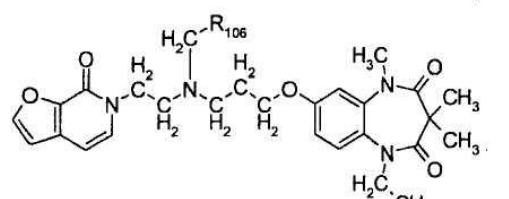
приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
413	-3-ФУРИЛ	561
414	-2-ІМІДАЗОЛІЛ	561
415	-2-ПІРИДИЛ	572
416	-3-ПІРИДИЛ	572
417	-2-ТІЄНІЛ	577
418	-3-ТІЄНІЛ	577
419	-2-БЕНЗОФУРАНІЛ	611
420	-4-ХІНОЛІЛ	622
421	-2- ХІНОЛІЛ	622
422	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	597
423	-2-ТІАЗОЛІЛ	578
424	-4-ІМІДАЗОЛІЛ	561
425	-1-НАФТИЛ	621
426	-2-ФУРИЛ	561
427	-2-НАФТИЛ	621
428	-5-БЕНЗОФУРАНІЛ	611

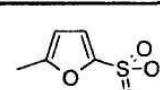
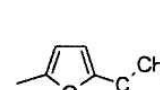
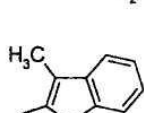

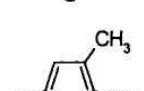
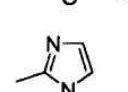
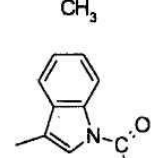
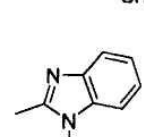
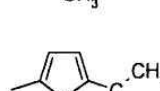
Таблиця 31



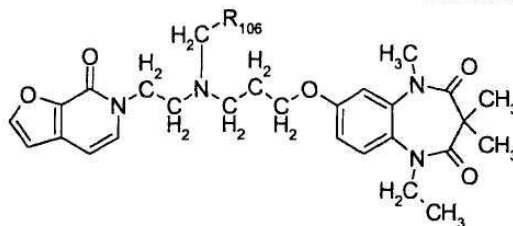
Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
429		575
430		591
431		637
432		624
433		611
434		617
435		654
436		587
437		605
438		621

Таблиця 32



Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
439		641
440		589
441		641
442		611
443		589
444		575
445		652
446		625
447		605

Таблиця 33



Приклад	R ₁₀₆	MS (M+1)
448		575
449		615
450		629
451		627
452		615
453		610
454		655
455		613
456		629

Застосовуючи придатні вихідні матеріали і методики Посилальних прикладів 1-62, синтезують наступні цільові сполуки.

Посилальний приклад 63

5 (1-Оксо-1H-ізохінолін-2-іл)ацетальдегід

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

4,78 (с, 2H), 6,59 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,68-7,73 (м, 1H), 8,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 9,76 (с, 1H).

- Посилальний приклад 64
(2-Оксо-2Н-хінолін-1-іл)ацетальдегід
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
5,15 (с, 2Н), 6,76 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,24-7,29 (м, 1Н), 7,54-7,60 (м, 1Н),
5 7,61 (дд, J=7,7 і 1,5 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 9,70 (с, 1Н).
- Посилальний приклад 65
6-(2,2-Дигідроксіетил)-6Н-тієно[2,3-с]піридин-7-он
¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:
3,98 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 5,11-5,16 (м, 1Н), 6,04 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 6,66 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 7,27 (д,
10 J=5,2 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=5,2 Н, 1Н).
- Посилальний приклад 66
5-(2,2-Дигідроксіетил)-5Н-фуоро[3,2-с]піридин-4-он
¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:
3,88 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,95-5,03 (м, 1Н), 6,08 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 6,69 (дд, J=7,4, 0,8 Гц, 1Н),
15 6,94 (дд, J=2,1 і 0,8 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=2,1 Гц, 1Н).
- Посилальний приклад 67
5-(2,2-Дигідроксіетил)-5Н-тієно[3,2-с]піридин-4-он
¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:
3,90 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 4,99-5,04 (м, 1Н), 6,07 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,41-7,49
20 (м, 2Н), 7,57-7,64 (м, 1Н).
- Посилальний приклад 68
2-Бром-5-(2,2-дигідроксіетил)-5Н-фуоро[3,2-с]піридин-4-он
¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:
3,86 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,95-5,03 (м, 1Н), 6,07 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 6,69 (дд, J=7,4 і 0,8 Гц, 1Н),
25 7,08 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=7,4 Гц, 1Н).
- Посилальний приклад 69
5-(2,2-Дигідроксіетил)-2-метил-5Н-фуоро[3,2-с]піридин-4-он
¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:
2,36 (с, 3Н), 3,86 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,94-4,98 (м, 1Н), 6,04 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 6,52 (с, 1Н), 6,59
30 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=7,4 Н, 1Н).
- Посилальний приклад 70
5-(2,2-Дигідроксіетил)-2-етил-5Н-тієно[3,2-с]піридин-4-он
¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:
1,73 (т, J=7,5 Гц, 3Н), 3,31 (квін, J=7,5 Гц, 2Н), 4,32 (д, J=6,8 Гц, 2Н), 5,40-5,51 (м, 1Н), 6,53
35 (д, J=6,2 Гц, 2Н), 7,22 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,82 (д, J=7,2 Гц, 1 Гц).
- Посилальний приклад 71
(7-Бром-1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)ацетальдегід
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
4,77 (с, 2Н), 6,52 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,76 (дд, J=8,5
40 і 2,1 Гц, 1Н), 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 9,73 (с, 1Н).
- Посилальний приклад 72
(1-Оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1Н-ізохінолін-2-іл)ацетальдегід
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
1,73-1,94 (4Н, м), 2,64-2,81 (2Н, м), 2,81-2,98 (2Н, м), 5,04-5,17 (2Н, м), 6,72-6,84 (1Н, м), 7,08
45 (1Н, д, J=6,5 Гц), 8,31 (1Н, д, J=6,5 Гц).
- Посилальний приклад 73
2-Бутилпіридин-3-карбальдегід
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
0,96 (3Н, т, J=7,4 Гц), 1,41-1,48 (2Н, м), 1,67-1,76 (2Н, м), 3,21 (2Н, т, J=8,0 Гц), 7,31 (1Н, дд,
50 J=7,8 і 4,8 Гц), 8,13 (1Н, дд, J=7,8 і 1,9 Гц), 8,72 (1Н, дд, J=4,8 і 1,9 Гц), 10,36 (1Н, с).
- Посилальний приклад 74
1-(Етоксикарбоніл)циклобутанкарбонова кислота
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
1,27 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 2,00-2,07 (м, 2Н), 2,60 (т, J=8,2 Гц, 4Н), 4,25 (кв, J=7,1 Гц, 1Н).
- Посилальний приклад 75
Етил-1-(2-амінофенілкарбамоіл)циклобутанкарбоксилат
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
1,34 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,97-2,08 (м, 2Н), 2,60-2,68 (м, 2Н), 2,71-2,82 (м, 2Н), 3,80 (ш, 2Н), 4,29
(кв, J=7,1 Гц, 2Н), 6,77-6,83 (м, 2Н), 7,02-7,08 (м, 1Н), 7,95 (ш, 1Н).

Посилальний приклад 76

Спіро[бензо[b][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4(1H, 5H)-діон

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

1,59-1,70 (м, 2H), 3,29-3,44 (м, 4H), 7,07-7,14 (м, 4H), 10,4 (ш, 2H).

5 Посилальний приклад 77

1,5-Диметилспіро[бензо[b][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4(1H, 5H)-діон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,26-1,68 (м, 4H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,44 (с, 6H), 7,23-7,30 (м, 4H).

Посилальний приклад 78

10 1,5-Диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)спіро[бензо[b][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4(1H, 5H)-діон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,26 (с, 6H), 1,60 (с, 6H), 1,62-1,69 (м, 4H), 2,06-2,89 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 2H).

15 Посилальний приклад 79

7-Гідрокси-1,5-диметилспіро[бензо[b][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4(1H, 5H)-діон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,58-1,62 (м, 4H), 2,83-2,88 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 7,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,7 і 2,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,1 Гц, 1H).

20 Приклад 457

Синтез сульфату 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Сірчану кислоту (13 мкл) додають до розчину в етилацетаті (5 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (100 мг, 0,24 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Одержану суміш концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням сульфату 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

30 0,74 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,14-2,18 (м, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,69 (м, 1H), 4,00-4,09 (м, 1H), 4,10-4,14 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 6,94-6,95 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 8,62-8,64 (м, 2H).

Приклад 458

35 Синтез трисфосфату 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

85 % водний розчин фосфорної кислоти (0,34 мл) додають до етанольного розчину (19 мл) 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (1,05 г, 1,84 ммоль) і перемішують при 50 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Нерозчинну речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією, промивають етанолом і сушать з одержанням 1,59 г (вихід: 73 %) трис(фосфату) 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

45 0,75 (3H, с), 1,32 (3H, с), 1,78-1,98 (2H, м), 2,55-2,77 (4H, м), 2,81-2,98 (2H, м), 3,28 (3H, с), 3,29 (3H, с), 3,51 (2H, т, 6,6 Гц), 3,62 (2H, м), 3,68 (с, 2 H), 3,99 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,75 (2H, дд, J=2,6 і 9,0 Гц), 6,82 (2H, д, 2,6 Гц), 7,21-7,38 (5H, м), 7,41-7,51 (1H, м), 8,34 (2H, д, J=5,8 Гц).

Приклад 459

50 Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)ізонікотинаміду

Гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (WSC) (0,16 г, 0,85 ммоль) додають до розчину в ацетонітрилі (6 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (0,3 г, 0,71 ммоль), ізоніотинової кислоти (96 мг, 0,78 ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ) (0,138 г, 0,85 ммоль) і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів. Розчинник концентрують при зниженому тиску. Етилацетат і водний розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної суміші і перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують рідинною хроматографією середнього тиску (силікагель, дихлорметан:метанол=92:8). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску і

кристалізують з етилацетату, діетилового ефіру і н-гексану. Кристали, що випали в осад, збирають фільтрацією і сушать з одержанням 0,21 г (вихід: 56 %) N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)ізонікотинаміду у вигляді білого порошку.

5 Температура плавлення 88,1-92,2 °C.

Приклад 460

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

10 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,89 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,12 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,21 (м, 1H), 6,53-6,70 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 461

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(7-оксо-7H-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

20 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,68-3,74 (м, 3H), 3,90 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,05-4,21 (м, 3H), 6,56 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,60-6,70 (м, 2H), 7,03-7,10 (м, 3H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 462

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

30 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 93,8 °C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,82-1,95 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,76-2,89 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,63-3,78 (м, 1H), 3,87 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,20 (м, 1H), 6,43 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=9,0 і 2,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,05-7,11 (м, 3H), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 463

40 Синтез дигідрохлориду 7-(3-([2-(2-бром-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Аморфна речовина.

45 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,15 (ш, 2H), 2,95-3,40 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 3H), 4,01-4,09 (м, 3H), 4,34 (ш, 4H), 6,81 (ш, 2H), 6,88 (ш, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,74 (ш, 1H), 8,13 (ш, 2H), 8,86 (ш, 2H).

Приклад 464

50 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Аморфна речовина.

55 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,00-2,22 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,11-3,39 (м, 7H), 3,60-3,71 (м, 1H), 4,02-4,07 (м, 3H), 4,30-4,45 (м, 2H), 4,51-4,71 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 6,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,84-6,90 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (ш, 2H), 8,89 (ш, 2H).

Приклад 465

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3Н), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,83-1,96 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,72 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 2,85 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,39 (с, 3Н), 3,68 (с, 2Н), 3,66-3,79 (м, 1Н), 3,89 (т, J=6,1 Гц, 2Н), 4,08-4,23 (м, 3Н), 6,37 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 6,49-6,54 (м, 1Н), 6,63-6,69 (м, 2Н), 7,01 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,08-7,12 (м, 2Н), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,35-8,37 (м, 2Н).

Приклад 466

Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-([2-(2-етил-4-оксо-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,09 (ш, 2Н), 2,87 (квін, J=7,5 Гц, 2Н), 3,10-3,21 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,51-3,69 (м, 3Н), 3,90-4,09 (м, 5Н), 4,30 (ш, 2Н), 6,71-6,88 (м, 3Н), 7,18-7,20 (м, 1Н), 7,36-7,43 (м, 1Н), 7,52 (ш, 1Н), 7,86 (ш, 2Н), 8,69 (ш, 2Н).

Приклад 467

Синтез дигідрохлориду 7-(3-([2-(2,3-диметил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовта аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,05-2,20 (м, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 3,05-3,20 (м, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,61-3,73 (м, 3Н), 3,95-4,05 (м, 3Н), 4,31 (ш, 4Н), 6,63 (ш, 1Н), 6,81-6,88 (м, 2Н), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 8,04 (ш, 2Н), 8,79 (ш, 2Н).

Приклад 468

Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-([2-(2-фуран-3-іл-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

2Н водний розчин карбонату натрію (0,3 мл) і тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0) (37,2 мг, 0,03 ммоль) додають до розчину в диметоксіетані (2 мл) 7-(3-([2-(2-бром-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону (0,20 г, 0,31 ммоль) і фуран-3-боронової кислоти (39,2 мг, 0,035 ммоль) і перемішують в атмосфері аргону при 80 °С протягом 6,5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і очищують хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=100:0→93:7). Продукт, що випав в осад, концентрують при зниженому тиску і одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (10 мл). До розчину додають 4Н розчин НСІ етилацетату (0,5 мл) і концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням 0,10 г (вихід: 51 %) дигідрохлориду 1-етил-7-(3-([2-(2-фуран-3-іл-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,09 (ш, 2Н), 3,21-3,40 (м, 2Н), 3,29 (с, 3Н), 3,51-3,64 (м, 3Н), 3,81-4,01 (м, 5Н), 4,30 (ш, 2Н), 6,78 (ш, 2Н), 6,84 (ш, 1Н), 6,98 (д, J=0,74 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,93 (ш, 2Н), 8,19 (с, 1Н), 8,74 (ш, 2Н).

Приклад 469

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-2-піридин-3-іл-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 468, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовта аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,13 (ш, 2H), 3,10-3,30 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,70-3,85 (м, 1H), 3,92-4,03 (м, 5H), 4,38 (ш, 4H), 6,80-6,87 (м, 3H), 7,35 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,79-7,84 (м, 3H), 8,07 (ш, 2H), 8,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,72 (дд, J=1,3, 5,2 Гц, 1H), 8,82 (ш, 2H), 9,23 (д, J=1,8 Гц, 1H).

5 Приклад 470

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-2-піридин-4-іл-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 468, синтезують цільову

сполуку.

10 Жовтий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,11 (ш, 2H), 3,12-3,30 (м, 2H), 3,29 (с, 3H),

3,55-3,69 (м, 1H), 3,91-4,08 (м, 5H), 4,36 (ш, 4H), 6,77-6,90 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,93 (ш,

3H), 8,30 (ш, 3H), 8,76 (ш, 2H), 8,91 (д, J=5,6 Гц, 2H).

15 Приклад 471

Синтез тригідрохлориду 7-[3-{[2-[2-(3-амінофеніл)-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл]етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси]-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 468, синтезують цільову

сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,10 (ш, 2H), 3,02-3,20 (м, 2H), 3,30 (с, 3H),

3,55-3,70 (м, 1H), 3,95-4,03 (м, 5H), 4,39 (ш, 4H), 6,78-6,88 (м, 3H), 7,15-7,80 (м, 2H), 7,53 (ш, 2H),

7,62-7,81 (м, 3H), 8,06 (ш, 2H), 8,82 (ш, 2H).

25 Приклад 472

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову

сполуку.

30 Білий порошок.

Температура плавлення 125 °С.

Приклад 473

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]хінолін-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують

цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,00-2,28 (2H, м), 2,70-5,31 (15H, м), 6,45-6,59

(1H, м), 6,76-6,80 (1H, м), 6,83-6,87 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,42-7,58 (1H, м), 7,72-7,88 (1H,

м), 7,95-8,19 (3H, м), 8,31 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,43-8,50 (1H, м), 9,03-9,19 (1H, м)

40 Приклад 474

Синтез гідрохлориду 1-етил-7-(3-{[3-гідроксибензил]-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують

цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,12-2,27 (2H, м), 3,20-3,44 (7H, м), 3,45-3,43

(2H, м), 3,63-3,70 (1H, м), 3,99-4,09 (3H, м), 4,35-4,37 (1H, м), 4,43-4,53 (1H, м), 6,68-6,71 (1H, м),

6,84-6,93 (4H, м), 6,99-7,10 (2H, м), 7,20-7,26 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,54-7,58 (1H, м),

8,17 (1H, с), 9,72-9,80 (1H, м).

50 Приклад 475

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]тіазол-2-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують

цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, c), 2,05-2,28 (2H, м), 3,10-3,84 (8H, м), 3,99-4,09 (3H, м), 4,40-4,50 (2H, м), 4,72-4,88 (2H, м), 6,64-6,67 (1H, м), 6,84-6,92 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц) 7,52-7,59 (1H, м), 7,65-7,91 (2H, м), 8,14 (1H, д, J=1,9 Гц).

Приклад 476

- 5 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-2-феніл-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 468, синтезують цільову сполуку.

Аморфна речовина.

- 10 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,72 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,09 (ш, 2H), 3,11-3,30 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,61-3,72 (м, 1H), 3,60-4,04 (м, 5H), 4,38 (ш, 4H), 6,71-6,88 (м, 3H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 3H), 7,74 (ш, 1H), 7,86 (д, J=7,4 Гц, 2H), 8,03 (ш, 2H), 8,81 (ш, 2H).

Приклад 477

- 15 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-[3-{[2-[2-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл]етил]піридин-4-ілметиламіно}-пропокси]-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 468, синтезують цільову сполуку.

- 20 Аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,71 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,00 (ш, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20-3,38 (м, 2H), 3,50-3,70 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,90-4,02 (м, 5H), 4,40 (ш, 4H), 6,82 (ш, 3H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (ш, 2H), 7,66 (ш, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,92 (ш, 2H), 8,68 (ш, 2H).

- 25 Приклад 478

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(піридин-4-ілметилпіридин-2-ілметиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

- 30 Безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-2,08 (м, 2H), 2,66 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,61-3,78 (м, 1H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,03-4,20 (м, 1H), 6,60 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,16-7,26 (м, 4H), 7,64-7,68 (м, 1H), 8,46-8,52 (м, 3H), 8,60 (ш, 1H).

- 35 Приклад 479

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(піридин-4-ілметилпіридин-2-ілметиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

- 40 Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,05 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 2,09 (ш, 2H), 2,75 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 1H), 4,03-4,30 (м, 5H), 4,53 (ш, 2H), 6,81-6,82 (м, 2H), 7,34-7,37 (м, 1H), 7,94 (ш, 1H), 8,15 (ш, 2H), 8,64 (ш, 1H), 8,80-8,87 (м, 3H), 9,01 (ш, 1H).

- 45 Приклад 480

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(піридин-4-ілметилпіридин-3-ілметиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

- 50 Безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-2,04 (м, 2H), 2,71 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,61-3,72 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,99 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,05-4,20 (м, 1H), 6,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57-7,68 (м, 1H), 8,47-8,54 (м, 3H).

- 55

Приклад 481

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(піридин-4-ілметилпіридин-3-ілметиламіно)пропокси]-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,14 (ш, 2H), 2,96 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 1H), 4,03-4,10 (м, 3H), 4,27-4,32 (м, 4H), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (ш, 1H), 7,81 (ш, 1H), 8,07 (ш, 3H), 8,81 (ш, 3H).

Приклад 482

Синтез 7-[3-(біспіридин-4-ілметиламіно)пропокси]-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-2,02 (м, 2H), 2,66 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,62 (с, 4H), 3,61-3,78 (м, 1H), 3,92-3,99 (м, 2H), 4,01-4,20 (м, 1H), 6,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,30 (м, 4H), 8,50-8,53 (м, 4H).

Приклад 483

Синтез тригідрохлориду 7-[3-(біспіридин-4-ілметиламіно)пропокси]-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,01 (ш, 2H), 2,67 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 1H), 4,03-4,10 (м, 7H), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,37 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,10 (ш, 4H), 8,84 (ш, 4H).

Приклад 484

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилфуран-2-ілметил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-2,05 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,67 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,62-3,79 (м, 1H), 4,02 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,07-4,22 (м, 1H), 5,87 (ш, 1H), 6,04 (ш, 1H), 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 8,46-8,50 (м, 2H).

Приклад 485

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилфуран-2-ілметил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовта аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,21-2,30 (м, 5H), 3,05 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,62-3,72 (м, 1H), 4,02-4,11 (м, 3H), 4,23-4,58 (м, 4H), 6,10 (ш, 1H), 6,57 (ш, 1H), 6,87-6,91 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,20 (ш, 2H), 8,90 (ш, 2H).

Приклад 486

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метиламіноетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 44, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,21 (ш, 2H), 2,51 (с, 3H), 3,10 (ш, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,35 (ш, 2H), 3,61-3,72 (м, 1H), 4,00-4,12 (м, 5H), 4,55 (ш, 2H), 6,90 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (ш, 2H), 8,95 (ш, 2H), 9,50 (ш, 2H).

Приклад 487

Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду

Діетилфосфороціанідат (0,15 г, 1,0 ммоль) додають до розчину в ТГФ (5 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метиламіноетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону (0,39 г, 0,83 ммоль), бензойної кислоти (0,14 г, 1,1 ммоль) і триетиламіну (0,15 мл, 1,1 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищають хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат:метанол=100:0→80:20). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску з одержанням 0,41 г (вихід: 86 %) N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,86-1,98 (м, 2H), 2,72 (ш, 4H), 2,93 (ш, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,40-3,69 (м, 5H), 3,98 (ш, 2H), 4,13-4,23 (м, 1H), 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17-7,27 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 5H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Приклад 488

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 2,38 (ш, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,32 (ш, 5H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,97 (ш, 2H), 4,01-4,10 (м, 1H), 4,15 (ш, 2H), 4,87 (ш, 2H), 6,90-6,95 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 6H), 8,50 (ш, 2H), 9,05 (ш, 2H).

