PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2696-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 02. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.02.96, 25.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/012265, 96/022805**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/02920**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/30992**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 403/06
C 07 D 403/14
C 07 D 409/14
C 07 D 401/14
C 07 D 405/14
C 07 D 471/04
C 07 D 417/14
C 07 D 413/14
A 61 K 31/55
A 61 K 31/495
// (C 07 D 403/06, C 07 D 233:00, C 07 D 245:00)

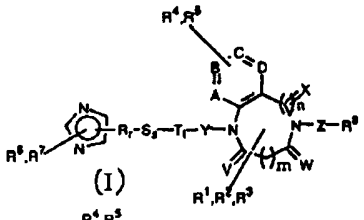
(71) Přihlášovatel:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton, NJ, US;

(72) Původce:
Ding Charles Z., Plainsboro, NJ, US;
Hunt John T., Princeton, NJ, US;
Kim Soong-Hoon, Lawrenceville, NJ, US;
Mitt Toomas, Plainsboro, NJ, US;
Bhide Raheev, Langhorne, PA, US;
Leftheris Katerina, Skillman, NJ, US;

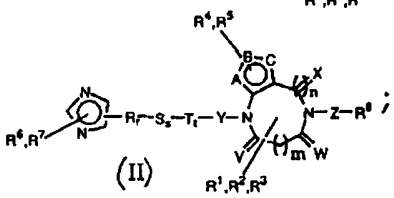
(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Inhibitory farnesyl protein transferázy

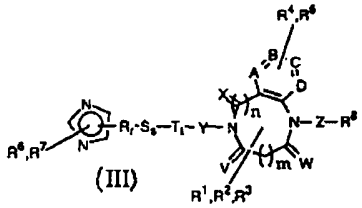
(57) Anotace:
Toto řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, II, III a IV, které inhibují farnesyl protein transferázu a farnesylaci RAS protein a tím jsou užitečné jako protirakovinové prostředky. Tyto sloučeniny jsou též užitečné při léčbě chorob spojených s cestami transdukce signálu působících pomocí RAS a těch, které jsou spojeny s jinými proteiny než RAS, které jsou též posttranslačně modifikovány enzymem farnesyl protein tranferázou. Tyto sloučeniny mohou též působit jako inhibitory ostatních prenylových transferáz, a tedy mohou být účinné v léčbě chorob spojených s ostatními prenylovými modifikacemi proteinů.



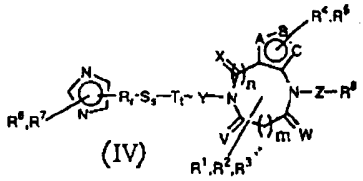
(I)



(II)



(III)



(IV)

CZ 2696-98 A3

09.07.99
PV 2696-98

Inhibitory farnesyl protein transferázy

Oblast techniky

Tento vynález se týká sloučenin, které inhibují farnesyl protein transferázu a farnesylaci RAS proteinu, tím jsou užitečné jako protirakovinové prostředky. Tyto sloučeniny jsou též užitečné při léčbě chorob jiných než rakovin, spojených s cestami transdukce signálu působících pomocí RAS a těmi, které jsou spojeny s jinými proteiny než RAS, které jsou též posttranslačně modifikovány enzymem farnesyl protein transferázou. Tyto sloučeniny mohou též působit jako inhibitory ostatních prenylových transferáz, a tedy mohou být účinné v léčbě chorob spojených s ostatními prenylovými modifikacemi proteinů.

Dosavadní stav techniky

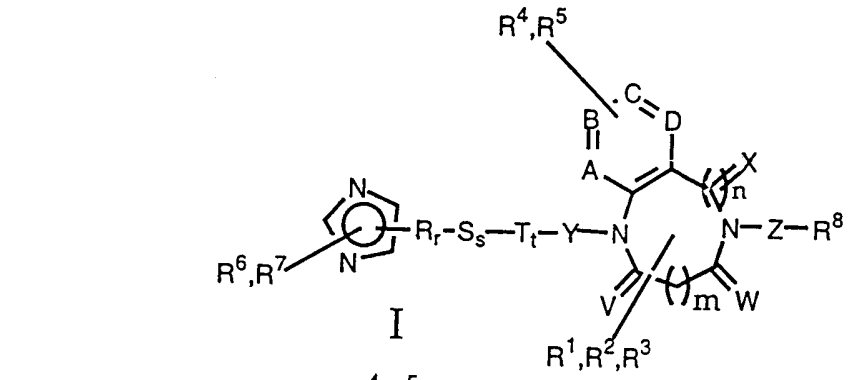
Třída RAS genů u savců zahrnuje tři geny, H-RAS, K-RAS a N-RAS. Proteiny RAS patří do třídy proteinů pro vazbu a hydrolýzu GTP, které řídí růst a diferenciaci buněk. Nadprodukce normálních RAS proteinů nebo mutací, které inhibují aktivitu jejich GTP-ázy, mohou vést k nekontrolovanému dělení buněk.