Приклад 489

Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-3-метокси-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,92 (ш, 2H), 2,71 (ш, 4H), 2,93 (ш, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,40-3,80 (м, 5H), 3,79 (с, 3H), 3,99 (ш, 2H), 4,08-4,25 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 6,85-6,94 (м, 3H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,12-7,30 (м, 3H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Приклад 490

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-3-метокси-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (ш, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33 (ш, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,30 (ш, 7H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,01-4,15 (м, 5H), 4,71 (ш, 2H), 6,91 (ш, 2H), 7,02 (ш, 3H), 7,32-7,41 (м, 2H), 8,17 (ш, 2H), 8,89 (ш, 2H).

Приклад 491

Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-4-метокси-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,84-1,97 (м, 2H), 2,60-2,78 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,50-3,75 (м, 5H), 3,82 (с, 3H), 4,00 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,08-4,21 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 6,85-6,88 (м, 2H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 7,32-7,33 (м, 2H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Приклад 492

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-4-метокси-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (ш, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,66 (ш, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (ш, 3H), 4,10 (ш, 3H), 4,64 (ш, 2H), 6,87-6,97 (м, 4H), 7,38-7,45 (м, 3H), 8,12 (ш, 2H), 8,95 (ш, 2H).

Приклад 493

5 Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-фтор-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

10 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,95-2,04 (м, 2H), 2,43-2,59 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,62-3,79 (м, 5H), 4,02-4,21 (м, 3H), 6,61-6,79 (м, 3H), 7,00-7,39 (м, 6H), 8,46-8,49 (м, 2H).

Приклад 494

15 Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-фтор-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

20 0,75 (ш, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H), 2,88 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,68 (ш, 3H), 4,12 (ш, 5H), 4,72 (ш, 2H), 6,89-6,93 (м, 2H), 7,29 (ш, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,51 (ш, 2H), 8,29 (ш, 2H), 8,96 (ш, 2H).

Приклад 495

25 Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2,N-диметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

30 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,95-2,04 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,43-2,59 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,72-2,81 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,62-3,79 (м, 5H), 4,02-4,27 (м, 3H), 6,60-6,79 (м, 2H), 7,00-7,35 (м, 7H), 8,46-8,52 (м, 2H).

Приклад 496

35 Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2,N-диметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

40 0,75 (с, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,33 (ш, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,60 3,75 (м, 3H), 4,04-4,08 (м, 3H), 4,13 (ш, 2H), 4,71 (ш, 2H), 6,87-6,93 (м, 2H), 7,15-7,31 (м, 4H), 7,40-7,42 (м, 1H), 8,23 (ш, 2H), 8,92 (ш, 2H).

Приклад 497

45 Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-4,N-диметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

45 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,84-1,98 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,60-2,78 (м, 4H), 2,93 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,53-3,78 (м, 5H), 4,00 (ш, 2H), 4,07-4,22 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,10-7,17 (м, 3H), 7,20-7,27 (м, 4H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Приклад 498

50 Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-4,N-диметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

55 0,74 (с, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 5H), 2,95 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,60-3,75 (м, 3H), 3,80-4,15 (м, 5H), 4,68 (ш, 2H), 6,91 (ш, 2H), 7,23 (ш, 2H), 7,40-7,42 (м, 3H), 8,23 (ш, 2H), 8,91 (ш, 2H).

Приклад 499

Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-(2-метоксифеніл)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,84-1,99 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,41-3,53 (м, 2H), 3,65 (ш, 2H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,93-4,00 (м, 2H), 4,06-4,21 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 6,63-6,73 (м, 2H), 6,80-6,97 (м, 4H), 7,10-7,24 (м, 3H), 8,47-8,49 (м, 2H).

Приклад 500

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-(2-метоксифеніл)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,25 (ш, 2H), 3,04 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,75 (ш, 1H), 3,94-4,08 (м, 5H), 4,67 (ш, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,79-6,99 (м, 6H), 3,78 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,05 (ш, 2H), 8,83 (ш, 2H).

Приклад 501

Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-(3-метоксифеніл)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,82-1,93 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,41-3,54 (м, 2H), 3,59-3,70 (м, 5H), 3,76 (с, 3H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,06-4,21 (м, 1H), 6,65-6,81 (м, 5H), 7,13-7,25 (м, 4H), 8,44-8,50 (м, 2H).

Приклад 502

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-(3-метоксифеніл)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,24 (ш, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 6H), 4,01-4,08 (м, 5H), 4,62 (ш, 4H), 6,78-6,91 (м, 5H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,22 (ш, 2H), 8,90 (ш, 2H).

Приклад 503

Синтез N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-(4-метоксифеніл)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,82-1,93 (м, 2H), 2,57-2,73 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,60-3,75 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,06-4,21 (м, 1H), 6,65 (ш, 1H), 6,73 (дд, J=8,9 і 2,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05-7,21 (м, 5H), 8,44-8,50 (м, 2H).

Приклад 504

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-2-(4-метоксифеніл)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,27 (ш, 2H), 3,04 (с, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 6H), 4,01-4,08 (м, 5H), 4,62 (ш, 4H), 6,78 6,89 (м, 4H), 7,12 7,14 (м, 2H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96 (ш, 2H), 8,81 (ш, 2H).

Приклад 505

Синтез 2-бензо[1,3]діоксол-5-іл-N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,82-1,93 (м, 2Н), 2,57-2,73 (м, 4Н), 2,92 (с, 3Н), 3,37 (с, 3Н), 3,41-3,50 (м, 2Н), 3,57 (с, 2Н), 3,59-3,73 (м, 3Н), 3,98 (т, J=6,1 Гц, 2Н), 4,07-4,20 (м, 1Н), 5,89 (с, 2Н), 6,64-6,77 (м, 5Н), 7,07-7,25 (м, 3Н), 8,44-8,49 (м, 2Н).

Приклад 506

Синтез дигідрохлориду 2-бензо[1,3]діоксол-5-іл-N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,25 (ш, 2Н), 3,03 (с, 3Н), 3,23 (ш, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,63-3,71 (м, 3Н), 4,01-4,08 (м, 5Н), 4,58 (ш, 2Н), 4,69 (ш, 2Н), 5,97 (с, 2Н), 6,67-6,69 (м, 1Н), 6,80-6,83 (м, 2Н), 6,89-6,91 (м, 2Н), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,14 (ш, 2Н), 8,87 (ш, 2Н).

Приклад 507

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((3-метилпіридин-4-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,02 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,90-2,01 (2Н, м), 2,35-2,45 (3Н, м), 2,61-3,95 (8Н, м), 3,96-4,32 (7Н, м), 6,49-6,61 (1Н, м), 6,81-6,89 (3Н, м), 7,39 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,41-7,51 (1Н, м), 7,52-8,02 (1Н, м), 8,11 (1Н, с), 8,41-8,49 (1Н, м), 8,65 (1Н, с).

Приклад 508

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((2-метилпіридин-4-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,82-2,11 (2Н, м), 2,61-3,81 (8Н, м), 3,89-4,41 (10Н, м), 6,54-6,59 (1Н, м), 6,78-6,91 (3Н, м), 7,39 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,48-7,53 (1Н, м), 7,52-7,99 (2Н, м), 8,12 (1Н, с), 8,52-8,68 (1Н, м).

Приклад 509

Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-((3-фторпіридин-4-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,99-2,27 (2Н, м), 3,31 (3Н, с), 3,33-3,81 (5Н, м), 3,96-4,20 (3Н, м), 4,25-4,45 (4Н, м), 6,60-6,64 (1Н, м), 6,80-6,92 (3Н, м), 7,39 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,52-7,56 (1Н, м), 7,57-8,12 (1Н, м), 8,14 (1Н, с), 8,15-8,57 (1Н, м), 8,60-8,66 (1Н, м).

Приклад 510

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,90-2,17 (2Н, м), 2,52-3,00 (4Н, м), 3,25-3,94 (9Н, м), 4,01-4,35 (5Н, м), 6,52-6,60 (1Н, м), 6,82-6,91 (3Н, м), 6,93-7,38 (1Н, м), 7,40 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,47-7,94 (2Н, м), 8,12 (1Н, с), 8,60-8,68 (1Н, м).

Приклад 511

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 137-138 °С.

Приклад 512

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-(2-піролідін-1-ілпіридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,91-2,03 (5Н, м), 3,27-3,76 (13Н, м), 3,99-4,61 (7Н, м), 6,58-6,62 (1Н, м), 6,91-7,24 (4Н, м), 7,40 (1Н, д, J=9,1 Гц), 7,43-8,09 (3Н, м), 8,13 (1Н, с).

Приклад 513

Синтез фосфату 2-({3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}-[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно)метил)бензонітрилу

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 458, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,02 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,78-1,90 (2Н, м), 2,65 (2Н, т, J=6,5 Гц), 2,77 (2Н, т, J=5,7 Гц), 3,30 (3Н, с), 3,34-4,13 (8Н, м), 6,46 (1Н, д, J=6,7 Гц), 6,74 (1Н, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 6,81 (1Н, д, J=2,7 Гц), 6,85 (1Н, д, J=2,0 Гц), 7,21-7,32 (3Н, м), 7,35-7,40 (2Н, м), 7,63 (1Н, м), 8,07 (1Н, д, J=2,0 Гц).

Приклад 514

Синтез гідрохлориду 7-(3-{(3,5-дигідроксибензил)-[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,00 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,20-2,35 (2Н, м), 3,08-3,62 (7Н, м), 3,63-3,72 (1Н, м), 3,99-4,17 (3Н, м), 4,18-4,28 (1Н, м), 4,30-4,72 (3Н, м), 6,34 (1Н, с), 6,45 (2Н, с), 6,70 (1Н, д, J=7,0 Гц), 6,86-6,96 (3Н, м), 7,39 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,56 (1Н, д, J=7,1 Гц), 8,16 (1Н, с), 9,47 (2Н, шс).

Приклад 515

Синтез гідрохлориду 1-етил-7-(3-{(5-фторпіридин-3-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,00 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,17-2,32 (2Н, м), 3,22-3,73 (8Н, м), 3,99-4,10 (3Н, м), 4,44-4,66 (4Н, м), 6,68 (1Н, д, J=7,0 Гц), 6,85-6,93 (3Н, м), 7,41 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,58 (1Н, д, J=7,0 Гц), 8,05-8,21 (2Н, м), 8,64-8,71 (2Н, м).

Приклад 516

Синтез 1-етил-7-(2-гідрокси-3-{[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна тверда речовина.

Температура плавлення 67-74 °С.

Приклад 517

Синтез 1-етил-7-(2-гідрокси-3-[[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно]пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна тверда речовина.

¹Н-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3Н, с), 1,03 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,54-3,08 (3Н, м), 3,23-3,30 (3Н, м), 3,49-3,92 (6Н, м), 3,92-4,27 (3Н, м), 4,84-4,99 (1Н, м), 6,45-6,56 (1Н, м), 6,56-6,79 (2Н, м), 6,88-7,06 (1Н, м), 7,22-7,38 (1Н, м), 7,38-7,73 (5Н, м), 8,16 (1Н, д, J=8,1 Гц), 8,23-8,35 (1Н, м), 8,42 (1Н, с).

Приклад 518

Синтез N-(2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-3-фтор-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 2,02 (ш, 2Н), 2,73 (ш, 4Н), 2,92 (с, 3Н), 3,36 (с, 3Н), 3,41-3,73 (м, 5Н), 3,99 (ш, 2Н), 4,07-4,20 (м, 1Н), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1Н), 7,03-7,40 (м, 7Н), 8,48-8,51 (м, 2Н).

Приклад 519

Синтез дигідрохлориду N-(2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-3-фтор-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,33 (ш, 2Н), 2,93 (с, 3Н), 3,30 (ш, 5Н), 3,61-3,71 (м, 3Н), 4,01-4,11 (м, 5Н), 4,66 (ш, 2Н), 6,88-6,91 (м, 2Н), 7,28-7,33 (м, 2Н), 7,39-7,40 (м, 2Н), 7,46-7,52 (м, 1Н), 8,14 (ш, 2Н), 8,91 (ш, 2Н).

Приклад 520

Синтез N-(2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-4-фтор-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,95 (ш, 2Н), 2,73 (ш, 4Н), 2,94 (с, 3Н), 3,37 (с, 3Н), 3,42-3,77 (м, 5Н), 3,98 (ш, 2Н), 4,07-4,20 (м, 1Н), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1Н), 7,05 (т, J=8,6 Гц, 2Н), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,26 (ш, 2Н), 7,32-7,38 (м, 2Н), 8,48-8,51 (м, 2Н).

Приклад 521

Синтез дигідрохлориду N-(2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-4-фтор-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,27 (ш, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 3,30 (ш, 5Н), 3,61-3,91 (м, 5Н), 4,03-4,10 (м, 3Н), 4,62 (ш, 2Н), 6,86-6,90 (м, 2Н), 7,24-7,26 (м, 2Н), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,56 (ш, 2Н), 8,00 (ш, 2Н), 8,82 (ш, 2Н).

Приклад 522

Синтез N-(2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-3,N-диметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,97 (ш, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 2,78 (ш, 4Н), 2,94 (с, 3Н), 3,36 (с, 3Н), 3,43-3,81 (м, 5Н), 4,04 (ш, 2Н), 4,07-4,20 (м, 1Н), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,73 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1Н), 7,09-7,26 (м, 5Н), 7,32 (ш, 2Н), 8,48-8,51 (м, 2Н).

Приклад 523

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-3,N-диметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,32 (ш, 5Н), 2,94 (с, 3Н), 3,30 (ш, 5Н), 3,61-3,91 (м, 5Н), 4,02-4,11 (м, 3Н), 4,62 (ш, 2Н), 6,89-6,90 (м, 2Н), 7,20-7,31 (м, 4Н), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,05 (ш, 2Н), 8,83 (ш, 2Н).

Приклад 524

Синтез 2-диметиламіно-N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,99 (ш, 2Н), 2,76 (с, 6Н), 2,74-2,89 (м, 4Н), 3,06 (с, 3Н), 3,36 (с, 3Н), 3,53-3,83 (м, 5Н), 3,95-4,21 (м, 3Н), 6,67-6,75 (м, 2Н), 6,85-6,97 (м, 2Н), 7,10-7,24 (м, 3Н), 7,40-7,42 (м, 2Н), 8,53-8,55 (м, 2Н).

Приклад 525

Синтез тригідрохлориду 2-диметиламіно-N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,32 (ш, 2Н), 2,84 (с, 6Н), 2,94 (с, 3Н), 3,01 (ш, 7Н), 3,64-3,70 (м, 1Н), 3,93 (ш, 2Н), 4,03-4,14 (м, 3Н), 4,69 (ш, 2Н), 6,85-6,93 (м, 2Н), 7,12 (ш, 1Н), 7,23 (ш, 2Н), 7,39-7,42 (м, 2Н), 8,22 (ш, 2Н), 8,92 (ш, 2Н).

Приклад 526

Синтез тригідрохлориду 3-диметиламіно-N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,34 (ш, 2Н), 2,96 (с, 3Н), 3,05 (с, 6Н), 3,31 (с, 3Н), 3,43 (ш, 2Н), 3,58-3,69 (м, 1Н), 3,94 (ш, 2Н), 4,01-4,10 (м, 1Н), 4,13 (ш, 2Н), 4,68 (ш, 2Н), 4,81 (ш, 2Н), 6,88-6,93 (м, 2Н), 7,18 (ш, 1Н), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,47 (ш, 3Н), 8,47 (ш, 2Н), 9,03 (ш, 2Н).

Приклад 527

Синтез тригідрохлориду 4-диметиламіно-N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,31 (ш, 2Н), 3,00 (ш, 9Н), 3,22-3,48 (м, 4Н), 3,31 (с, 3Н), 3,61-3,70 (м, 1Н), 3,89 (ш, 2Н), 3,99-4,14 (м, 3Н), 4,80 (ш, 2Н), 6,87-6,93 (м, 2Н), 7,12 (ш, 2Н), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,48 (ш, 2Н), 8,46 (ш, 2Н), 9,03 (ш, 2Н).

Приклад 528

Синтез фуран-2-карбонової кислоти (2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3Н), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,54 (с, 3Н), 1,88-1,96 (м, 2Н), 2,65-2,80 (м, 4Н), 3,14 (с, 3Н), 3,39 (с, 3Н), 3,61-3,75 (м, 5Н), 4,01 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 4,04-4,22 (м, 1Н), 6,45-6,48 (м, 1Н), 6,67-

6,69 (м, 1H), 6,73 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,60 (ш, 1H), 8,49-8,50 (м, 2H).

Приклад 529

- 5 Синтез дигідрохлориду фуран-2-карбонової кислоти (2-{{3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

- 10 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29 (ш, 2H), 3,10-3,40 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,59-3,70 (м, 1H), 3,80-4,11 (м, 7H), 4,70 (ш, 2H), 6,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,7, 9,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,96 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,86 (ш, 1H), 8,38 (ш, 2H), 8,94 (ш, 2H).

Приклад 530

- 15 Синтез тіофен-2-карбонової кислоти (2-{{3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 20 0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,86-1,96 (м, 2H), 2,63-2,80 (м, 4H), 3,14 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,62-3,77 (м, 5H), 4,01 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,03-4,20 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,59-7,61 (м, 1H), 8,48-8,50 (м, 2H).

Приклад 531

- 25 Синтез дигідрохлориду тіофен-2-карбонової кислоти (2-{{3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

- 30 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26 (ш, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,64-3,70 (м, 3H), 3,80-3,93 (м, 2H), 4,02-4,08 (м, 3H), 4,59 (ш, 2H), 6,85-6,89 (м, 2H), 7,14 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (ш, 1H), 7,79 (ш, 1H), 7,95 (ш, 2H), 8,80 (ш, 2H).

Приклад 532

- 35 Синтез фуран-3-карбонової кислоти (2-{{3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 40 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,87-1,98 (м, 2H), 2,63-2,80 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,53-3,70 (м, 5H), 3,99 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,01-4,21 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,39 (ш, 1H), 7,66 (ш, 1H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Приклад 533

- 45 Синтез дигідрохлориду фуран-3-карбонової кислоти (2-{{3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

- 50 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26 (ш, 2H), 3,14 (ш, 3H), 3,31 (с, 5H), 3,62-3,70 (м, 3H), 3,87 (ш, 2H), 4,03-4,09 (м, 3H), 4,61 (ш, 2H), 6,74 (ш, 1H), 6,85-6,90 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,09 (ш, 2H), 8,14 (ш, 1H), 8,85 (ш, 2H).

Приклад 534

- 55 Синтез тіофен-3-карбонової кислоти (2-{{3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл}піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,88-1,97 (м, 2H), 2,62-2,78 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,51-3,73 (м, 5H), 3,99 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,01-4,21 (м, 1H), 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,13-7,26 (м, 4H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,43-7,44 (м, 1H), 8,48-8,50 (м, 2H).

5 Приклад 535

Синтез дигідрохлориду тіофен-3-карбонової кислоти (2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

10 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,28 (ш, 2H), 3,06 (ш, 5H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 3H), 3,87 (ш, 2H), 4,03-4,09 (м, 3H), 4,61 (ш, 2H), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,28 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58-7,60 (м, 1H), 7,91 (ш, 1H), 8,06 (ш, 2H), 8,84 (ш, 2H).

15 Приклад 536

Синтез циклогексанкарбонової кислоти (2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

20 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,83 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,50-1,81 (м, 10H), 1,88-2,00 (м, 2H), 2,39 (ш, 1H), 2,60-2,78 (м, 4H), 2,93 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,43 (ш, 2H), 3,61-3,74 (м, 3H), 3,91-4,21 (м, 3H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=2,8 і 9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 8,48 (ш, 2H).

25 Приклад 537

Синтез дигідрохлориду циклогексанкарбонової кислоти (2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

30 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,08-1,28 (м, 6H), 1,32 (с, 3H), 1,66 (ш, 4H), 2,26 (ш, 2H), 2,55 (ш, 1H), 3,03 (с, 3H), 3,21 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,64-3,71 (м, 3H), 4,02-4,10 (м, 5H), 4,59 (ш, 2H), 6,87-6,92 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,09 (ш, 2H), 8,86 (ш, 2H).

35 Приклад 538

Синтез бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти (2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

40 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,88-1,94 (м, 2H), 2,62-2,75 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,51 (ш, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,61-3,77 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,95-4,20 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,72-6,79 (м, 2H), 6,83-6,88 (м, 2H), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 8,47-8,50 (м, 2H).

45 Приклад 539

Синтез дигідрохлориду бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти (2-[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

50 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,31 (ш, 5H), 3,62-3,71 (м, 3H), 4,02-4,09 (м, 5H), 4,71 (ш, 2H), 6,06 (с, 2H), 6,86-7,06 (м, 5H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,29 (ш, 2H), 8,94 (ш, 2H).

55 Приклад 540

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-[[2-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон

60 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Ясно-коричнева аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26 (ш, 2H), 3,24 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,64-3,73 (м, 1H), 4,01-4,09 (м, 5H), 4,37 (ш, 2H), 4,70 (ш, 2H), 6,28 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,78 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,34 (ш, 2H), 8,98 (ш, 2H).

Приклад 541

Синтез дигідрохлориду N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-2-метокси-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову

сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33 (ш, 2H), 2,79 (с, 3H), 3,21-3,44 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,53-3,64 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,90-4,15 (м, 7H), 4,76 (ш, 2H), 6,84-7,14 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 8,36 (ш, 2H), 8,99 (ш, 2H).

Приклад 542

Синтез дигідрохлориду N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метил-2-трифторметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,36 (ш, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,30-3,43 (м, 5H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,85 (ш, 2H), 4,00-4,19 (м, 5H), 4,81 (ш, 2H), 6,84-6,95 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,76 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,44 (ш, 2H), 9,01 (ш, 2H).

Приклад 543

Синтез дигідрохлориду N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метил-3-трифторметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовта аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,36 (ш, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,25-3,33 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,37-3,45 (м, 2H), 3,61-3,73 (м, 1H), 3,97 (ш, 2H), 4,00-4,13 (м, 1H), 4,13 (ш, 2H), 4,82 (ш, 2H), 6,89-6,94 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,82-7,86 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,47 (ш, 2H), 9,02 (ш, 2H).

Приклад 544

Синтез дигідрохлориду 2-ціано-N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31 (ш, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,16-3,45 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,50-3,75 (м, 3H), 3,90-4,15 (м, 5H), 4,71 (ш, 2H), 6,82-6,94 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,74 (ш, 1H), 7,78-7,80 (м, 1H), 7,95 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,29 (ш, 2H), 8,94 (ш, 2H).

Приклад 545

Синтез дигідрохлориду 4-ціано-N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31 (ш, 2H), 2,91 (с, 3H), 3,21-3,40 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,50-3,75 (м, 1H), 3,93 (ш, 2H), 4,00-4,13 (м, 3H), 4,69 (ш, 2H), 6,87-6,92 (м, 2H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,92 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,28 (ш, 2H), 8,94 (ш, 2H).

Приклад 546

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метил-2-тіофен-2-ілацетаміду

5 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

10 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26 (ш, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,22 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,45-3,63 (м, 3H), 3,67-3,86 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,98-4,10 (м, 3H), 4,62 (ш, 2H), 6,87-6,97 (м, 4H), 7,36-7,39 (м, 2H), 8,20 (ш, 2H), 8,90 (ш, 2H).

Приклад 547

Синтез дигідрохлориду N-(2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)-N-метил-2-тіофен-3-ілацетаміду

15 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

20 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25 (ш, 2H), 3,05 (с, 3H), 3,22 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,49-3,80 (м, 7H), 3,95-4,10 (м, 3H), 4,62 (ш, 2H), 6,86-6,92 (м, 2H), 6,99-7,01 (м, 1H), 7,25 (ш, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,44-7,46 (м, 1H), 8,21 (ш, 2H), 8,91 (ш, 2H).

Приклад 548

Синтез тригідрохлориду тіазол-4-карбонової кислоти (2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)метиламіду

25 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

30 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31 (ш, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,23-3,40 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,80 (м, 3H), 3,95-4,11 (м, 5H), 4,66 (ш, 2H), 6,89-6,92 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,23-8,32 (м, 3H), 8,96 (ш, 2H), 9,15-9,17 (м, 1H).

Приклад 549

Синтез трихлориду ізоксазол-5-карбонової кислоти (2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)метиламіду

35 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

40 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29 (ш, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,25 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,55-3,77 (м, 3H), 3,81-4,10 (м, 5H), 4,69 (ш, 2H), 6,87-6,93 (м, 2H), 7,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,30 (ш, 2H), 8,75-8,76 (м, 1H), 8,95 (ш, 2H).

Приклад 550

Синтез тригідрохлориду 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (2-([3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно)етил)метиламіду

45 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

50 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,27 (ш, 2H), 2,46 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 3,21-3,47 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,50-3,95 (м, 5H), 4,00-4,13 (м, 3H), 4,67 (ш, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,87-6,93 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,24 (ш, 2H), 8,93 (ш, 2H).

Приклад 551

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4H-фурос[3,2-c]піридин-5-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

60 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 118-119 °C.

Приклад 552

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4Н-фуро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно)пропокс)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,20-2,43 (2Н, м), 3,08-3,40 (5Н, м), 3,43-4,68 (10Н, м), 6,82-6,94 (4Н, м), 7,41 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,70-7,75 (2Н, м), 7,92 (1Н, д, J=1,9 Гц), 8,36-8,48 (1Н, м), 8,74-8,80 (1Н, м), 8,94-9,02 (1Н, м).

Приклад 553

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно)пропокс)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3Н, с), 1,16 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3Н, с), 1,88-1,93 (2Н, м), 2,41 (3Н, с), 2,70 (2Н, т, J=6,8 Гц), 2,86 (2Н, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3Н, с), 3,68-3,75 (3Н, м), 3,86 (2Н, т, J=6,1 Гц), 4,07 (2Н, т, J=6,1 Гц), 4,14-4,21 (1Н, м), 6,36 (1Н, д, J=7,3 Гц), 6,52 (1Н, с), 6,62 (1Н, с), 6,67 (1Н, дд, J=9,0, 2,8 Гц), 7,00 (1Н, д, J=7,4 Гц), 7,07 (1Н, дд, J=7,7, 4,9 Гц), 7,17 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,50 (1Н, д, J=7,8 Гц), 8,42 (1Н, д, J=4,8 Гц), 8,48 (1Н, с).

Приклад 554

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-оксо-2Н-хінолін-1-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно)пропокс)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,74 (3Н, с), 1,00 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,18-2,39 (2Н, м), 3,04-3,79 (7Н, м), 3,99-4,28 (3Н, м), 4,42-4,94 (5Н, м), 6,66 (1Н, д, J=9,5 Гц), 6,78-6,97 (2Н, м), 7,32 (1Н, т, J=7,4 Гц), 7,40 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,63 (1Н, т, J=7,2 Гц), 7,70-7,84 (3Н, м), 8,00 (1Н, д, J=9,5 Гц), 8,39-8,52 (1Н, м), 8,73-8,82 (1Н, м), 8,99 (1Н, с).

Приклад 555

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-оксо-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно)пропокс)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,00 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,15-2,40 (2Н, м), 2,57 (2Н, т, J=8,2 Гц), 2,89 (2Н, т, J=7,7 Гц), 3,08-3,96 (8Н, м), 3,99-4,22 (3Н, м), 4,29-4,51 (2Н, м), 4,51-4,80 (2Н, м), 6,86-6,94 (2Н, м), 7,00-7,06 (1Н, м), 7,20-7,32 (3Н, м), 7,41 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,72-7,85 (1Н, м), 8,46-8,60 (1Н, м), 8,79-8,84 (1Н, м), 9,04 (1Н, с).

Приклад 556

Синтез 7-(3-([2-(7-бром-1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокс)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовтий порошок.

Температура плавлення 146-147 °C.

Приклад 557

Синтез 1-етил-7-(3-([2-(гідроксипіридин-4-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно)пропокс)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 160,5-161,5 °C.

Приклад 558

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метилпіридин-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропоксид}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,31 (3H, c), 1,68-2,48 (2H, м), 2,64 (3H, c), 2,70-4,25 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,43 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,66 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,05 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,23-4,99 (2H, шс), 6,80-7,00 (2H, м), 7,40 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48-8,23 (3H, м), 8,32 (1H, шс), 8,50-9,00 (1H, м), 8,74 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,80 (1H, c), 12,00 (1H, шс).

Приклад 559

Синтез дигідрохлориду N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метил-4-трифторметилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,30 (ш, 2H), 2,91 (с, 3H), 3,11-3,30 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,59-3,69 (м, 3H), 4,02 (ш, 2H), 4,01-4,15 (м, 3H), 4,63 (ш, 2H), 6,82-6,90 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55-8,02 (м, 6H), 8,81 (ш, 2H).

Приклад 560

Синтез дигідрохлориду 3-ціано-N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метилбензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,15-3,28 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,55-3,70 (м, 3H), 3,87 (ш, 2H), 4,00-4,12 (м, 3H), 4,58 (ш, 2H), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,73-8,14 (м, 5H), 8,84 (ш, 2H).

Приклад 561

Синтез тригідрохлориду 1H-індазол-3-карбонової кислоти (2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H), 3,06 (ш, 3H), 3,28 (ш, 3H), 3,43 (ш, 2H), 3,61-3,69 (м, 3H), 4,01-4,11 (м, 5H), 4,67 (ш, 2H), 6,84-6,89 (м, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H), 8,04 (ш, 3H), 8,83 (ш, 2H), 13,7 (ш, 1H).

Приклад 562

Синтез дигідрохлориду 1H-пірол-3-карбонової кислоти (2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)метиламіду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26 (ш, 2H), 3,10-3,25 (м, 5H), 3,31 (с, 3H), 3,57-3,69 (м, 3H), 3,87 (ш, 2H), 4,02-4,08 (м, 3H), 4,60 (ш, 2H), 6,15 (с, 1H), 6,63 (ш, 1H), 6,83-6,94 (м, 3H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,99 (ш, 2H), 8,81 (ш, 2H).

Приклад 563

Синтез тригідрохлориду N-(2-{[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]піридин-4-ілметиламіно}етил)-N-метилнікотинаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 487, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33 (ш, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,43 (ш, 2H), 3,53-3,70 (м, 3H), 3,93-4,20 (м, 5H), 4,84 (ш, 2H), 6,87-6,92 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,78 (ш, 1H), 8,28 (ш, 3H), 8,80 (ш, 1H), 8,94 (ш, 3H).

5 Приклад 564

Синтез 1-етил-7-(3-{(2-гідроксипіридин-4-ілметил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

10 Білий порошок.

Температурі плавлення 155-156 °C.

Приклад 565

Синтез дигідрохлориду 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

15 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Безбарвна тверда речовина.

Температура плавлення 149-153 °C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

20 0,76 (3H, с), 1,32 (3H, с), 1,73-2,42 (2H, м), 3,30 (3H, с), 3,32 (3H, с), 2,80-3,50 (4H, м), 3,83-4,81 (6H, м), 6,65-6,90 (3H, м), 6,94 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,35 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,71 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,95-8,35 (2H, м), 8,60-9,03 (2H, м).

Приклад 566

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піримідин-5-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

25 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 154 °C.

30 Приклад 567

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

35 Білий порошок.

Температура плавлення 128-129 °C.

Приклад 568

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

40 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Порошок кольору слонової кістки.

Температура плавлення 114 °C.

Приклад 569

45 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(3-метилпіридин-4-ілметил)аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

50 Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

55 0,75 (3H, с), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,78-2,08 (2H, м), 2,27-2,46 (5H, м), 2,60-3,07 (3H, м), 3,31 (3H, с), 3,62-3,77 (2H, м), 3,79-5,39 (8H, м), 6,39-6,58 (1H, м), 6,58-6,74 (1H, м), 6,80-6,90 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,45-7,59 (1H, м), 7,61-7,95 (1H, м), 8,30-8,61 (1H, м), 8,64-8,81 (1H, м)

Приклад 570

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,33 (3Н, с), 2,03-2,38 (2Н, м), 2,39 (3Н, с), 2,55-2,78 (3Н, м), 3,00-3,54 (5Н, м), 3,62-3,71 (1Н, м), 3,89-4,18 (5Н, м), 4,26-4,64 (4Н, м), 6,55 (1Н, с), 6,67-6,76 (1Н, м), 6,77-6,93 (2Н, м), 7,39 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,58-7,64 (1Н, м), 7,79-8,25 (2Н, м), 8,60-8,78 (1Н, м).

Приклад 571

Синтез дигідрохлориду 7-(3-{(5-хлорпіридин-2-ілметил)-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,20-2,32 (2Н, м), 2,40 (3Н, с), 3,31 (3Н, с), 3,37-3,46 (2Н, м), 3,49-3,58 (2Н, м), 3,60-3,71 (1Н, м), 3,99-4,69 (7Н, м), 6,56 (1Н, с), 6,78 (1Н, д, J=7,4 Гц), 6,86-6,90 (2Н, м), 7,38-7,43 (1Н, м), 7,64 (1Н, д, J=7,3 Гц), 7,68-7,73 (1Н, м), 8,04-8,09 (1Н, м), 8,54 (1Н, с).

Приклад 572

Синтез 1-етил-7-(3-{(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 114-116 °С.

Приклад 573

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(4-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 147-148 °С.

Приклад 574

Синтез 1-етил-7-(3-{(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 111-113 °С.

Приклад 575

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 111-114 °С.

Приклад 576

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-2-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Біла тверда речовина.

Температура плавлення 94,6-95,4 °С.

Приклад 577

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)хінолін-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 139-143 °C.

Приклад 578

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(4-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 123-124 °C.

Приклад 579

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,64 (3H, c), 0,96 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,29 (3H, c), 2,21 (2H, квін, J=2,8 Гц), 3,25 (3H, c), 3,27-3,35 (2H, м), 3,55 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,57-3,69 (3H, м), 3,71 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,02 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,12 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,38-4,53 (2H, м), 6,75 (1H, c), 6,81-6,93 (3H, м), 7,33 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50 (1H, д, 7,5 Гц), 7,58-7,65 (1H, м), 7,77-7,90 (1H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,57 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,61 (1H, c).

Приклад 580

Синтез гідрохлориду 1-етил-7-{3-[(4-метоксибензил)-[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 116,3-120 °C (розкл.).

Приклад 581

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(6-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 120-122 °C.

Приклад 582

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(6-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 136-138 °C.

Приклад 583

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(6-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, c), 1,86-1,95 (2H, м), 2,48 (3H, c), 2,70 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,85 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3H, c), 3,63 (2H, c), 3,65-3,75 (1H, м), 3,86 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,06 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,14-4,22 (1H, м), 6,41 (1H, дд, J=7,4, 0,8 Гц), 6,62 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,67 (1H, дд, J=9,0, 2,4 Гц), 6,90-6,95 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,35-7,42 (1H, м), 7,47 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,31 (1H, д, J=1,8 Гц).

Приклад 584

Синтез тригідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)хінолін-5-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Блідо-жовта аморфна речовина.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,66 (3H, c), 0,97 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,30 (3H, c), 2,12-2,37 (2H, м), 3,25 (3H, c), 3,36-3,57 (4H, м), 3,57-3,74 (3H, м), 3,93-4,10 (3H, м), 5,08 (2H, c), 6,69 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,30 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,93 (1H, дд, J=8,0 і 5,8 Гц), 7,98-8,13 (3H, м), 8,23 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,43 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,63 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,67 (1H, c), 9,04-9,13 (1H, м), 9,23 (1H, д, J=8,7 Гц).

Приклад 585

Синтез дигідрохлориду 5-етил-1,3,3-триметил-7-{3-[(2-(1-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,49-1,74 (4H, м), 2,03-2,40 (4H, м), 2,90-3,41 (4H, м), 3,32 (3H, c), 3,56-4,84 (10H, м), 6,02 (1H, д, J=6,8 Гц), 6,79-7,00 (2H, м), 7,31-7,57 (2H, м), 7,93-8,25 (2H, м), 8,68-9,08 (2H, м).

Приклад 586

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метил-2H-піразол-3-ілметил)-2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 96-99 °C.

Приклад 587

Синтез дигідрохлориду 7-{3-[бензотіазол-2-ілметил-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,60 (3H, c), 0,95 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,28 (3H, c), 2,06-2,37 (2H, м), 3,07 (3H, c), 3,34-3,43 (2H, м), 3,47-3,56 (2H, м), 3,59 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 3,63-3,73 (2H, м), 3,98 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,03-4,16 (2H, м), 4,85 (1H, д, J=15,2 Гц), 4,89 (1H, д, J=15,2 Гц), 6,51 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,71 (1H, дд, J=9,1 і 2,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,38-7,53 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87 (1H, дд, J=8,0 і 5,8 Гц), 7,91 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,43 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,56 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,66 (1H, c).

Приклад 588

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилпіридин-3-ілметил)-2-(7-оксо-7H-фууро[2,3-*c*]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 130-131 °C.

Приклад 589

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил)-(5-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 125-127 °C.

Приклад 590

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(4-метилпіридин-3-ілметил)-2-(4-оксо-4H-фууро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, c), 1,91-2,01 (2H, м), 2,25 (3H, c), 2,76 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,87 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39 (3H, c), 3,65-3,74 (3H, м), 3,91 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,02 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,11-4,22 (1H, м), 6,41 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,65 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,70 (1H, дд, J=8,9, 2,7 Гц), 6,91 6,97 (3H, м), 7,17 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,47 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,40 (1H, c).

Приклад 591

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(7-оксо-7H-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 115-117 °C.

Приклад 592

Синтез тригідрохлориду 7-{3-[(2,5-диметил-2H-піразол-3-ілметил)-(2-піридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,70 (3H, c), 0,97 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,30 (3H, c), 2,06 (3H, c), 2,13-2,30 (2H, м), 3,29 (3H, c), 3,30-3,37 (2H, м), 3,37-3,48 (2H, м), 3,48-3,68 (3H, м), 3,73 (3H, c), 4,03 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,09 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,53 (2H, c), 6,30 (1H, c), 6,84 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,87 (1H, дд, J=9,0 і 2,7 Гц), 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,0 і 5,9 Гц), 8,44 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,64 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,66 (1H, c).

Приклад 593

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(4-метилтіазол-5-ілметил)-(2-піридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 175-185 °C.

Приклад 594

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((5-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 128-129 °C.

Приклад 595

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 95-98 °C.

Приклад 596

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-метил-2H-піразол-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 119-121 °C.

Приклад 597

Синтез дигідрохлориду 7-(3-((1,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,32 (3H, c), 2,22-2,38 (5H, м), 3,20-3,41 (5H, м), 3,41-3,49 (2H, м), 3,72 (3H, c), 4,04-4,17 (4H, м), 4,26-4,38 (2H, м), 4,40-4,47 (2H, м), 6,74 (1H, д, J=7,4 Гц), 6,88-6,95 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,51-7,56 (2H, м), 7,62 (1H, c), 7,66-7,78 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц).

5 Приклад 598

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((6-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

10 Білий порошок.

Температура плавлення 140-142 °С.

Приклад 599

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((6-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

15 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 126-129 °С.

Приклад 600

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((6-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(7-оксо-7H-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

20 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

25 Температура плавлення 120-122 °С.

Приклад 601

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-((2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

30 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 98-102 °С.

Приклад 602

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]тіазол-2-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

35 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 175-176 °С.

40 Приклад 603

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]оксазол-2-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

45 Білий порошок.

Температура плавлення 130-131 °С.

Приклад 604

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]тіазол-5-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

50 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 181-183 °С.

Приклад 605

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]оксазол-5-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

60 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, c), 1,83-1,90 (2H, м), 2,40 (3H, c), 2,65-2,75 (2H, м), 2,83-2,92 (2H, м), 3,40 (3H, c), 3,65-3,72 (1H, м), 3,79 (2H, c), 3,82-3,88 (2H, м), 4,03-4,08 (2H, м), 4,10-4,22 (1H, м), 6,35 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,54 (1H, c), 6,63-6,73 (2H, м), 6,92 (1H, c), 7,09 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,74 (1H, c).

5 Приклад 606

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]тіазол-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

10 Білий порошок.

Температура плавлення 136-137 °С.

Приклад 607

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]оксазол-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

15 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 119-120 °С.

Приклад 608

20 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-((2-етилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

25 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,15-1,31 (3H, м), 1,33 (3H, c), 1,75-2,41 (2H, м), 2,93-3,26 (3H, м), 3,31 (3H, c), 3,54-4,93 (1H, м), 6,58-7,03 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,46-7,85 (2H, м), 7,90 (1H, c), 8,42-8,92 (2H, м).

Приклад 609

30 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-((2-етилпіридин-3-ілметил)-[2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

35 Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,15-1,31 (3H, м), 1,32 (3H, c), 1,82-2,00 (2H, м), 2,39 (3H, c), 2,63-2,92 (2H, м), 2,93-3,20 (2H, м), 3,31 (3H, c), 3,51-4,88 (1H, м), 6,38-6,53 (2H, м), 6,54-6,92 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,40-7,77 (2H, м), 8,09-8,80 (2H, м).

40 Приклад 610

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-пропілпіридин-3-ілметил)аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

45 Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 0,90 (3H, т, J=6,7 Гц), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,33 (3H, c), 1,51-1,72 (2H, м), 1,73-2,00 (2H, м), 2,61-3,12 (4H, м), 3,31 (3H, c), 3,33-4,10 (1H, м), 6,55-7,03 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,43-7,68 (2H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,10-8,78 (2H, м).

50 Приклад 611

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-пропілпіридин-3-ілметил)аміно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

55 Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 0,91 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,33 (3H, c), 1,55-1,76 (2H, м), 2,39 (3H, c), 2,51-2,88 (2H, м), 2,90-3,19 (2H, м), 3,31 (3H, c), 3,55-4,81 (1H, м), 6,42-6,70 (2H, м), 6,78-6,92 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,43-7,88 (2H, м), 7,92-8,89 (2H, м).

60

Приклад 612

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)тіазол-5-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 163-166 °C.

Приклад 613

Синтез дигідрохлориду 7-{3-[(2,5-диметиллоксазол-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, c), 0,99 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,31 (3H, c), 2,20-2,30 (2H, м), 2,36 (3H, c), 2,38 (3H, c), 2,70-3,85 (6H, м), 3,31 (3H, c), 3,66 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,05 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,12 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,33 (2H, шс), 6,92 (1H, дд, J=8,9 і 2,8 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,71 (1H, шс), 8,13 (1H, шс), 8,61-8,70 (1H, м), 8,72 (1H, c), 10,60 (1H, шс).

Приклад 614

Синтез дигідрохлориду N-(2-[[[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміно]метил}феніл)етансульфонаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ ч./млн.:

0,73 (3H, c), 0,99 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,30 (3H, c), 2,2-2,35 (2H, м), 3,04 (3H, c), 3,05-3,95 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,65 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,04 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,04-4,20 (2H, м), 4,59 (2H, шс), 6,82-6,95 (2H, м), 7,33-7,50 (3H, м), 7,50-7,60 (1H, м), 7,60-7,75 (1H, м), 7,84 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,96-8,16 (1H, м), 8,57-8,70 (1H, м), 8,68 (1H, шс), 10,37 (1H, шс).

Приклад 615

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(4-{(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]аміно}бутокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, c), 1,62-2,14 (4H, м), 2,39 (3H, c), 2,50-2,53 (3H, м), 2,73-3,08 (4H, м), 3,14-4,85 (11H, м), 6,70-6,85 (1H, м), 6,86-7,02 (3H, м), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,67-7,99 (3H, м), 8,51-9,03 (2H, м).

Приклад 616

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]-(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно}бутокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,53-2,15 (4H, м), 2,39 (3H, c), 2,42-2,96 (7H, м), 3,26-4,88 (11H, м), 6,41-6,63 (1H, м), 6,65-6,84 (1H, м), 6,87-6,95 (2H, м), 7,40 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,52-7,89 (2H, м), 8,46-8,88 (2H, м).

Приклад 617

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(4-{(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}бутокси)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, c), 1,60-2,14 (4H, м), 2,47-3,08 (7H, м), 3,16-4,77 (11H, м), 6,58-6,80 (1H, м), 6,83-7,00 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,43-7,62 (2H, м), 7,63-7,99 (3H, м), 8,12-8,30 (1H, м), 8,55-9,02 (2H, м).

Приклад 618

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}бутокс)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,42-1,91 (4Н, м), 3,31 (3Н, с), 3,33-4,71 (12Н, м), 6,63-6,98 (4Н, м), 7,39 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,61-7,70 (1Н, м), 7,77-7,94 (3Н, м), 8,66-8,82 (2Н, м).

Приклад 619

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}бутокс)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,31 (3Н, с), 1,57-1,99 (4Н, м), 2,49 (3Н, с), 3,08-4,62 (15Н, с), 6,53-6,58 (1Н, м), 6,69-6,76 (1Н, м), 6,86-6,94 (2Н, м), 7,39 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,58-7,65 (1Н, м), 7,83-8,13 (2Н, м), 8,72-8,89 (2Н, м).

Приклад 620

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}бутокс)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,60-1,99 (4Н, м), 3,07-4,70 (15Н, м), 6,69 (1Н, д, J=7,3 Гц), 6,83-6,98 (2Н, м), 7,39 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,48-7,55 (2Н, м), 7,65-7,76 (2Н, м), 7,82-8,12 (2Н, м), 8,20 (1Н, д, J=7,9 Гц), 8,70-8,93 (2Н, м).

Приклад 621

Синтез дигідрохлориду 7-(3-{(2-хлорпіридин-3-ілметил)-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокс)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 2,08-2,33 (2Н, м), 2,39 (3Н, с), 3,17-4,85 (15Н, м), 6,57 (1Н, с), 6,70-6,94 (3Н, м), 7,40 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,42-7,74 (2Н, м), 8,21-8,57 (2Н, м).

Приклад 622

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокс)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3Н), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,81-1,94 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 2,72 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 2,83-2,90 (м, 2Н), 3,38 (с, 3Н), 3,67 (с, 2Н), 3,66-3,78 (м, 1Н), 3,88 (т, J=6,1 Гц, 2Н), 4,08-4,23 (м, 3Н), 6,48 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 6,53-6,62 (м, 3Н), 6,96 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,07-7,08 (м, 2Н), 7,19 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,28-8,32 (м, 2Н).

Приклад 623

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(3-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокс)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,08 (ш, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 3,20-3,40 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,53-3,70 (м, 3Н), 3,89-4,13 (м, 5Н), 4,24 (ш, 2Н), 6,67 (ш, 1Н), 6,70-6,83 (м, 2Н), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,62 (ш, 2Н), 7,89 (ш, 2Н), 8,71 (ш, 2Н).

Приклад 624

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-метил-7-оксо-7Н-фууро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову

5

сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,10 (ш, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 3,20-3,39 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,61-3,72 (м, 3Н), 3,83-4,11 (м, 5Н), 4,16 (ш, 2Н), 6,77 (ш, 1Н), 6,85 (ш, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 7,31 (ш, 1Н), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,80 (ш, 2Н), 8,14 (с, 1Н), 8,68 (ш, 2Н).

10

Приклад 625

Синтез дигідрохлориду 7-(3-((2-бутилпіридин-3-ілметил)-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують

15

цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3Н, с), 0,86 (3Н, т, J=7,3 Гц), 1,02 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,21-1,40 (5Н, м), 1,47-1,67 (2Н, м), 1,83-2,06 (2Н, м), 2,39 (3Н, с), 2,60-3,01 (6Н, м), 3,17 (3Н, с), 3,22-4,19 (8Н, м), 6,35-6,67 (2Н, м), 6,69-6,92 (2Н, м), 7,39 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,42-7,71 (2Н, м), 8,17-8,42 (1Н, м), 8,53-8,65 (1Н, м).

20

Приклад 626

Синтез дигідрохлориду 7-{3-[(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно}пропокси}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують

25

цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3Н, с), 0,99 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,31 (3Н, с), 2,26 (2Н, шс), 2,39 (3Н, с), 2,59 (3Н, с), 3,11-3,61 (6Н, м), 3,31 (3Н, с), 3,67 (1Н, т, дкв=7,0, 7,0 Гц), 4,05 (1Н, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,09-4,17 (2Н, м), 4,62 (2Н, шс), 6,84-6,95 (2Н, м), 7,41 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,89 (1Н, дд, J=7,8 і 5,6 Гц), 8,35 (1Н, д, J=7,8 Гц), 8,76 (1Н, д, J=5,6 Гц), 8,84 (1Н, с), 11,2 (1Н, шс).

30

Приклад 627

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридазин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову

35

сполуку.

Білий порошок.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3Н, с), 1,16 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3Н, с), 1,87-1,97 (2Н, м), 2,73 (2Н, т, J=6,8 Гц), 2,87-2,95 (2Н, м), 3,39 (3Н, с), 3,66-3,77 (3Н, м), 3,85 (2Н, т, J=5,9 Гц), 4,10-4,24 (3Н, м), 6,48 (1Н, д, J=7,4 Гц), 6,59 (1Н, д, J=2,7 Гц), 6,65 (1Н, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 6,95 (1Н, т, J=0,8 Гц), 7,09 (1Н, д, J=7,4 Гц), 7,19 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,25-7,28 (1Н, м), 7,51 (1Н, д, J=2,1 Гц), 8,89 (1Н, дд, J=1,2 і 5,2 Гц), 9,08 (1Н, с).

40

Приклад 628

Синтез гідрохлориду N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4 і Прикладу 6, синтезують

45

цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,85-1,97 (2Н, м), 3,03 (2Н, т, J=7,0 Гц), 3,03-3,62 (4Н, м), 3,31 (3Н, с), 3,67 (1Н, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 3,98 (2Н, т, J=7,0 Гц), 4,06 (1Н, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 6,84-6,95 (2Н, м), 7,41 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,54-7,63 (2Н, м), 7,63-7,72 (1Н, м), 7,75-7,84 (2Н, м), 7,84-7,92 (1Н, м), 8,34 (1Н, д, J=7,4 Гц), 8,74 (1Н, д, J=5,2 Гц), 8,78 (1Н, шс).

50

Приклад 629

Синтез дигідрохлориду 7-(3-((2,6-диметилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують

60

цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,99-3,04 (12H, м), 3,05-4,82 (11H, м), 6,55-7,04 (4H, м), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,44-7,82 (2H, м), 7,91 (1H, c), 8,38-8,92 (1H, м).

5 Приклад 630

Синтез 7-(3-((2,6-диметилпіридин-3-ілметил)-[2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно)пропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

10 Білий порошок.

Температура плавлення 114-116 °C.

Приклад 631

Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-[2-(2-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]бензолсульфонамід

15 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 179,6 182,5 °C.

Приклад 632

20 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(7-метил-4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропоксі)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

25 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,00 (ш, 2H), 2,16 (с, 3H), 3,21-3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,53-3,70 (м, 3H), 3,93 (ш, 4H), 4,00-4,19 (м, 3H), 6,70-6,81 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,37 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (ш, 1H), 7,78 (ш, 2H), 7,93 (ш, 1H), 8,67 (ш, 2H).

Приклад 633

30 Синтез гідрохлориду N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензаміду

Бензоілхлорид (0,091 мл, 0,78 ммоль) додають до розчину в ацетонітрилі (3 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-піридин-3-ілетиламіно)пропоксі]-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону (0,39 г, 0,71 ммоль) і триетиламіну (0,12 мл, 0,86 ммоль), охолоджуючи на льодяній бані, і суміш

35 перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищують рідинною хроматографією середнього тиску (силікагель, етилацетат:ізопропіловий спирт=100:0→92:8). Очищений продукт концентрують при

зниженому тиску, і одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (10 мл). Етанольний розчин 1H-HCl (0,65 мл) додають в одержаний розчин і концентрують при зниженому тиску. Залишок

40 перекристалізують з етилацетату з одержанням 0,28 г (вихід: 54 %) гідрохлориду N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензаміду у вигляді білого порошку.

Температура плавлення 179-191 °C.

45 Приклад 634

Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонамід

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4, синтезують цільову сполуку.

50 Білий порошок.

Температура плавлення 134-137 °C.

Приклад 635

Синтез [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміду піридин-3-сульфонової кислоти

55 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 160-164 °C.

Приклад 636

60 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(4-метил-7-оксо-7H-тієно[2,3-

с[піридин-6-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

5 0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,05 (ш, 2H), 2,24 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,70 (м, 3H), 3,82 (ш, 4H), 3,95-4,10 (м, 1H), 4,25 (ш, 2H), 6,72 (ш, 1H), 6,80 (ш, 1H), 7,35-7,43 (м, 3H), 7,85 (ш, 2H), 8,07-8,11 (м, 1H), 8,66 (ш, 2H).

Приклад 637

10 Синтез [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(2-метил-4-оксо-4H-фурос[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміду піридин-3-сульфонової кислоти

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

15 Температура плавлення 163,3-166,3 °C.

Приклад 638

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(2-((2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фурос[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно)етокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

20 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

25 0,75 (3H, с), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,33 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,77-3,05 (4H, м), 3,32 (3H, с), 3,48-3,71 (3H, м), 3,94-4,16 (5H, м), 6,63 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,83-6,91 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,65 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,34-8,38 (1H, м), 8,51 (1H, д, J=5,9 Гц).

Приклад 639

Синтез 2-фосфату [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду піридин-3-сульфонової кислоти

30 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4 і Прикладу 458, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

35 0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,89-2,08 (2H, м), 2,80-2,98 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,31-5,00 (8H, м), 6,84-6,96 (2H, м), 7,30 (1H, дд, J=8,0 і 4,8 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54-7,74 (2H, м), 8,18-8,27 (1H, м), 8,42 (1H, дд, J=4,8 і 1,5 Гц), 8,44 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,83 (1H, дд, J=4,8 Гц, J=1,5 Гц), 8,99 (1H, д, J=1,8 Гц).

Приклад 640

Синтез гідрохлориду [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду 2,4-диметилтіазол-5-сульфонової кислоти

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4 і Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

45 0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,89-2,25 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,08 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,32 (3H, с), 3,32-3,90 (3H, м), 3,54 (2H, т, J=7,0 Гц), 4,01 (2H, т, J=7,0 Гц), 4,01-4,20 (1H, м), 6,84-6,96 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,90 (1H, дд, J=8,0 і 5,4 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,75 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,82 (1H, с).

Приклад 641

50 Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-([2-(7-оксо-7H-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

55 0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,81-1,93 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,89 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,60-3,75 (м, 1H), 3,86 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,05-4,21 (м, 3H), 6,55 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,60-6,68 (м, 2H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,12-7,18 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 8,35-8,37 (м, 1H), 8,47 (с, 1H).

Приклад 642

60 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-([2-(2-етил-4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-

іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокс)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

5 ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25 (ш, 2H), 2,87 (квін, J=7,5 Гц, 2H), 3,20-3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,51-3,69 (м, 3H), 3,97-4,15 (м, 5H), 4,28 (ш, 2H), 6,90 (ш, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50-7,68 (м, 2H), 8,18 (ш, 1H), 8,73 (ш, 1H), 8,80 (ш, 1H).

10 Приклад 643

Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-{[2-(7-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокс)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

15 ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31 (ш, 2H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,77-2,82 (м, 2H), 3,28 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,50-3,70 (м, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,01-4,14 (м, 3H), 4,43 (ш, 2H), 4,68 (ш, 2H), 6,60 (дд, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,79 (ш, 1H), 6,91 (дд, J=2,8, 9,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (ш, 1H), 8,67 (ш, 1H), 8,87 (ш, 1H), 9,12 (ш, 1H).

Приклад 644

Синтез [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміду 2,4-диметилтіазол-5-сульфонової кислоти

25 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 4, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 76-84 °C.

Приклад 645

30 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-2-трифторметил-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокс)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

35 0,75 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (т, J=7,5 Гц, 3H), 2,45-2,60 (м, 2H), 3,20-3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,59-3,70 (м, 3H), 3,81 (ш, 4H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,13 (ш, 2H), 6,63-6,80 (м, 3H), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,61-7,87 (м, 4H), 8,65 (ш, 2H).

Приклад 646

40 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-2-трифторметил-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокс)-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

45 0,75 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,98 (ш, 2H), 2,74 (ш, 5H), 3,20-3,35 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,55-3,69 (м, 3H), 3,99-4,10 (м, 5H), 6,70-6,90 (м, 3H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76 (ш, 3H), 8,26 (ш, 1H), 8,59 (ш, 1H).

Приклад 647

50 Синтез дигідрохлориду 7-(3-{(2,4-диметилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокс)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

55 0,76 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,99 (ш, 2H), 2,43 (ш, 3H), 2,62 (ш, 3H), 2,73 (ш, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 3H), 3,90-4,10 (м, 5H), 6,59 (ш, 1H), 6,82-6,92 (м, 3H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,49 (ш, 2H), 7,87 (ш, 1H), 8,40 (ш, 1H).

Приклад 648

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3Н), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,85-1,94 (м, 2Н), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 2,89 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 3,38 (с, 3Н), 3,63-3,76 (м, 1Н), 3,87-3,93 (м, 4Н), 4,03-4,22 (м, 3Н), 6,41-6,44 (м, 1Н), 6,61 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,67 (дд, J=9,0 і 2,7 Гц, 1Н), 6,94-6,95 (м, 1Н), 7,01-7,08 (м, 2Н), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,50-7,51 (м, 1Н), 7,79-7,81 (м, 1Н), 8,46 (д, J=3,6 Гц, 1Н).

Приклад 649

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3Н), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,87-1,95 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 2,88 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 3,38 (с, 3Н), 3,63-3,76 (м, 1Н), 3,86 (с, 2Н), 3,92 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 4,05-4,22 (м, 3Н), 6,34-6,37 (м, 1Н), 6,53 (с, 1Н), 6,63 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,68 (дд, J=9,0 і 2,7 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,01-7,09 (м, 1Н), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,80-7,84 (м, 1Н), 8,45 (д, J=3,6 Гц, 1Н).

Приклад 650

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[3-(2-метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)пропіл]піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3Н), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,22 (ш, 4Н), 2,39 (с, 3Н), 3,10 (ш, 2Н), 3,21 (ш, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,45-3,70 (м, 1Н), 4,01-4,10 (м, 5Н), 4,58 (ш, 2Н), 6,56 (с, 1Н), 6,79 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 6,87-6,92 (м, 2Н), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 8,08 (ш, 2Н), 8,82 (ш, 2Н).

Приклад 651

Синтез гідрохлориду піразин-2-карбонової кислоти [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 45, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,89-2,25 (2Н, м), 3,00-3,23 (2Н, м), 3,29 і 3,32 (3Н, с), 3,32-3,78 (4Н, м), 3,78-3,95 (2Н, м), 3,95-4,29 (2Н, м), 6,67-6,80 (1Н, м), 6,92-7,07 (1Н, м), 7,36 і 7,42 (1Н, д, J=9,5 Гц), 7,80 і 7,95 (1Н, дд, J=7,7 і 5,6 Гц), 8,14 і 8,48 (1Н, д, J=8,0 Гц), 8,52-9,02 (5Н, м)

Приклад 652

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-(2,4,6-триметилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3Н), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,33 (с, 3Н), 2,00 (ш, 2Н), 2,36 (ш, 3Н), 2,43-2,62 (м, 6Н), 2,76 (ш, 4Н), 3,33 (с, 3Н), 3,55-3,68 (м, 3Н), 3,95 (ш, 2Н), 4,03-4,11 (м, 3Н), 6,59 (ш, 1Н), 6,80-6,94 (м, 3Н), 7,27 (ш, 1Н), 7,39-7,47 (м, 2Н), 7,89 (с, 1Н).

Приклад 653

Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)нікотинаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 459, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 135,5-138,1 °С.

Приклад 654

Синтез 2,5-фосфату N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-

бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-піридин-4-ілметилнікотинаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методики Прикладу 633 і Прикладу 458, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

5 0,75 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,82-2,27 (2H, м), 3,29 (3H, c), 3,36-3,52 (2H, м), 3,52-4,25 (4H, м), 4,57 і 4,78 (2H, c), 6,53-7,09 (2H, м), 7,09-7,56 (4H, м), 7,69-8,05 (1H, м), 8,37-8,88 (4H, м).

Приклад 655

10 Синтез гідрохлориду тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 45, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

15 0,74 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,89-2,25 (2H, м), 2,87-3,21 (2H, м), 3,31 (3H, c), 3,31-4,27 (8H, м), 6,74-6,94 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,28-7,47 (1H, м), 7,65-7,94 (1H, м), 8,01 (1H, шс), 8,06-8,50 (1H, м), 8,50-8,94 (2H, м), 9,05-9,22 (1H, м).

Приклад 656

Синтез 1,5-метансульфонату N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-піридин-3-іл-N-піридин-4-ілметилацетаміду

20 Гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (BOP) (0,3 г, 0,68 ммоль) додають до розчину в дихлорметані (6 мл) 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]-діазепін-2,4-діону (0,39 г, 0,73 ммоль), гідрохлориду 3-піридилоцтової кислоти (0,14 г, 0,8 ммоль) і триетиламіну (0,31 мл, 2,2 ммоль) при охолодженні на льодяній бані і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом
25 ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають рідинною хроматографією середнього тиску (NH-сілікагель, етилацетат:ізопропіловий спирт=100:0→91:9). Очищений продукт концентрують при зниженому тиску і одержаний
30 залишок розчиняють в етанолі (10 мл). До розчину додають метансульфонову кислоту (0,047 мл, 0,72 ммоль) і концентрують при зниженому тиску. Залишок промивають діетиловим ефіром декантуванням з одержанням 0,17 г (вихід: 35 %) 1,5-метансульфонату N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-піридин-3-іл-N-піридин-4-ілметилацетаміду у вигляді блідо-жовто-білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

35 0,73 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,32 (3H, c), 1,85-2,25 (2H, м), 2,35 (4,5 H, c), 3,29 і 3,30 (3H, c), 3,30-3,97 (2H, м), 3,97-4,27 (6H, м), 4,79 і 4,99 (2H, c), 6,82-7,04 (2H, м), 7,33-7,48 (1H, м), 7,54-7,95 (3H, м), 8,10-8,23 (1H, м), 8,57-8,90 (4H, м).

Приклад 657

40 Синтез гідрохлориду [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду оксазол-4-карбонової кислоти

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 45, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

45 0,74 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,32 (3H, c), 1,98-2,25 (2H, м), 3,03-3,21 (2H, м), 3,31 (3H, c), 3,40-4,22 (8H, м), 6,74-7,05 (2H, м), 7,31-7,47 (1H, м), 7,75-8,03 (1H, м), 8,32 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,37-8,60 (2H, м), 8,60-8,97 (2H, м).

Приклад 658

Синтез гідрохлориду тіофен-3-карбонової кислоти [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду

50 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 633, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

55 0,74 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,32 (3H, c), 1,88-2,25 (2H, м), 3,09 (2H, шс), 3,31 (3H, c), 3,32-4,30 (8H, м), 6,64-7,18 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=4,9 і 2,9 Гц), 7,62 (1H, шс), 7,67-8,22 (1H, м), 8,22-8,18 (3H, м).

Приклад 659

Синтез гідрохлориду [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду фуран-2-карбонової кислоти

60 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 633, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,92-2,12 (2H, м), 3,01-3,21 (2H, м), 3,31 (3H, c), 3,30-3,90 (5H, м), 4,00-4,15 (3H, м), 6,56-6,62 (1H, м), 6,85-7,00 (3H, м), 7,36-7,45 (1H, м), 7,78 (1H, c), 7,85-8,00 (1H, м), 8,38 (1H, шс), 8,74 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,82 (1H, шс).

5 Приклад 660

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

10 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,92-2,10 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,85 (2H, c), 4,08 (2H, т, J=6,2), 6,71 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,80 (1H, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 7,14 (1H, д, J=9,0), 7,20-7,34 (2H, м), 8,45-8,65 (2H, м).

Приклад 661

15 Синтез 1-етил-7-{2-гідрокси-3-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 0,84 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, c), 2,75-3,04 (2H, м), 3,11 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,78 (3H, c), 3,59-3,79 (1H, м), 3,89-4,29 (6H, м), 6,52 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,68-6,86 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,43-7,57 (2H, м), 7,57-7,74 (1H, м), 8,42 (1H, д, J=8,2 Гц).

Приклад 662

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

25 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

30 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 1,96-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,39 (3H, c), 3,65-3,74 (1H, м), 3,85 (2H, c), 4,07 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,10-4,21 (1H, м), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,80 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 7,65-7,68 (1H, м), 8,50 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,58-8,61 (1H, м).

Приклад 663

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

35 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Приклад 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 0,85 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 1,92-2,00 (2H, м), 2,41 (3H, c), 2,88 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,03 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3H, c), 3,62-3,74 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,16-4,22 (1H, м), 6,42 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,54 (1H, c), 6,70 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72-6,82 (1H, м), 7,13-7,20 (2H, м).

Приклад 664

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридин-2-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

45 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 2,03-2,09 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,48 (3H, c), 3,64-3,76 (1H, м), 3,97 (2H, c), 4,10 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,14-4,23 (1H, м), 6,73 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,82 (1H, дд, J=9,0 і 2,7 Гц), 7,16-7,21 (2H, м), 7,27-7,32 (1H, м), 7,85 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,58-8,56 (1H, м).

Приклад 665

Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

55 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

60 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 1,91-2,00 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,03 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3H, c), 3,66-3,76 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-4,24 (3H, м), 6,48 (1H,

д, J=7,4 Гц), 6,69 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,76 (1H, дд, J=9,0, 2,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,16-7,24 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=2,1 Гц).

Приклад 666

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
5 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,98-2,07 (2H, м), 2,57 (3H, с), 2,89 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,39 (3H, с), 3,62-3,73 (1H, м), 3,82 (2H, с), 4,07-4,21 (3H, м), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,80 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,7 і 4,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,59-7,62 (1H, м), 8,38-8,41 (1H, м).

Приклад 667

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(6-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
15 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,95-2,07 (2H, м), 2,54 (3H, с), 2,84 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,39 (3H, с), 3,64-3,76 (1H, м), 3,80 (2H, с), 4,04-4,20 (3H, м), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,79 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,11 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,9 і 2,3 Гц), 8,44-8,45 (1H, м).

Приклад 668

- Синтез 1-етил-7-[3-(4-метоксибензиламіно)пропокси]-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
25 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 2,00 (2H, квін, J=6,5 Гц), 2,83 (2H, т, J=6,5 Н), 3,39 (3H, с), 3,70 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 3,76 (2H, с), 3,80 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,18 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,80 (1H, дд, J=2,7 і 9,0 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,5 Гц).

Приклад 669

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
35 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,50 (3H, с), 1,98-2,05 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,85 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,39 (3H, с), 3,62-3,72 (1H, м), 3,81 (2H, с), 4,05-4,17 (3H, м), 6,71 (1H, с), 6,80 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48 (1H, с), 8,34-8,38 (2H, м).

Приклад 670

- Синтез 1-етил-7-{3-[(2-етилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
45 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,52 (3H, с), 1,99-2,05 (2H, м), 2,82-2,91 (4H, м), 3,39 (3H, с), 3,62-3,75 (1H, м), 3,84 (2H, с), 4,09 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,10-4,23 (1H, м), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,80 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,09 (1H, дд, J=7,6 і 4,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,43-8,46 (1H, м).

Приклад 671

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пропілпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
55 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 0,99 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,69-1,81 (2H, м), 1,99-2,07 (2H, м), 2,77-2,90 (4H, м), 3,39 (3H, с), 3,60-3,73 (1H, м), 3,84 (2H, с), 4,06-4,23 (3H, м), 6,72

(1H, c), 6,79 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,06-7,09 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,42-8,45 (1H, м).

Приклад 672

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{4-[(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно]бутоксi}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,54 (3H, c), 1,67-1,75 (2H, м), 1,85-1,92 (2H, м), 2,58 (3H, c), 2,76 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,39 (3H, c), 3,60-3,77 (1H, м), 3,80 (2H, c), 3,99 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,11-4,22 (1H, м), 6,74 (1H, c), 6,79 (1H, дд, J=8,9 і 2,8 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,6 і 4,9 Гц), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,61 (1H, д, J=6,1 Гц), 8,38-8,41 (1H, м).

Приклад 673

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{4-[(піридин-4-ілметил)аміно]бутоксi}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 1,64-1,78 (2H, м), 1,83-1,95 (2H, м), 2,72 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,39 (3H, c), 3,63-3,73 (1H, м), 3,84 (2H, c), 3,99 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,09-4,21 (1H, м), 6,71 (1H, c), 6,79 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,26-7,29 (2H, м), 8,55 (2H, дд, J=4,4 і 1,6 Гц).

Приклад 674

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(піридазин-4-ілметил)аміно]пропоксi}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 1,97-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,40 (3H, c), 3,65-3,75 (1H, м), 3,90 (2H, c), 4,09 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,10-4,22 (1H, м), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,80 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,46-7,49 (1H, м), 9,11 (1H, дд, J=5,2 і 1,2 Гц), 9,21 (1H, c).

Приклад 675

- Синтез 7-{3-[(2,6-диметилпіридин-3-ілметил)аміно]пропоксi}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 1,97-2,05 (2H, м), 2,50 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,39 (3H, c), 3,60-3,77 (1H, м), 3,78 (2H, c), 4,06-4,24 (3H, м), 6,71 (1H, c), 6,80 (1H, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 6,95 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,7 Гц).

Приклад 676

- Синтез 1-етил-3,3,5-триметил-7-{2-[(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно]етоксi}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,85 (3H, c), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, c), 2,59 (3H, c), 3,02-3,10 (2H, м), 3,39 (3H, c), 3,65-3,76 (1H, м), 3,89 (2H, c), 4,09-4,21 (3H, м), 6,73-6,75 (1H, м), 6,80-6,85 (1H, м), 7,10-7,14 (1H, м), 7,19-7,23 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,7 і 1,5 Гц), 8,40-8,42 (1H, м).

Приклад 677

- Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]нікотинамід
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 459, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

- 0,82 (3H, c), 1,13 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,51 (3H, c), 1,88-2,45 (2H, м), 3,37 (3H, c), 3,42-3,60 (2H, м), 3,60-3,90 (3H, м), 3,95 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,01-4,27 (1H, м), 4,40 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,40-6,67 (2H, м), 6,67-7,43 (4H, м), 7,43-7,61 (2H, м), 7,61-7,76 (2H, м), 8,13-8,78 (3H, м).

Приклад 678

Синтез гідрохлориду N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-метил-N-(2-піридин-3-ілетил)бензаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 633, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 155,3-159,3 °С (розкл.).

Приклад 679

Синтез N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-2-метокси-N-(2-піридин-3-ілетил)ізонікотинаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 459, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 112,8-113,9 °С.

Приклад 680

Синтез гідрохлориду [3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-(2-піридин-3-ілетил)аміду циклогексанкарбонової кислоти

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 633, синтезують цільову сполуку.

Білий порошок.

Температура плавлення 153,4-157,5 °С (розкл.).

Приклад 681

Синтез гідрохлориду N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)ацетаміду

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 633, синтезують цільову сполуку.

Біла аморфна речовина.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

0,73 і 0,74 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,85-2,12 (2Н, м), 1,93 і 1,95 (3Н, с), 2,92-3,11 (2Н, м), 3,12-3,95 (5Н, м), 3,32 (3Н, с), 3,95-4,16 (3Н, м), 6,88-7,00 (2Н, м), 7,40 (1Н, дд, J=8,8 і 2,7 Гц), 7,89 (1Н, дт, J=8,1 і 5,5 Гц), 8,36 (1Н, д, J=8,1 Гц,), 8,74 (1Н, д, J=5,5 Гц), 8,77-8,86 (1Н, м).

Приклад 682

Синтез 7-(4-амінобутоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 2, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3Н, с), 1,14 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3Н, с), 1,60-1,70 (2Н, м), 1,82-1,90 (2Н, м), 2,80 (2Н, т, J=7,0 Гц), 3,40 (3Н, с), 3,64-3,76 (1Н, м), 4,00 (2Н, т, J=6,3 Гц), 4,12-4,24 (1Н, м), 6,72 (1Н, д, J=2,7 Гц), 6,81 (1Н, дд, J=9,0 і 2,7 Гц), 7,20 (1Н, д, J=9,0 Гц).

Приклад 683

Синтез 7-(2-аміноетоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 2, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3Н, с), 1,15 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3Н, с), 3,13 (2Н, т, J=5,1 Гц), 3,40 (3Н, с), 3,47-3,76 (1Н, м), 4,01 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,11-4,24 (1Н, м), 6,75 (1Н, д, J=2,8 Гц), 6,83 (1Н, дд, J=9,0 і 2,8 Гц), 7,21 (1Н, д, J=9,0 Гц).

Приклад 684

Синтез дигідрохлориду 1,5-диметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуро[3,2-*c*]піридин-5-іл)етил]-(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}спіро[бензо[*b*][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 7, синтезують цільову сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

1,64 (ш, 4Н), 2,28 (ш, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 2,75 (ш, 2Н), 2,84-2,88 (м, 4Н), 3,39 (с, 3Н), 3,40 (с, 3Н), 3,64 (ш, 2Н), 3,89 (ш, 2Н), 4,00 (ш, 2Н), 6,33-6,35 (м, 1Н), 6,51 (ш, 1Н), 6,56-6,69 (м, 2Н), 6,89-6,92 (м, 2Н), 7,47 (ш, 1Н), 8,32 (ш, 2Н).

Приклад 685

Синтез 7-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропокси]-1,5-диметилспіро[бензо[*b*][1,4]діа-

зепін-3,1'-циклобутан]-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 1, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

5 1,57-1,67 (м, 4H), 2,11-2,23 (м, 2H), 2,78-2,90 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,93 (т, J=6,7 Гц, 2H), 4,05 (т, J=5,9 Гц, 2H), 6,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=9,0 і 2,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,71-7,75 (м, 2H), 7,83-7,86 (м, 2H).

Приклад 686

Синтез 7-(3-амінопропокси)-1,5-диметилспіро[бензо[b][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4-діону

10 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 2, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

15 1,63-1,68 (м, 4H), 1,96-2,01 (м, 2H), 2,78-2,83 (м, 2H), 2,93 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 4,07 (т, J=6,2 Гц, 2H), 6,74 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,9 і 2,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 1H).

Приклад 687

Синтез 1,5-диметил-7-{3-[(2-метилпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}спіро[бензо[b][1,4]діазепін-3,1'-циклобутан]-2,4-діону

20 Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 77, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

25 1,62-1,68 (м, 4H), 2,00-2,05 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,82-2,91 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 4,08 (т, J=6,1 Гц, 2H), 6,73 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=8,9 і 2,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,6 і 4,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,6 і 1,4 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=4,9 і 1,4 Гц, 1H).

Приклад 688

Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]тіазол-2-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

30 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,20 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,21-3,58 (м, 4H), 3,61-3,71 (м, 1H), 4,00-4,11 (м, 3H), 4,42 (ш, 2H), 4,81 (ш, 2H), 6,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,82-6,89 (м, 2H), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,89 (ш, 2H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 689

35 Синтез гідрохлориду 1-етил-7-(3-{(3-фторбензил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

40 0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,50 (ш, 4H), 3,61-3,68 (м, 1H), 4,02-4,18 (м, 3H), 4,48-4,60 (м, 4H), 6,72 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,85-6,90 (м, 2H), 7,30-7,42 (м, 2H), 7,46-7,81 (м, 7H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 690

45 Синтез гідрохлориду 1-етил-7-(3-{(3-метоксибензил)-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

50 0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,27 (ш, 2H), 3,21-3,30 (м, 5H), 3,42 (с, 3H), 3,51 (ш, 2H), 3,61-3,72 (м, 1H), 4,02-4,18 (м, 3H), 4,38-4,61 (м, 4H), 6,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 3H), 7,51-7,56 (м, 2H), 7,68-7,77 (м, 2H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 691

55 Синтез гідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]тіофен-2-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29 (ш, 2H), 3,21-3,29 (м, 5H), 3,49 (ш, 4H), 3,62-3,70 (м, 1H), 4,01-4,29 (м, 3H), 4,48 (ш, 2H), 6,72 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,86-6,93 (м, 2H), 7,15 (ш, 1H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,67-7,74 (м, 3H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 692

- 5 Синтез гідрохлориду 7-(3-{біс-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропоксі)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

- 10 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,28 (ш, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,61 (ш, 2H), 3,61-3,71 (м, 5H), 3,95-4,09 (м, 1H), 4,17 (ш, 2H), 4,45 (ш, 4H), 6,71-6,74 (м, 2H), 6,91-6,97 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 4H), 7,67-7,74 (м, 4H), 8,15 (д, J=8,2 Гц, 2H).

Приклад 693

- 15 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-{[2-(7-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропоксі)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

- 20 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25 (ш, 4H), 3,01-3,31 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 1H), 4,00-4,12 (м, 5H), 4,61 (ш, 2H), 6,65 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,65-7,74 (м, 2H), 8,08 (ш, 2H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,80 (ш, 2H).

Приклад 694

- 25 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропоксі)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

- 30 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,28 (ш, 2H), 3,21-3,49 (м, 5H), 3,60-3,70 (м, 3H), 4,01-4,19 (м, 3H), 4,78 (ш, 4H), 6,64 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (ш, 2H), 7,30 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55-8,20 (м, 6H), 8,82 (ш, 2H).

Приклад 695

- 35 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-{[2-(6-метоксі-2-оксо-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропоксі)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

- 40 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,17 (ш, 2H), 3,01-3,35 (м, 5H), 3,53-3,70 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,01-4,12 (м, 3H), 4,67 (ш, 4H), 6,63 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,83-6,89 (м, 2H), 7,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (ш, 1H), 7,91 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,00 (ш, 2H), 8,82 (ш, 2H).

Приклад 696

- 45 Синтез тригідрохлориду 1-етил-7-(3-{[2-(6-метоксихінолін-2-ілоксі)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропоксі)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

- 50 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,09 (ш, 2H), 3,01 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,70-3,90 (м, 4H), 3,98-4,18 (м, 5H), 4,33 (ш, 2H), 4,80 (ш, 2H), 6,50 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,79-6,90 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,85 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,21 (ш, 2H), 8,88 (ш, 2H).

Приклад 697

- 55 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропоксі)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,10 (ш, 2H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,85 (ш, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,10-3,35 (м, 2H), 3,52-3,70 (м, 3H), 4,01-4,11 (м, 3H), 4,22 (ш, 2H), 6,85-6,89 (м, 2H), 7,00-7,02 (м, 1H), 7,13 (ш, 1H), 7,19-7,24 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,82 (ш, 2H), 8,73 (ш, 2H).

Приклад 698

5 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

10 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,08 (ш, 2H), 3,05 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,53-3,70 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 5H), 4,31 (ш, 4H), 6,71-6,83 (м, 2H), 6,95 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,88 (ш, 2H), 8,72 (ш, 2H).

Приклад 699

15 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7Н-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

20 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,26-3,37 (м, 2H), 3,43 (ш, 2H), 3,62-3,70 (м, 1H), 4,00-4,13 (м, 3H), 4,53 (ш, 2H), 4,82 (ш, 2H), 6,82-6,89 (м, 2H), 6,92-6,93 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (ш, 2H), 9,00 (ш, 2H).

Приклад 700

25 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-{3-[(2-(8-метоксі-2-оксо-2Н-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

30 0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,25-3,38 (м, 2H), 3,53-3,69 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,03-4,10 (м, 1H), 4,14 (ш, 2H), 4,65 (ш, 2H), 4,81 (ш, 2H), 6,64 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,89-6,95 (м, 2H), 7,21-7,33 (м, 3H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,14 (ш, 2H), 8,68 (ш, 2H).

Приклад 701

35 Синтез тригідрохлориду 1-етил-7-{3-[(2-(8-метоксихінолін-2-ілокси)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

40 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26 (ш, 2H), 3,15-3,21 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,98-4,12 (м, 5H), 4,51-4,80 (м, 4H), 6,52 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,83-6,89 (м, 2H), 7,08-7,11 (м, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 7,32-7,48 (м, 2H), 7,89 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,00 (ш, 2H), 8,80 (ш, 2H).

Приклад 702

45 Синтез дигідрохлориду 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

50 0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,16 (ш, 2H), 3,09 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,60-3,75 (м, 3H), 3,91-4,08 (м, 3H), 4,38 (ш, 4H), 6,77-6,87 (м, 3H), 6,94 (ш, 1H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (ш, 1H), 7,90 (ш, 1H), 8,11 (ш, 2H), 8,84 (ш, 2H).

Приклад 703

55 Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-{3-[(2-(6-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[*b*][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ ч./млн.:

60 0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,16 (ш, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 2,77 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,25-3,34 (м, 2H), 3,53-3,69 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,98-4,10 (м, 3H), 4,33 (ш, 2H), 4,74

(ш, 2H), 6,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (ш, 1H), 6,82-6,91 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,98 (ш, 2H), 8,80 (ш, 2H).

Приклад 704

Синтез дигідрохлориду 1-етил-7-(3-([2-(7-метоксі-2-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 6, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,22 (ш, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 2,83 (ш, 2H), 3,10-3,25 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,53-3,63 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,00-4,10 (м, 3H), 4,32 (ш, 2H), 4,61 (ш, 2H), 6,74-6,77 (м, 1H), 6,84 6,91 (м, 3H), 7,16 (ш, 1H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,00 (ш, 2H), 8,83 (ш, 2H).

Приклад 704A

Синтез 1,3,3-триметил-8-(3-([2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]піридин-4-ілметиламіно)пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 8, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,05 (3H, ш), 1,52 (3H, ш), 1,88 1,93 (2H, м), 2,71 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,88 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,41 (3H, с), 3,67 (2H, с), 3,84 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,10 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,41 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,52 (1H, д, J=8,8 і 2,6 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,08 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,49-7,53 (2H, м), 7,64-7,69 (1H, м), 7,78 (1H, ш), 8,26 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,38 (1H, д, J=7,3 Гц).

Приклад 704B

Синтез 1,3,3-триметил-8-(3-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етиламіно]пропокси)-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону

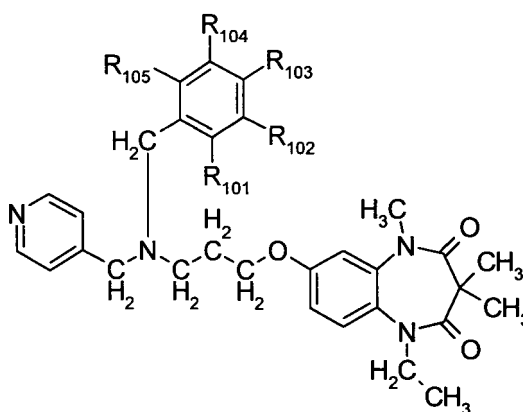
Застосовуючи придатний вихідний матеріал і методику Прикладу 18, синтезують цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,05 (3H, ш), 1,55 (3H, ш), 1,93-1,99 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,06 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,43 (3H, с), 4,01 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,09-4,15 (3H, м), 6,46 (1H, д, J=7,4 Гц), 6,66-6,72 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,11 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,46-7,51 (2H, м), 7,61-7,67 (1H, м), 7,87 (1H, ш), 8,41 (1H, д, J=8,0 Гц).

Застосовуючи придатні вихідні матеріали і методики вказаних вище Прикладів, одержують сполуки, показані в Таблицях 34-76.

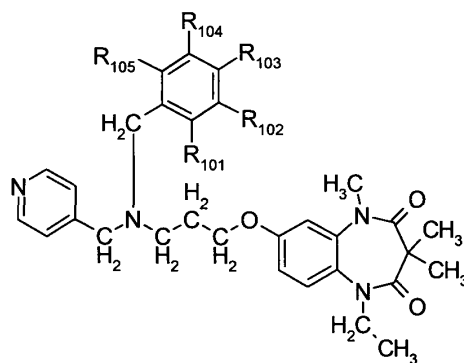
Таблиця 34



Приклад №	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
Приклад 705	-H	-H	-H	-H	-H	501
Приклад 706	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	577
Приклад 707	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	531
Приклад 708	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	531
Приклад 709	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	558
Приклад 710	-Cl	-H	-H	-H	-H	535

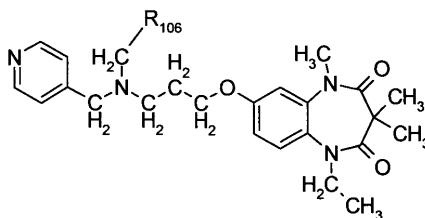
Приклад 711	-H	-Cl	-H	-H	-H	535
Приклад 712	-H	-H	-Cl	-H	-H	535
Приклад 713	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	531
Приклад 714	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H	577
Приклад 715	-H	-H	-2-ТІЄНІЛ	-H	-H	583
Приклад 716	-H	-H	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	578
Приклад 717	-H	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	-H	578
Приклад 718	-3-ПІРИДИЛ	-H	-H	-H	-H	578

Таблиця 35



Приклад №	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	MS (M+1)
Приклад 719	-H	-H		-H	-H	568
Приклад 720	-H	-H		-H	-H	567
Приклад 721	-H		-H	-H	-H	567
Приклад 722	-H	-H		-H	-H	579
Приклад 723	-H		-H	-H	-H	579
Приклад 724	-H	-H		-H	-H	584

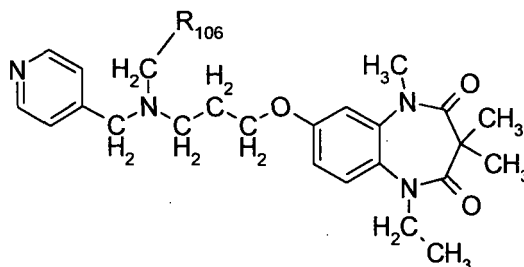
Таблиця 36



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 725	-3-ФУРИЛ	491
Приклад 726	-2-ПІРИДИЛ	502
Приклад 727	-3-ПІРИДИЛ	502
Приклад 728	-4-ПІРИДИЛ	502
Приклад 729	-2-ТІЄНІЛ	507
Приклад 730	-3-ТІЄНІЛ	507

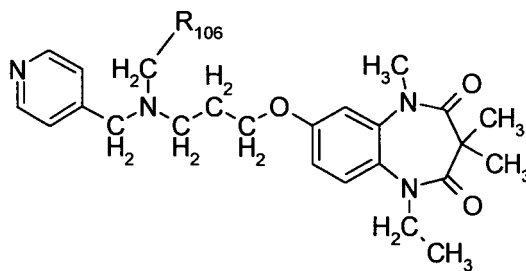
Приклад 731	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	527
Приклад 732	-2-ФУРИЛ	491
Приклад 733	-CH ₂ C ₆ H ₅	515
Приклад 734	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	529
Приклад 735	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	529
Приклад 736	-2-БЕНЗІАЗОЛІЛ	558

Таблиця 37



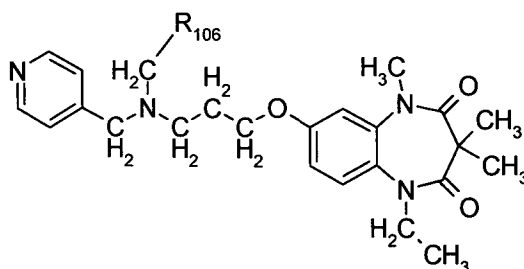
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 737		491
Приклад 738		505
Приклад 739		521
Приклад 740		541
Приклад 741		552
Приклад 742		552
Приклад 743		567
Приклад 744		554
Приклад 745		541

Таблиця 38



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 746		547
Приклад 747		584
Приклад 748		517
Приклад 749		508
Приклад 750		571
Приклад 751		541
Приклад 752		519
Приклад 753		582

Таблиця 39



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 754		555

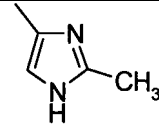
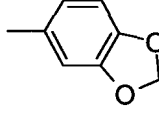
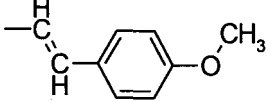
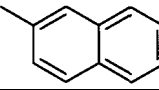
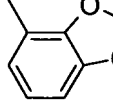
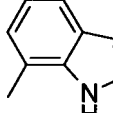
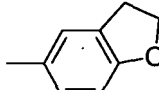
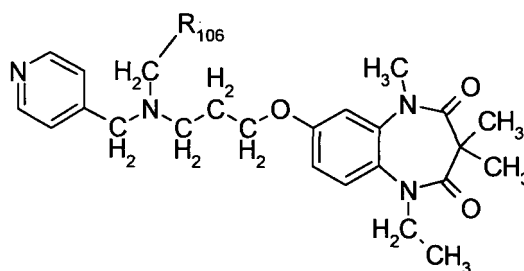
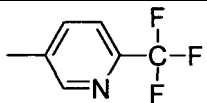
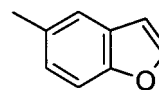
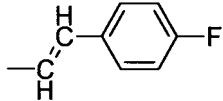
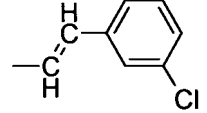
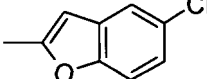
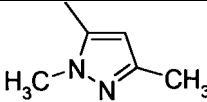
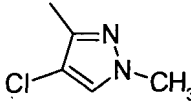
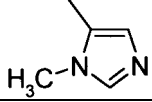
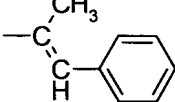
Приклад 755		505
Приклад 756		545
Приклад 757		557
Приклад 758		551
Приклад 759		545
Приклад 760		540
Приклад 761		543

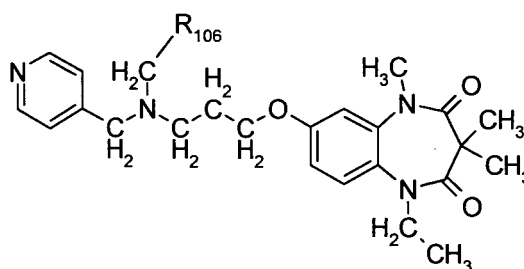
Таблица 40

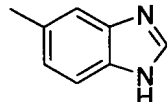
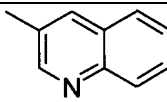
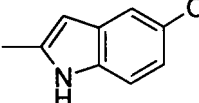
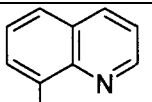
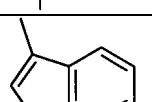
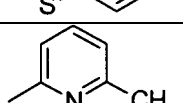
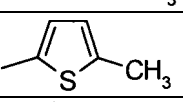
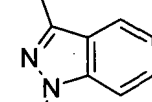


Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 762		570
Приклад 763		541
Приклад 764		545
Приклад 765		561
Приклад 766		575

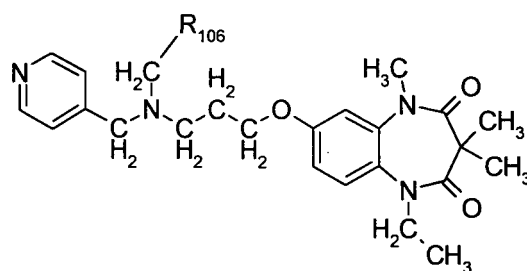
Приклад 767		519
Приклад 768		539
Приклад 769		505
Приклад 770		541

Таблиця 41



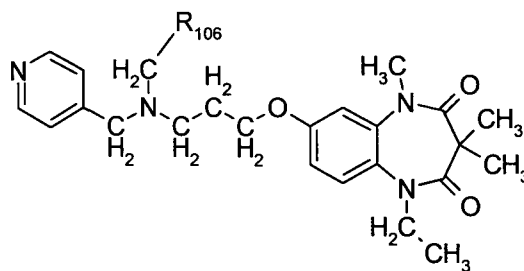
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 771		541
Приклад 772		552
Приклад 773		574
Приклад 774		552
Приклад 775		557
Приклад 776		516
Приклад 777		521
Приклад 778		555

Таблиця 42



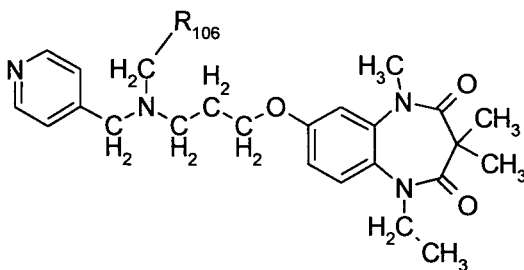
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 779		520
Приклад 780		584
Приклад 781		522
Приклад 782		559
Приклад 783		559
Приклад 784		536
Приклад 785		555
Приклад 786		554
Приклад 787		581

Таблиця 43



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 788		581
Приклад 789		542
Приклад 790		558
Приклад 791		556
Приклад 792		505
Приклад 793		545
Приклад 794		584

Таблиця 44



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 795		516

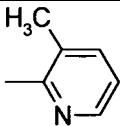
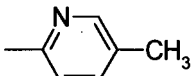
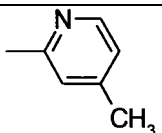
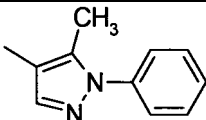
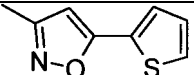
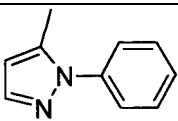
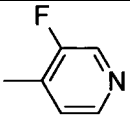
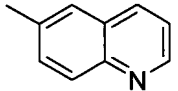
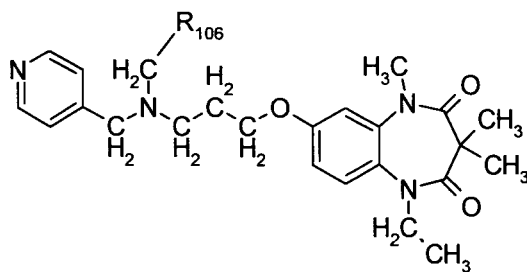
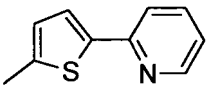
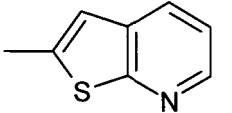
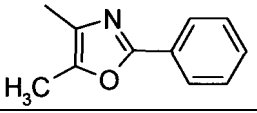
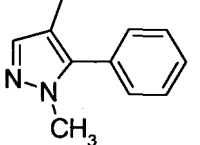
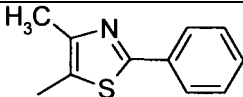
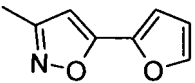
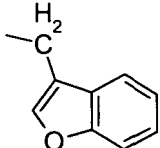
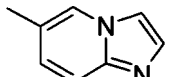
Приклад 796		516
Приклад 797		516
Приклад 798		516
Приклад 799		581
Приклад 800		574
Приклад 801		567
Приклад 802		520
Приклад 803		552

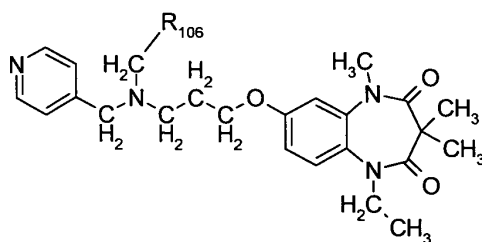
Таблица 45



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 804		584
Приклад 805		558
Приклад 806		582
Приклад 807		581

Приклад 808		598
Приклад 809		558
Приклад 810		555
Приклад 811		541

Таблиця 46



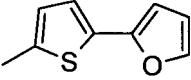
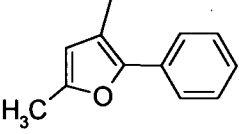
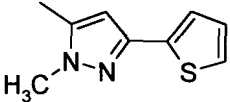
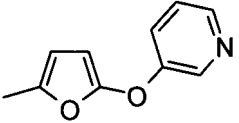
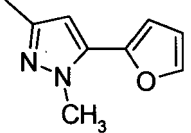
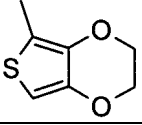
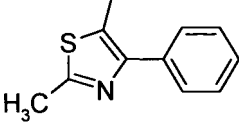
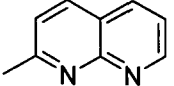
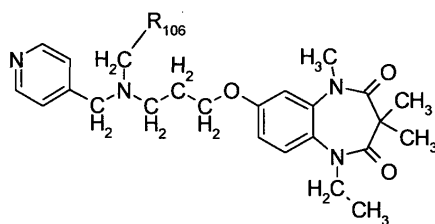
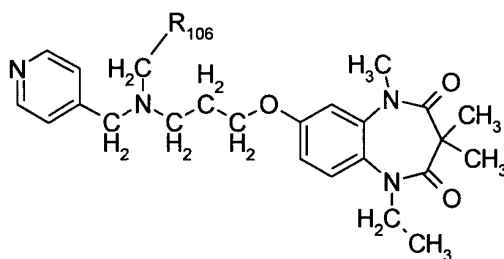
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 812		573
Приклад 813		581
Приклад 814		587
Приклад 815		584
Приклад 816		571
Приклад 817		565
Приклад 818		598
Приклад 819		553

Таблица 47



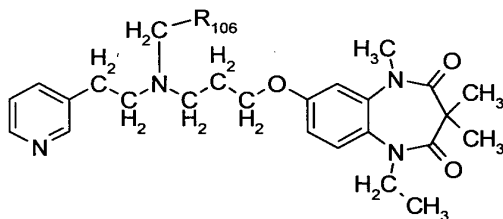
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 820		571
Приклад 821		573
Приклад 822		505
Приклад 823		541
Приклад 824		625
Приклад 825		595
Приклад 826		516
Приклад 827		536

Таблица 48



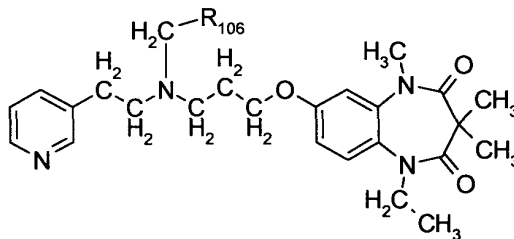
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 828		520
Приклад 829		505

Таблиця 49



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 830		554
Приклад 831		598
Приклад 832		559
Приклад 833		569
Приклад 834		569
Приклад 835		598
Приклад 836		625
Приклад 837		567

Таблиця 50



Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 838		585
Приклад 839		585

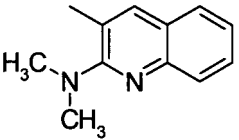
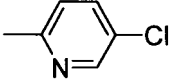
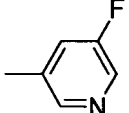
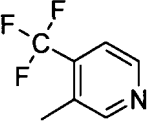
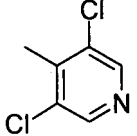
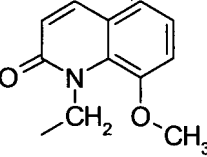
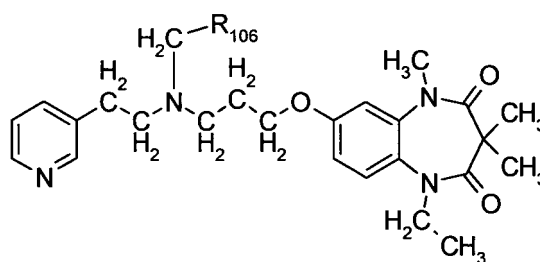
Приклад 840		609
Приклад 841		550
Приклад 842		534
Приклад 843		584
Приклад 844		584
Приклад 845		626

Таблица 51



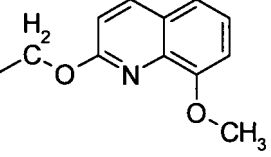
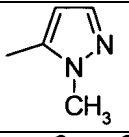
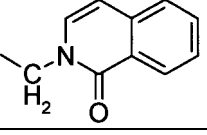
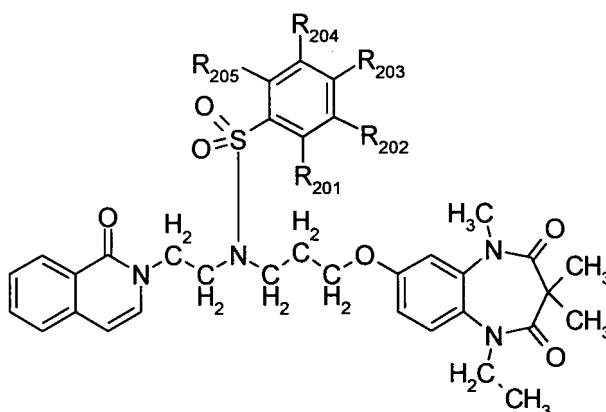
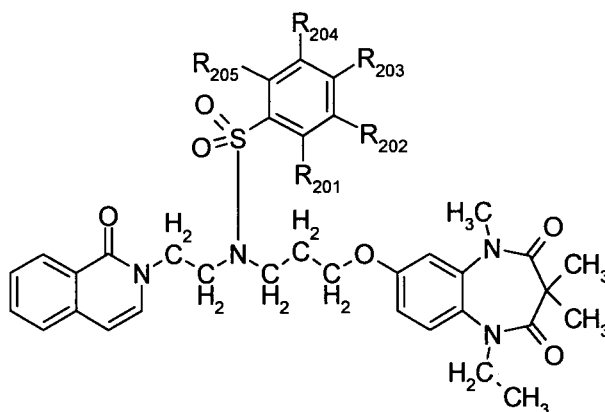
Приклад №	R ₁₀₆	MS (M+1)
Приклад 846		626
Приклад 847		519
Приклад 848		596

Таблица 52



Приклад №	R ₂₀₁	R ₂₀₂	R ₂₀₃	R ₂₀₄	R ₂₀₅	MS (M+1)
Приклад 849	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	661
Приклад 850	-H	-H	-Cl	-H	-H	665
Приклад 851	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	645
Приклад 852	-H	-H	-F	-H	-H	649
Приклад 853	-H	-H	-H	-H	-Cl	665
Приклад 854	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	689
Приклад 855	-CN	-H	-H	-H	-H	656
Приклад 856	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	661
Приклад 857	-H	-F	-H	-H	-H	649
Приклад 858	-H	-H	-H	-H	-F	649
Приклад 859	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	645
Приклад 860	-H	-Cl	-H	-H	-H	665
Приклад 861	-H	-H	-H	-H	-H	631
Приклад 862	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	688
Приклад 863	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	645
Приклад 864	-H	-CO ₂ H	-H	-H	-H	675
Приклад 865	-H	-CN	-H	-H	-H	656
Приклад 866	-H	-H	-CN	-H	-H	656

Таблица 53



Приклад №	R ₂₀₁	R ₂₀₂	R ₂₀₃	R ₂₀₄	R ₂₀₅	MS (M+1)
Приклад 867	-H	-H		-H	-H	698
Приклад 868	-H	-H		-H	-H	711

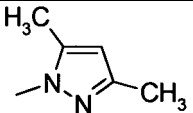
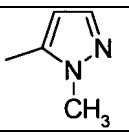
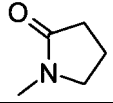
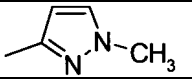
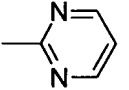
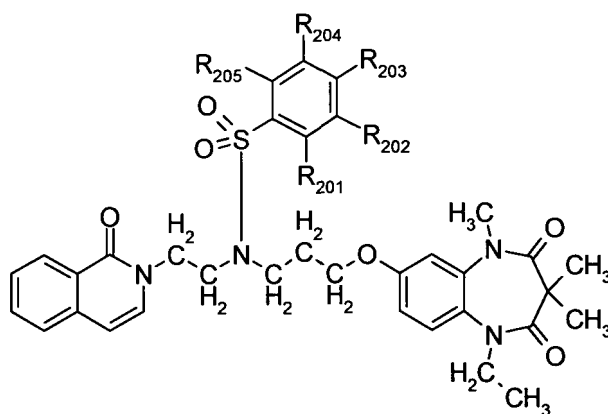
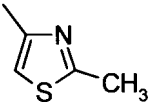
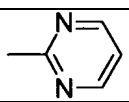
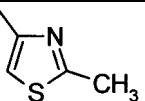
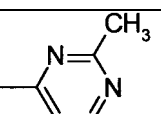
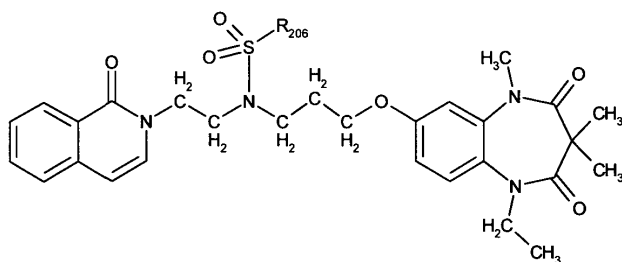
Приклад 869	-H	-H		-H	-H	725
Приклад 870	-H		-H	-H	-H	711
Приклад 871	-H	-H		-H	-H	714
Приклад 872	-H		-H	-H	-H	711
Приклад 873	-H		-H	-H	-H	709

Таблица 54



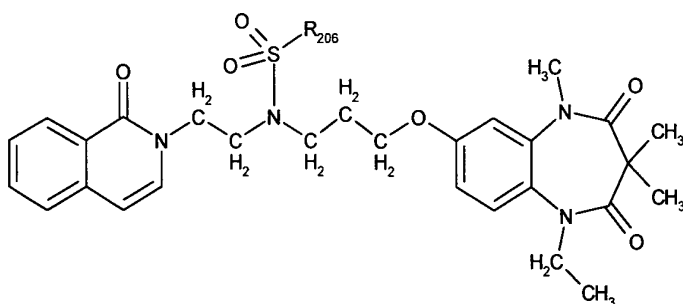
Приклад №	R ₂₀₁	R ₂₀₂	R ₂₀₃	R ₂₀₄	R ₂₀₅	MS (M+1)
Приклад 874	-H		-H	-H	-H	728
Приклад 875	-H	-H		-H	-H	709
Приклад 876	-H	-H		-H	-H	728
Приклад 877	-H		-H	-H	-H	723

Таблиця 55



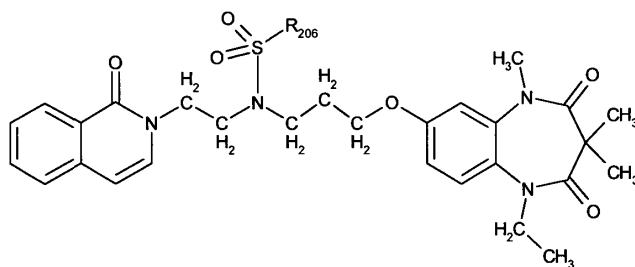
Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 878	-2-ТІЄНІЛ	637
Приклад 879	-CH ₂ C ₆ H ₅	645
Приклад 880	-3-ТІЄНІЛ	637
Приклад 881	-2-ФУРИЛ	621

Таблиця 56



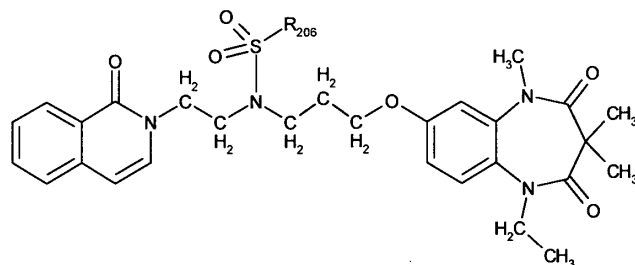
Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 882		682
Приклад 883		635
Приклад 884		689
Приклад 885		671
Приклад 886		702
Приклад 887		696
Приклад 888		682

Таблиця 57

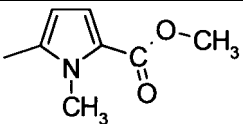
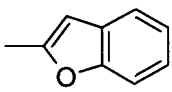
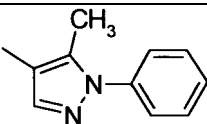
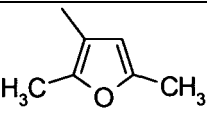
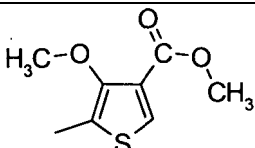
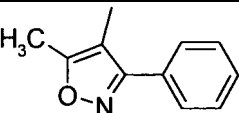


Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 889		683
Приклад 890		650
Приклад 891		705
Приклад 892		709
Приклад 893		695
Приклад 894		684
Приклад 895		665

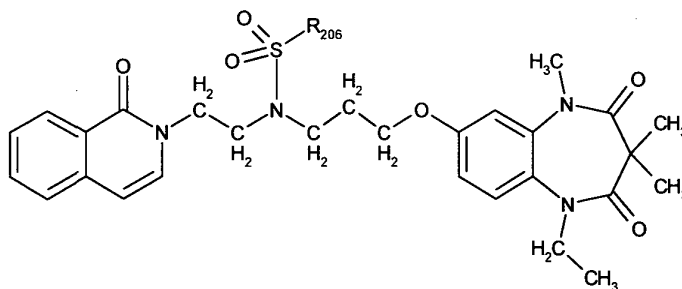
Таблиця 58

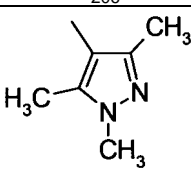
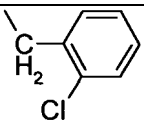
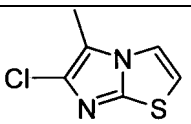
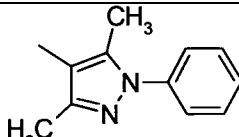


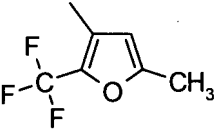
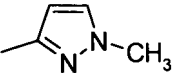
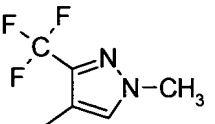
Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 896		651
Приклад 897		693

Приклад 898		692
Приклад 899		671
Приклад 900		711
Приклад 901		649
Приклад 902		725
Приклад 903		712

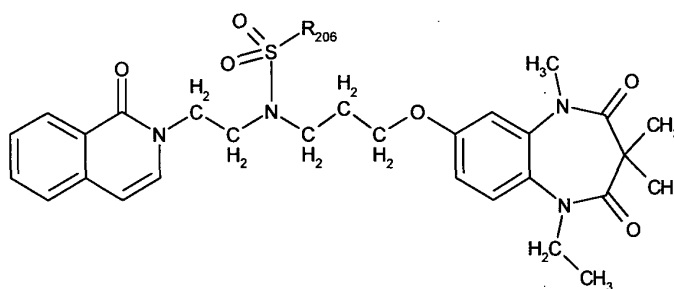
Таблиця 59



Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 904		663
Приклад 905		679
Приклад 906		711
Приклад 907		725

Приклад 908		703
Приклад 909		635
Приклад 910		703

Таблиця 60



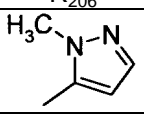
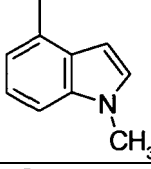
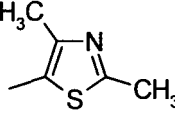
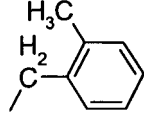
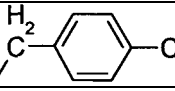
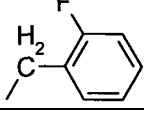
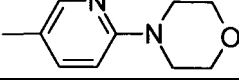
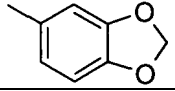
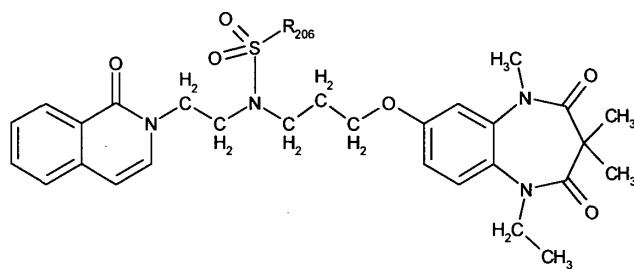
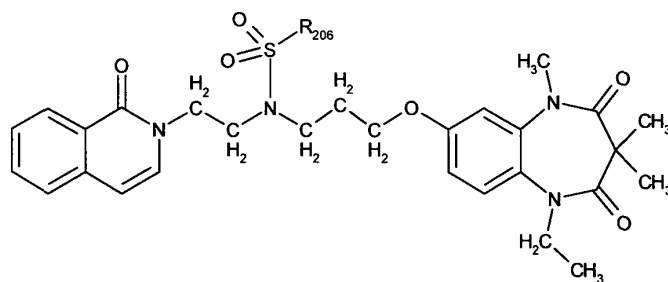
Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 911		635
Приклад 912		684
Приклад 913		666
Приклад 914		659
Приклад 915		679
Приклад 916		663
Приклад 917		717
Приклад 918		675

Таблица 61



Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 919		673
Приклад 920		704
Приклад 921		636
Приклад 922		684
Приклад 923		703
Приклад 924		686
Приклад 925		663

Таблица 62



Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 926		714
Приклад 927		700

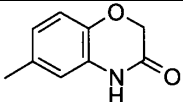
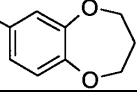
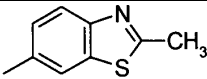
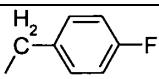
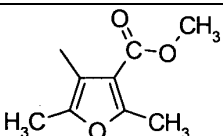
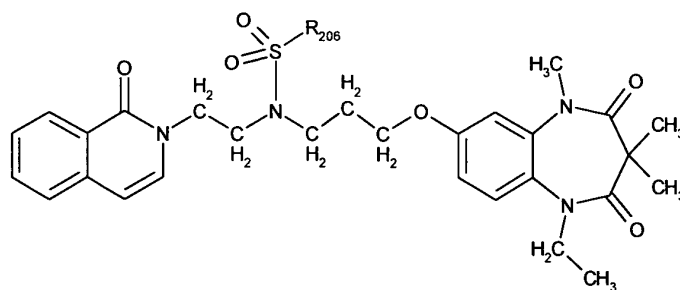
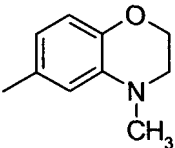
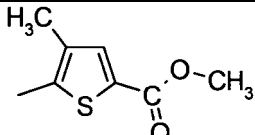
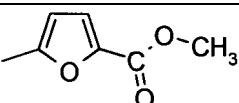
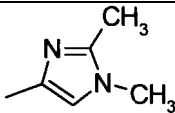
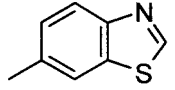
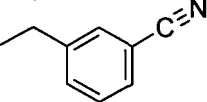
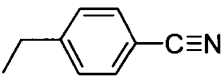
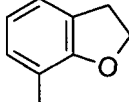
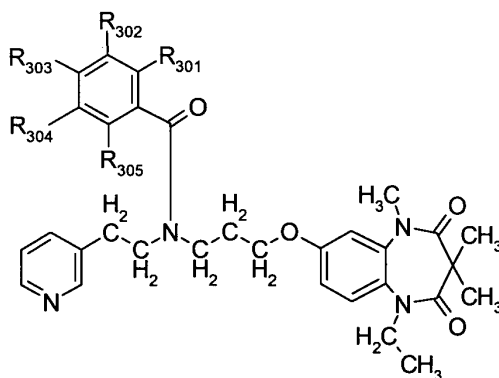
Приклад 928		702
Приклад 929		703
Приклад 930		702
Приклад 931		663
Приклад 932		707

Таблица 63



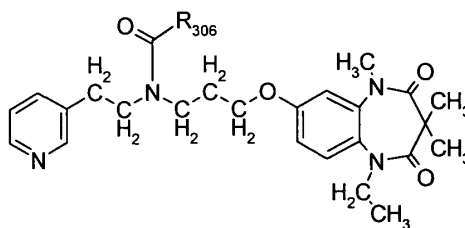
Приклад №	R ₂₀₆	MS (M+1)
Приклад 933		702
Приклад 934		709
Приклад 935		679
Приклад 936		649
Приклад 937		688
Приклад 938		670
Приклад 939		670
Приклад 940		673

Таблиця 64



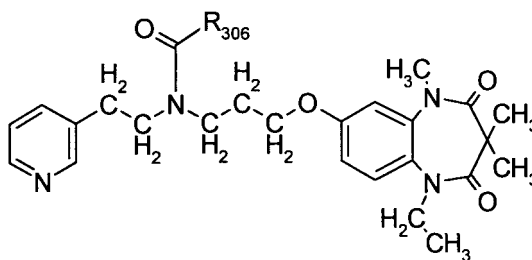
Приклад №	R ₃₀₁	R ₃₀₂	R ₃₀₃	R ₃₀₄	R ₃₀₅	MS (M+1)
Приклад 941	-H	-H	-H	-H	-H	529
Приклад 942	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	543
Приклад 943	-H	-H	-Cl	-H	-H	563
Приклад 944	-H	-H	-F	-H	-H	547
Приклад 945	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	559
Приклад 946	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	559
Приклад 947	-Cl	-H	-H	-H	-H	563
Приклад 948	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	543
Приклад 949	-F	-H	-H	-H	-H	547
Приклад 950	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	559
Приклад 951	-H	-Cl	-H	-H	-H	563
Приклад 952	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	543
Приклад 953	-H	-F	-H	-H	-H	547

Таблиця 65



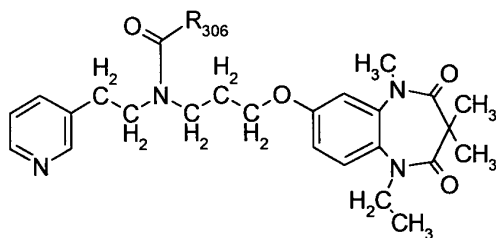
Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 954	-CH ₂ OC ₆ H ₅	559
Приклад 955	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	557
Приклад 956	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	555
Приклад 957	-2-ПІРИДИЛ	530
Приклад 958	-3-ПІРИДИЛ	530
Приклад 959	-4-ПІРИДИЛ	530
Приклад 960	-2-ФУРИЛ	519
Приклад 961	-2-ТІЄНІЛ	535
Приклад 962	-3-ФУРИЛ	519
Приклад 963	-3-ТІЄНІЛ	535
Приклад 964	-2-БЕНЗТІАЗОЛІЛ	586

Таблиця 66



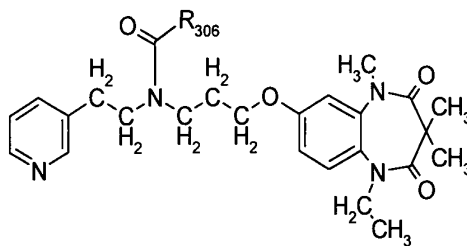
Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 965		558
Приклад 966		544
Приклад 967		544
Приклад 968		544
Приклад 969		549
Приклад 970		549
Приклад 971		585
Приклад 972		556
Приклад 973		556

Таблиця 67



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 974		568
Приклад 975		568
Приклад 976		580
Приклад 977		580
Приклад 978		580
Приклад 979		580
Приклад 980		580
Приклад 981		580

Таблиця 68



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 982		569
Приклад 983		582

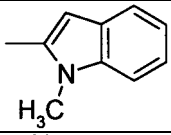
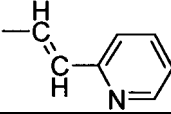
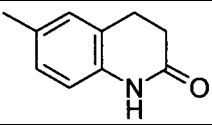
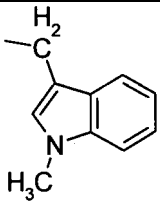
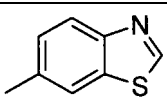
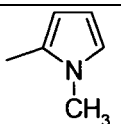
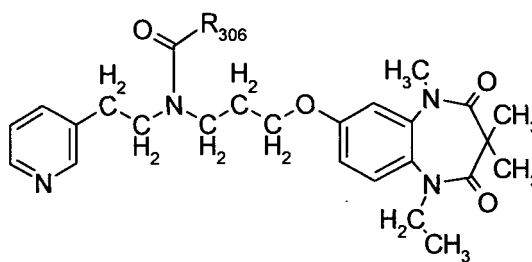
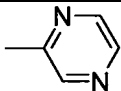
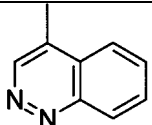
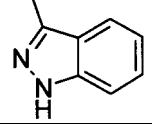
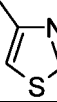
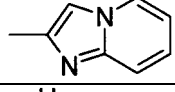
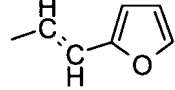
Приклад 984		582
Приклад 985		556
Приклад 986		598
Приклад 987		596
Приклад 988		586
Приклад 989		532

Таблица 69



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 990		531
Приклад 991		581
Приклад 992		569
Приклад 993		536
Приклад 994		569
Приклад 995		545

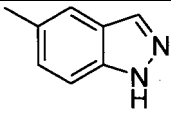
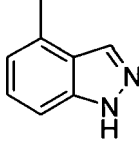
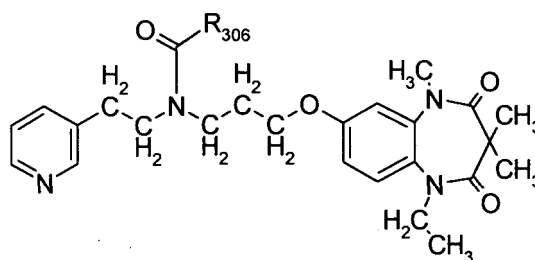
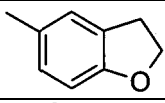
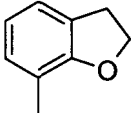
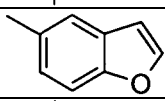
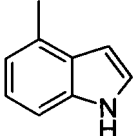
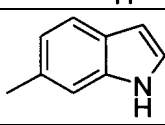
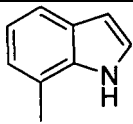
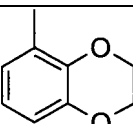
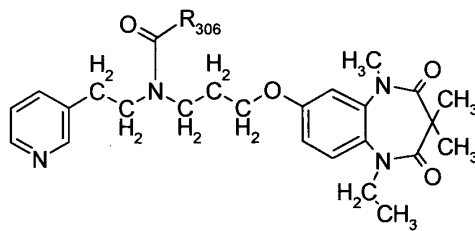
Приклад 996		569
Приклад 997		569

Таблица 70



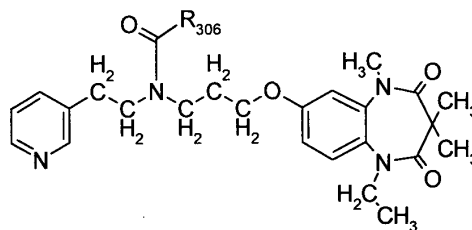
Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 998		571
Приклад 999		571
Приклад 1000		569
Приклад 1001		568
Приклад 1002		568
Приклад 1003		568
Приклад 1004		587

Таблиця 71



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 1005		581
Приклад 1006		581
Приклад 1007		587
Приклад 1008		600
Приклад 1009		533
Приклад 1010		533
Приклад 1011		584
Приклад 1012		533

Таблиця 72



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 1013		578
Приклад 1014		561

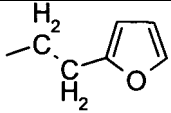
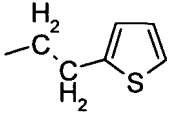
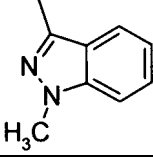
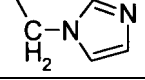
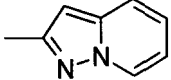
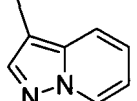
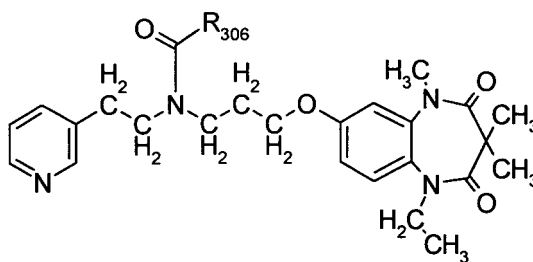
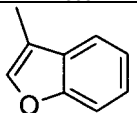
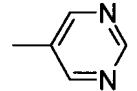
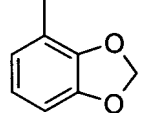
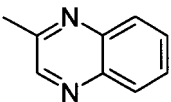
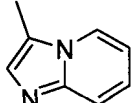
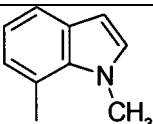
Приклад 1015		547
Приклад 1016		563
Приклад 1017		583
Приклад 1018		533
Приклад 1019		569
Приклад 1020		569

Таблица 73



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 1021		569
Приклад 1022		531
Приклад 1023		573
Приклад 1024		581
Приклад 1025		569
Приклад 1026		582

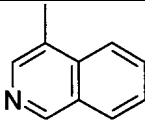
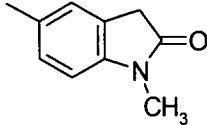
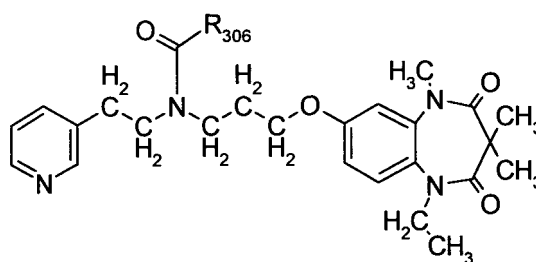
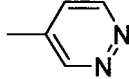
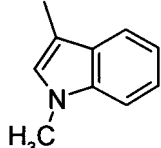
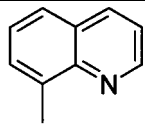
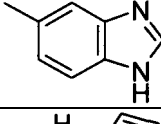
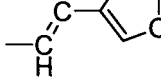
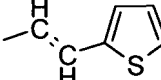
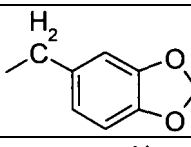
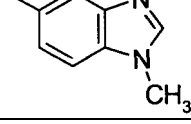
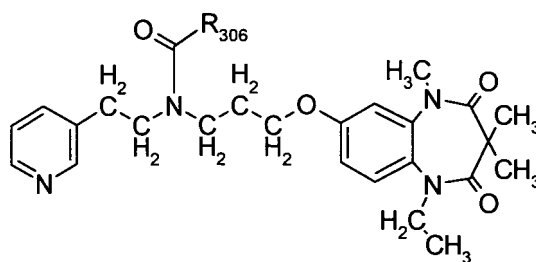
Приклад 1027		580
Приклад 1028		598

Таблица 74



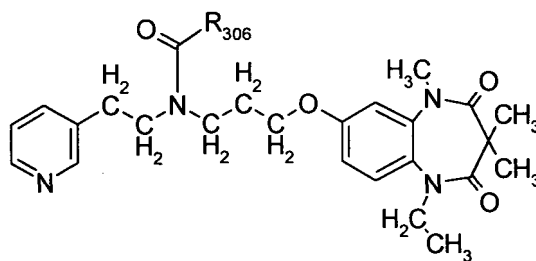
Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 1029		531
Приклад 1030		582
Приклад 1031		580
Приклад 1032		569
Приклад 1033		545
Приклад 1034		561
Приклад 1035		587
Приклад 1036		583

Таблиця 75

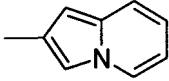
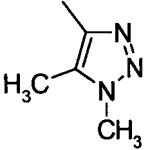
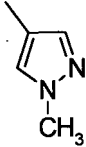


Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 1037		582
Приклад 1038		582
Приклад 1039		533
Приклад 1040		584
Приклад 1041		581
Приклад 1042		531
Приклад 1043		580

Таблиця 76



Приклад №	R ₃₀₆	MS (M+1)
Приклад 1044		580

Приклад 1045		568
Приклад 1046		548
Приклад 1047		533

Фармакологічний тест 1

(1) Одержання експресуючих людський Kv1.5 клітинних ліній CHO-K1

Клітинні лінії CHO-K1, стабільно експресуючі людські Kv1.5 канали, одержують наступним чином.

Людську Kv1.5 кДНК повної довжини клонують з бібліотеки кДНК серця людини (одержаної від Stratagene). Одержана послідовність людського Kv1.5 відповідає послідовності, описаній в FASEB J. 5, 331-337 (1991).

Одержану людську Kv1.5 кДНК вбудовують в плазмід, що кодує CMV промотор і G418 маркер стійкості, з одержанням вектора експресії Kv1.5. Вектор експресії людського Kv1.5 трансфікують в CHO-K1 клітини методом ліпофектаміну. Після культивування клітин в середовищі F-12 (одержаному від Invitrogen Corp.), що містить 10 % ФРФБ (одержаного від Invitrogen Corp.), протягом 3 або 4 днів, середовище замінюють ФРФБ-вмісним середовищем F-12, яке включає 1,000 мкг/мл G418 (одержаного від Invitrogen Corp.), і виділяють окремі колонії. Кількість експресії Kv1.5 каналу в окремих колоніях кількісно оцінюють на рівні мРНК із застосуванням ЗТ-ПЛР і потім кількісно оцінюють на білковому рівні вестерн-блотингом. Нарешті, експресований струм аналізують методом фіксації потенціалу. Клітинні лінії, експресуючі струм 200 пА або більше на клітину, вибирають як експресуючі канал клітинні лінії для вимірювання активності методом фіксації потенціалу (петч-клемп).

(2) Одержання клітинної лінії CHO, експресуючої людський GIRK1/4

Клітинні лінії CHO, стабільно експресуючі людські GIRK1/4 канали, одержують наступним чином.

Людську GIRK1 кДНК повної довжини клонують з бібліотек кДНК, одержаних з клітин HuH і HeLa. GIRK4 кДНК повної довжини збільшують з бібліотеки кДНК серця людини (одержаної від Clontech Laboratories, Inc.) із застосуванням ПЛР і синтетичних праймерів, показаних в таблиці 1, і клонують в сайт рестрикційної ендонуклеази Eco-R1 з pCR-Blunt (одержаної від Invitrogen Corporation) або в сайт HincII з pUC118 (одержаної від Takara Bio, Inc.).

Таблиця 77

Праймер	Послідовність	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	SEQ ID No.1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID No.2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID No.3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID No.4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCAGCC-3'	SEQ ID No.5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID No.6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCAGAGCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID No.7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID No.8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID No.9

Одержані послідовності людських GIRK1 і GIRK4 кДНК відповідають відомим послідовностям (база даних NCBI: GIRK1 (NM_002239) і GIRK4 (NM_000890), відповідно). Одержані GIRK1 і GIRK4 кДНК послідовності клонують в сайт рестрикційної ендонуклеази Eco-

RI з pCR-Blunt (одержана від Invitrogen Corporation) або в сайт HincII з pUC118 (одержаної від Takara Bio, Inc.). Вектор експресії GIRK4 конструюють вставкою в сайт BamHI-XhoI з pcDNA5/FRT. Вектор експресії GIRK1 конструюють вставкою в сайт KpnI-XhoI з pcDNA3.1(+) або pCAG_neo. Клітини FLP-IN-CHO (одержані від Invitrogen Corporation) трансфікують векторами експресії людського GIRK1 і GIRK4 із застосуванням Ліпофектаміну-2000 (одержаного від Invitrogen Corporation) згідно з протоколом, прикладеним до реагенту, або із застосуванням методу електронної індукції ("Nucleofector Kit-T", виробництва Амаха). Спочатку клітини, трансфіковані вектором експресії GIRK4, культивують в середовищі F-12 із 10 % вмістом сироватки (виробництва Sigma) з додаванням 600 мкг/мл гідроміцину в інкубаторі з 5 % двоокисом вуглецю при 37 °C. Потім клітини, експресуючі GIRK4, трансфікують вектором експресії GIRK1 і культивують в середовищі F-12 із 10 % вмістом сироватки з додаванням 350 мкг/мл G418 і 600 мкг/мл гідроміцину в інкубаторі з 5 % двоокисом вуглецю при 37 °C для вибору клітинних ліній, експресуючих GIRK1/4. Клітинні популяції, ріст яких спостерігається через близько 2 тижні, виділяють із застосуванням клонзамикальних кілець, і одержані окремі колонії проліферують. РНК екстрагують з окремих колоній, і кДНК з однією ниткою синтезують із застосуванням набору для синтезу кДНК (виробництва Invitrogen Corporation), і експресію кількісно оцінюють на рівні мРНК із застосуванням ПЛР в реальному часі (Applied Biosystems, Ltd.). Нарешті, експресований струм аналізують методом фіксації потенціалу, описаним нижче. Клітинні лінії, експресуючі струм 500 па або більше на клітину, вибирають як клітинні лінії, експресуючі канал, для вимірювання активності методом фіксації потенціалу.

(3) Вимірювання струму іонного каналу методом фіксації потенціалу (клітинна лінія CHO-K1, експресуюча людський Kv1.5)

Експеримент проводять із застосуванням фіксації потенціалу при кімнатній температурі (20-26 °C). Перфузійну камеру, що має діаметр 20 мм (швидкість потоку: близько 5 мл/хв.), встановлюють на столі інвертованого фазово-контрастного мікроскопа (виробництва Nikon Corporation), розміщеного на столі, ізольованому від вібрації. Покривне скло, покрите полі-L-лізином (виробництва Sigma) (діаметр: 15 мм, виробництва Matsunami Glass Ind., Ltd.), на якому культивують експресуючі людський Kv1.5, поміщують в перфузійну камеру.

Застосовують деполяризуючі стимулюючі імпульси і іонний струм записують із застосуванням підсилювача фіксації потенціалу (EPC-7 або EPC-7 PLUS, виробництва HEKA) і персонального комп'ютера (виробництва IBM Corp.), в якому встановлене програмне забезпечення для збирання і аналізу даних струму іонного каналу (PULSE 8.77, виробництва HEKA). Струм вимірюють в клітинній конфігурації методики фіксації потенціалу. Кінчик (опір: 2-4 МΩ) піпетки з боросилікатного скла (виробництва Sutter Instrument Co.) обережно вміщують в клітинну мембрану із застосуванням тривимірного механічного мікроманіпулятора (виробництва Shoshin EM Corporation). Незначне всмоктування дає утворення гіга ущільнення (опір піпетки зростає до більше 1 ГΩ). Отже, більш сильне всмоктування застосовують для руйнування мембрани клітини. Ємнісний струм, одержаний з мембрани клітин, коректують із застосуванням підсилювача фіксації потенціалу. Отже, опір втрат (Rs) між піпеткою і внутрішньою частиною клітини змінюють і коректують.

Композиція застосовуваного позаклітинного розчину показана нижче. Якщо не вказано інакше, ці компоненти одержують від Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 mM
KCl	40 mM
CaCl ₂	1,8 mM
MgCl ₂	1 mM
NaH ₂ PO ₄	0,33 mM
HEPES	5 mM
Глюкоза	5,5 mM
	(pH=7,4)

Кожну тестовану сполуку одержують у вигляді 1000-кратного концентрованого маточного розчину, який розчинений в ДМСО і потім розведений у позаклітинному розчині.

Композиція внутрішнього розчину для електрода показана нижче. Якщо не вказано інакше, ці компоненти одержують від Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

КОН	100 mM
KCl	40 mM
Аспарагінова кислота	70 mM
MgCl ₂	1 mM
MgATP	5 mM
K ₂ креатинфосфат	5 mM

HEPES	5 mM
EGTA	5 mM
	(pH=7,2)

(4) Вимірювання струму іонного каналу методом фіксації потенціалу (клітинна лінія CHO-K1, експресуюча людський GIRK1/4)

Експеримент проводять із застосуванням фіксації потенціалу при кімнатній температурі (20-26 °C). Перфузійну камеру, що має діаметр 20 мм (швидкість потоку: близько 5 мл/хв.) встановлюють на столі інвертованого фазово-контрастного мікроскопа (виробництва Nikon Corporation), розміщеного на столі, ізольованому від вібрації. Покривне скло, покрите полі-L-лізином (виробництва Sigma) (діаметр: 15 мм, виробництва Matsunami Glass Ind., Ltd.), на якому культивують експресуючі людський GIRK1/4, поміщують в перфузійну камеру.

Застосовують гіперполяризуючі стимулюючі імпульси і іонний струм записують із застосуванням підсилювача фіксації потенціалу (EPC-7 або EPC-7 PLUS, виробництва HEKA) і персонального комп'ютера (виробництва IBM Corp.), в якому встановлене програмне забезпечення для збирання і аналізу даних струму іонного каналу (PULSE 8.77, виробництва HEKA). Струм вимірюють в клітинній конфігурації методики фіксації потенціалу. Кінчик (опір: 2-4 МΩ) піпетки з боросилікатного скла (виробництва Sutter Instrument Co.) обережно вміщують в клітинну мембрану із застосуванням тривимірної механічної мікроманіпулятора (виробництва Shoshin EM Corporation). Незначне всмоктування дає утворення тіла ущільнення (опір піпетки зростає до більше 1 ГΩ). Отже, більш сильне всмоктування застосовують для руйнування мембрани клітини. Ємнісний струм, одержаний з мембрани клітин, коректують із застосуванням підсилювача фіксації потенціалу. Отже, опір втрат (R) між піпеткою і внутрішньою частиною клітини змінюють і коректують.

Композиція застосовуваного позаклітинного розчину показана нижче. Якщо не вказано інакше, ці компоненти одержують від Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 mM
KCl	4 mM
CaCl ₂	1,8 mM
MgCl ₂	1 mM
NaH ₂ PO ₄	0,33 mM
HEPES	5 mM
Глюкоза	5,5 mM
	(pH=7,4)

Кожну тестовану сполуку одержують у вигляді 1000-кратного концентрованого маточного розчину, який розчинений в ДМСО і потім розведений у позаклітинному розчині.

Композиція внутрішнього розчину для електрода показана нижче. Якщо не вказано інакше, ці компоненти одержують від Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 mM
KCl	40 mM
Аспарагінова кислота	70 mM
MgCl ₂	1 mM
MgATP	5 mM
K ₂ креатинфосфат	5 mM
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM
	(pH=7,2)

(5) Вимірювання людського Kv1.5 струму

Поки потенціал мембрани витримують при -80 мВ, деполяризуючі імпульси (-80 мВ протягом 0,05 секунди → +40 мВ протягом 0,2 секунди → -40 мВ протягом 0,2 секунди → -80 мВ протягом 0,05 секунди) застосовують при частоті стимуляції 1 Гц для вимірювання струму Kv1.5 каналу. Більш конкретно, спочатку, обприскуючи позаклітинним розчином, що містить 0,1 % ДМСО, і витримуючи потенціал мембрани -80 мВ, застосовують деполяризуючі імпульси. Струм, одержаний під час застосування імпульсу, записують як струм за відсутності тестованої сполуки. Потім, обприскуючи позаклітинним розчином, що містить 0,1 мкМ тестованої сполуки, і витримуючи потенціал мембрани -80 мВ, застосовують деполяризуючі імпульси. Після стабілізації інгібувального ефекту тестованої сполуки записують струм. Ту ж методику повторюють із застосуванням позаклітинного розчину, що містить 1 мкМ тестованої сполуки, і потім із застосуванням позаклітинного розчину, що містить 10 мкМ тестованої сполуки. Струм, одержаний із застосуванням розчину, що містить тестовану сполуку в кожній концентрації, записують.

Дані аналізують із застосуванням крокового кінцевого струму, записаного під час +40 мВ деполяризуючої стимуляції. "Кроковий кінцевий струм" стосується середнього струму, що тече в період від 195 до 199 мілісекунд з початку стимуляції +40 мВ деполяризуючим імпульсом.

Застосовуючи кроковий кінцевий струм в присутності тестованої сполуки і кроковий кінцевий струм за відсутності тестованої сполуки, розраховують відносний струм в розчині, що містить тестовану сполуку в кожній концентрації, із застосуванням наступної формули:

Відносний струм = (Кроковий кінцевий струм в присутності тестованої сполуки) / (Кроковий кінцевий струм за відсутності тестованої сполуки)

(6) Вимірювання людського GIRK1/4 струму

Поки потенціал мембрани витримують при -80 мВ, гіперполяризуючі імпульси (-80 мВ протягом 0,05 секунди → -120 мВ протягом 0,2 секунди → -80 мВ протягом 0,05 секунди) застосовують при частоті стимуляції 1 Гц для вимірювання струму GIRK1/4 каналу. Більш конкретно, спочатку, обприскуючи позаклітинним розчином, що містить 0,1 % ДМСО, і витримуючи потенціал мембрани -80 мВ, застосовують гіперполяризуючі імпульси. Струм, одержаний під час застосування імпульсу, записують як струм за відсутності тестованої сполуки. Потім, обприскуючи позаклітинним розчином, що містить 0,1 мкМ тестованої сполуки, і витримуючи потенціал мембрани -80 мВ, застосовують гіперполяризуючі імпульси. Після стабілізації інгібувального ефекту тестованої сполуки записують струм. Ту ж методику повторюють із застосуванням позаклітинного розчину, що містить 1 мкМ тестованої сполуки, і потім із застосуванням позаклітинного розчину, що містить 10 мкМ тестованої сполуки. Струм, одержаний із застосуванням розчину, що містить тестовану сполуку в кожній концентрації, записують.

Дані аналізують із застосуванням крокового кінцевого струму, записаного під час -120 мВ деполяризуючої стимуляції. "Кроковий кінцевий струм" стосується середнього струму, що тече в період від 195 до 199 мілісекунд з початку стимуляції -120 мВ деполяризуючим імпульсом.

Застосовуючи кроковий кінцевий струм в присутності тестованої сполуки і кроковий кінцевий струм за відсутності тестованої сполуки, розраховують відносний струм в розчині, що містить тестовану сполуку в кожній концентрації, із застосуванням наступної формули:

Відносний струм = (Кроковий кінцевий струм в присутності тестованої сполуки) / (Кроковий кінцевий струм за відсутності тестованої сполуки)

(7) Розрахунок інгібувального дії на іонний струм Kv1.5 каналу і струм GIRK1/4 каналу

Концентрацію для 50 % інгібування струму Kv1.5 каналу або струму GIRK1/4 каналу (значення IC₅₀) розраховують згідно з наступним рівнянням нелінійної регресії:

Відносний струм = $1/(1 + [\text{Концентрація сполуки}]/IC_{50})^{nH}$,

де nH є коефіцієнтом Хілла.

У Таблиці 78 показані результати тестування.

Таблиця 78

Тестована сполука	KV1.5 IC ₅₀ (мкМ)	GIRK1/4 IC ₅₀ (мкМ)
Сполука з Прикладу 8	0,40	0,93
Сполука з Прикладу 10	0,58	3,6
Сполука з Прикладу 14	0,58	0,72
Сполука з Прикладу 19	0,54	1,4
Сполука з Прикладу 23	0,18	0,25
Сполука з Прикладу 31	1,30	2,90
Сполука з Прикладу 45	0,69	2,15
Сполука з Прикладу 50	0,25	0,46
Сполука з Прикладу 51	0,21	1,5
Сполука з Прикладу 54	0,28	0,97
Сполука з Прикладу 63	0,24	0,92
Сполука з Прикладу 68	0,38	5,1
Сполука з Прикладу 85	0,15	0,15
Сполука з Прикладу 125	0,19	0,091
Сполука з Прикладу 132	0,27	0,27
Сполука з Прикладу 200	0,29	0,59
Сполука з Прикладу 229	0,16	0,69
Сполука з Прикладу 242	0,18	0,22
Сполука з Прикладу 380	0,16	0,49

Сполука з Прикладу 395	0,19	0,33
Сполука з Прикладу 398	0,22	0,49
Сполука з Прикладу 417	0,18	0,98
Сполука з Прикладу 464	0,44	3,20
Сполука з Прикладу 551	0,39	5,20
Сполука з Прикладу 568	0,42	0,05
Сполука з Прикладу 573	0,33	1,50
Сполука з Прикладу 575	0,44	0,50
Сполука з Прикладу 590	0,46	2,40
Сполука з Прикладу 595	0,50	0,79
Сполука з Прикладу 611	0,31	0,37
Сполука з Прикладу 628	0,98	2,50
Сполука з Прикладу 629	0,76	0,17
Сполука з Прикладу 633	1,10	8,40
Сполука з Прикладу 634	0,36	0,49

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> СПОЛУКА БЕНЗОДІАЗЕПІНУ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

<130> P09-01

<150> JP 2008-041296

<151> 2008-2-22

<150> JP 2008-227368

<151> 2008-9-4

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 25

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 1

atgtctgcac tccgaaggaa atttg

25

<210> 2

<211> 22

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 2

ttatgtgaag cgatcagagt tc

22

<210> 3

<211> 33

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 3

gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc

33

<210> 4

<211> 19

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 4

ggtgtctgcc gagatttga

19

<210> 5

<211> 20

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер r

<400> 5

ccgagtgtag gcgatcaccc

20

<210> 6

<211> 24

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 6

atggctggcg attctaggaa tgcc

24

<210> 7

<211> 23

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 7

tctcaccgag cccctggcct ccc

23

<210> 8

<211> 20

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

<400> 8

aaccaggaca tggagattgg

20

<210> 9

<211> 20

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Праймер

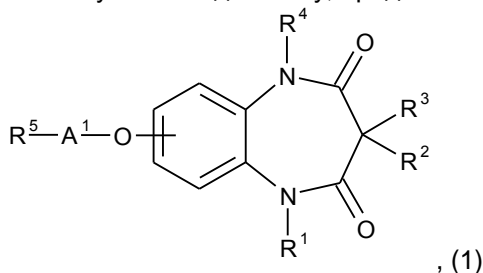
<400> 9

gagaacagga aagcggacac

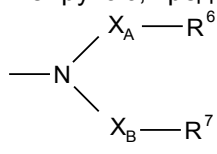
20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука бензодіазепіну, представлена загальною формулою (1)



або її сіль,
де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 кожний незалежно є воднем або нижчим алкілом;
 R^2 і R^3 можуть бути зв'язані з утворенням нижчого алкілену;
 A^1 є нижчим алкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше гідрокси; і
 R^5 є групою, представленою



де R^6 і R^7 кожний незалежно є воднем, нижчим алкілом, нижчим циклоалкілом, фенілом, нафтилом, фурилом, тієнілом, піразолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, тiazолілом, піролілом, триазолілом, піридиллом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом, імідазо[2,1-b]тіазолілом, тієно[2,3-b]піразинілом, 2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазолілом, бензотіазолілом, індолілом, імідазо[1,2-a]піридиллом, бензотієнілом, бензімідазолілом, 2,3-дигідробензо[b]фурилом, бензофурилом, індазолілом, фууро[2,3-c]піридиллом, фууро[3,2-c]піридиллом, тієно[2,3-c]піридиллом, тієно[3,2-c]піридиллом, тієно[2,3-b]піридиллом, бензо[1,3]діоксолілом, бензізоксазолілом, піразоло[2,3-a]піридиллом, індолізинілом, 2,3-дигідроіндолілом, ізохінолілом, 1,2,3,4-тетрагідро-1Н-ізохінолілом, карбостирілом, 3,4-дигідрокарбостирілом, хінолілом, хроманілом, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолілом, 3,4-дигідро-1Н-ізохінолілом, нафтиридинілом, 1,4-бензодіоксанілом, цинолінілом, хіноксалінілом або 2,3-дигідробенз-1,4-оксазинілом, кожний з яких необов'язково заміщений;

X_A і X_B кожний незалежно є зв'язком, нижчим алкіленом, нижчим алкеніленом, $-CO-$, $-SO_2-$, $-SO_2-$ нижчим алкіленом, $-CO-$ нижчим алкіленом, $-CO-$ нижчим алкеніленом, нижчим алкіленом- N (нижчим алкілом)- $CO-$ нижчим алкіленом, нижчим алкіленом- N (нижчим алкілом)-, нижчим алкіленом- N (нижчим алкілом)- $CO-$ або нижчим алкіленом- $O-$.

2. Сполука бензодіазепіну, представлена загальною формулою (1), або її сіль за п. 1, де R^6 і R^7 кожний є одним з (1)-(52):

- (1) водню,
- (2) нижчого алкілу,
- (3) нижчого циклоалкілу,
- (4) фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з (4-1)-(4-25):
- (4-1) ціано,
- (4-2) гідрокси,
- (4-3) галогену,
- (4-4) нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, імідазолілу і морфолінілу,
- (4-5) нижчого алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з аміно і нижчого алкіламіно,
- (4-6) піридилу,
- (4-7) тієнілу,
- (4-8) піперазинілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
- (4-9) фенілу,
- (4-10) піразолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
- (4-11) піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
- (4-12) піперидилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
- (4-13) фурилу,

- (4-14) карбокси,
 (4-15) нижчого алкоксикарбонілу,
 (4-16) аміно, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алканолілу і нижчого алкілсульфонілу,
 5 (4-17) нижчого алкілтіо,
 (4-18) триазолілу,
 (4-19) імідазолілу,
 (4-20) піролідінілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (4-21) нижчого алкілсульфонілу,
 10 (4-22) нижчого алкілендіокси, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (4-23) нітро,
 (4-24) оксазолілу, і
 (4-25) тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (5) нафтілу,
 15 (6) фурилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, карбокси, сульфо, піридилокси, нижчого алкоксикарбонілу і фенілу,
 (7) тієнілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкілендіокси, карбокси, галогену, піридилу, нижчого
 20 алкокси, нижчого алкоксикарбонілу, оксазолілу і фурилу,
 (8) імідазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фенілу, нижчого алкілу і галогену,
 (9) піразолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, галогену, фенілу,
 25 необов'язково заміщеного нижчим алкокси, фурилу і тієнілу,
 (10) оксазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і фенілу,
 (11) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фенілу, нижчого алкілу, тієнілу і фурилу,
 30 (12) тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчим алкокси, фенілу і нижчого алканоліламіно,
 (13) піролілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і нижчого алкоксикарбонілу,
 35 (14) триазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (15) піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, оксо, гідрокси, нижчого алкокси, галогену, піролідінілу, морфолінілу і тієнілу,
 (16) піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і фенілу,
 40 (17) піридазинілу,
 (18) піразинілу,
 (19) імідазо[2,1-b]тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (20) тієно[2,3-b]піразинілу,
 45 (21) 2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше фенілами,
 (22) бензотіазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (23) індолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алканолілу і галогену,
 (24) імідазо[1,2-a]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 50 (25) бензотієнілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (26) бензімідазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (27) 2,3-дигідробензо[b]фурилу,
 (28) бензофурилу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (29) індазолілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 55 (30) фуро[2,3-c]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо і нижчого алкілу,
 (31) фуро[3,2-c]піридилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, галогену, фурилу, піридилу і фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками,
 60 вибраними з групи, що складається з аміно і нижчого алкокси,

- (32) тієно[2,3-с]піридили, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксогрупи і нижчого алкілу,
 (33) тієно[3,2-с]піридили, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо і нижчого алкілу,
 5 (34) тієно[2,3-б]піридили,
 (35) бензо[1,3]діоксолілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,
 (36) бензізоксазолілу,
 (37) піразоло[2,3-а]піридили,
 (38) індолізинілу,
 10 (39) 2,3-дигідроіндолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо, нижчого алкілу і нижчого алканолілу,
 (40) ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену і оксо,
 (41) 1,2,3,4-тетрагідро-1Н-ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 15 (42) карбостирілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкокси,
 (43) 3,4-дигідрокарбостирілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкокси,
 (44) хінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з аміно, необов'язково заміщеного одним або двома нижчими алкілами, нижчого алкокси, нижчого алкілу і оксо,
 20 (45) хроманілу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (46) 5,6,7,8-тетрагідроізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (47) 3,4-дигідро-1Н-ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (48) нафтиридинілу,
 (49) 1,4-бензодіоксанілу,
 25 (50) цинолінілу,
 (51) хіноксалінілу, або
 (52) 2,3-дигідробензо-1,4-оксазінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і оксо.
 3. Сполука бензодіазепіну, представлена загальною формулою (1), або її сіль за п. 2,
 30 де R⁶ і R⁷ кожний є одним з (4а), (6а), (7а), (15а), (30а), (31а), (32а), (33а), (40а) і (44а):
 (4а) фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з (4а-1), (4а-4) і (4а-6):
 (4а-1) ціано,
 (4а-4) нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, і
 35 (4а-6) піридили,
 (6а) фурилу,
 (7а) тієнілу,
 (15а) піридили, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами,
 (30а) фуро[2,3-с]піридили, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 40 (31а) фуро[3,2-с]піридили, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо і нижчого алкілу,
 (32а) тієно[2,3-с]піридили, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (33а) тієно[3,2-с]піридили, необов'язково заміщеного одним або більше оксо,
 (40а) ізохінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо, і
 45 (44а) хінолілу, необов'язково заміщеного одним або більше оксо.
 4. Сполука бензодіазепіну, представлена загальною формулою (1), або її сіль за п. 3, яку вибирають з групи, що складається з наступних сполук:
 тригідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-
 ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону,
 50 тригідрохлорид 3,3,5-триметил-1-пропіл-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-
 ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону,
 тригідрохлорид 1,5-діетил-3,3-диметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-
 ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону,
 тригідрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-
 55 1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону,
 тригідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(1-оксо-1Н-ізохінолін-2-іл)етил)піридин-4-
 ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону,
 тригідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7Н-фуро[2,3-с]піридин-6-іл)етил)піридин-4-
 ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[б][1,4]діазепін-2,4-діону,

- дигідрохлорид N-метил-N-(2-{піридин-4-ілметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]аміно}етил)-бензаміду,
дигідрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилбензил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
- 5 тригідрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілетил)-(хінолін-4-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
тригідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(3-метилпіридин-4-ілметил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-оксо-2H-хінолін-1-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
- 10 дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7H-тієно[2,3-с]піридин-6-іл)етил)піридин-4-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
4-({[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}метил)бензонітрил,
- 15 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил)тіофен-3-ілметиламіно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-7-(3-{фуран-2-ілметил-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]аміно}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
7-{3-[бензил(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-
- 20 дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
3-({[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-піридин-3-ілетил]аміно}метил)бензонітрил,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-піридин-3-ілбензил)-(2-піридин-3-ілетил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
- 25 4-({[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]аміно}метил)бензонітрил,
1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-[4-трифторметилбензил]аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилбензил)-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]піридин-6-
- 30 іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]піридин-6-іл)етил]-тіофен-2-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-
- 35 іл)етил]піридин-4-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]піридин-3-ілметиламіно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-[4-
- 40 метилпіридин-3-ілметил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{(4-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-
- 45 іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
1-етил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діон,
дигідрохлорид 1-етил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]-
- (2-пропілпіридин-3-ілметил)аміно]пропокси}-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
гідрохлорид N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензолсульфонамід,
- 50 дигідрохлорид 7-(3-{(2,6-диметилпіридин-3-ілметил)-[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]піридин-5-іл)етил]аміно}пропокси)-1-етил-3,3,5-триметил-1,5-дигідробензо[b][1,4]діазепін-2,4-діону,
гідрохлорид N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-(2-піридин-3-ілетил)бензаміду і
- 55 N-[3-(1-етил-3,3,5-триметил-2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-7-ілокси)пропіл]-N-[2-(1-оксо-1H-ізохінолін-2-іл)етил]бензолсульфонамід.
5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку бензодіазепіну, представлену формулою (1), або її сіль за п. 1 і фармакологічно прийнятний носій.
6. Фармацевтична композиція за п. 5 для запобігання і/або лікування аритмії.

7. Сполука бензодіазепіну, представлена формулою (1), або її сіль за п. 1 для застосування в фармацевтичній композиції.
8. Застосування сполуки бензодіазепіну, представленої формулою (1), або її солі за п. 1 як активного компонента фармацевтичної композиції.
- 5 9. Застосування сполуки бензодіазепіну, представленої формулою (1), або її солі за п. 1 для одержання фармацевтичної композиції.
10. Спосіб запобігання і/або лікування аритмії, за яким вводять пацієнту сполуку бензодіазепіну, представлену формулою (1), або її сіль за п. 1.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601