Transformační aktivita RAS je závislá na umístění proteinu na plazmatických membránách. Tato vazba na membránu se děje pomocí řady posttranslačních modifikací cytosolických RAS proteinů. Prvním a řídícím krokem v této posloupnosti událostí je farnesylace těchto proteinů. Reakce je katalyzována enzymem farnesyl protein transferázy (FPT) a farnesyldifosforečnanem (FPP), který v této reakci slouží jako donorová skupina farnesylu. RAS C - zakončení obsahují sekvenční motiv označovaný „Cys-Aaa_1-Aaa_2-Xaa" box (CAAX box), kde Cys je cystein, Aaa je alifatická aminokyselina a Xaa je serin nebo methionin. Farnesylace probíhá na cystei-

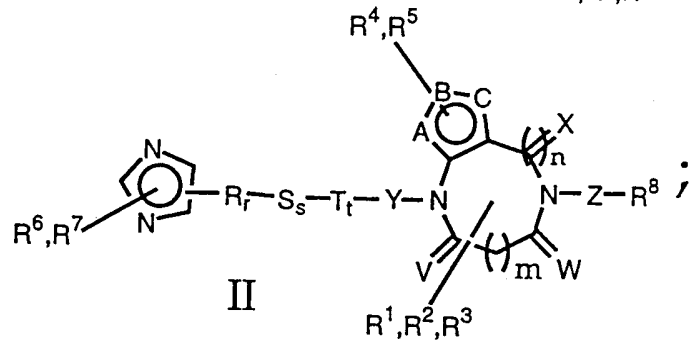
09.07.99

nylovém zbytku CAAX boxu (cys-186), připojením prenylové skupiny na protein pomocí thioetherové vazby.

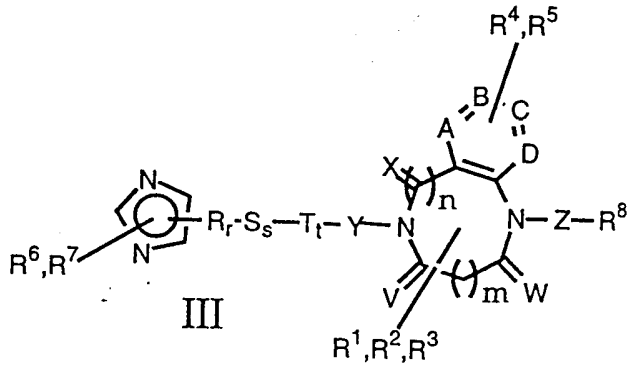
Podle uvedeného vynálezu sloučeniny obecných vzorců I, II, III a IV



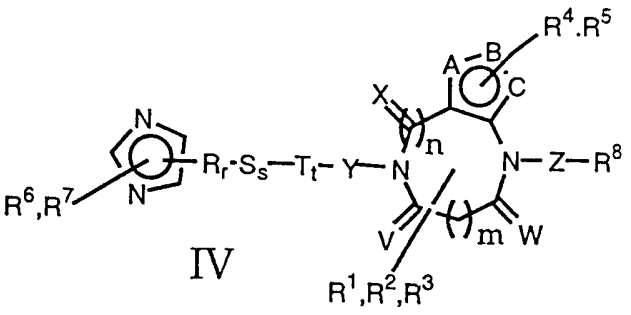
I



II



III



IV

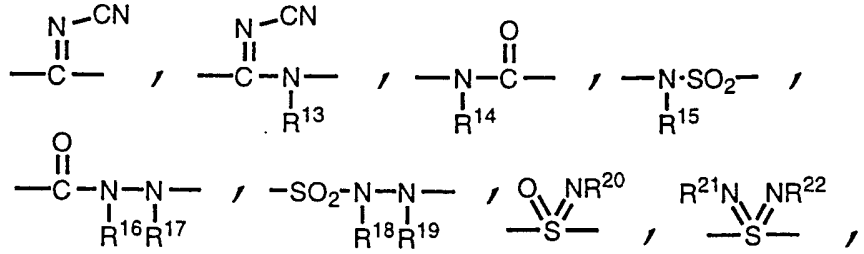
jejich enantiomery, diastereoizomery a farmaceuticky přijatelné soli, výchozí látky a jejich roztoky, inhibují farnesyl protein transferázu, která je enzymem zapojeným v expresi onkogenu RAS. V obecných vzorcích I-IV a ve všech jejich specifikacích mají výše uvedené symboly význam, jak je definován dále:

m, n, r, s a t jsou 0 nebo 1,

p je 0, 1 nebo 2,

V, W a X jsou vybrány ze skupiny obsahující kyslík, vodík, R^1, R^2 nebo R^3,

Z a Y jsou vybrány ze skupiny obsahující CHR^9, SO_2, SO_3, CO, CO_2, O, NR^{10}, SO_2NR^{11}, $CONR^{12}$,



nebo může Z chybět,

R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{35}, R^{36}, R^{37} a R^{38} jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, nižší alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo substituovanou arylovou skupinu,

R^4 a R^5 jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen-skupinu, nitroskupinu, kyanskupinu a U-R^{23},

U je vybrán ze skupiny obsahující síru, kyslík, NR^{24}, CO, SO, SO_2, CO_2, $NR^{25}CO_2$, $NR^{26}CONR^{27}$, $NR^{28}SO_2$, $NR^{29}SO_2NR^{30}$, SO_2NR^{31}, $NR^{32}CO$, $CONR^{33}$, PO_2R^{34} a PO_3R^{35} nebo U chybí,

R^1, R^2 a R^3 jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, alkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, substituovanou

09.07.99

alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, substituovanou heterocyklickou skupinu, kyanskupinu, karboxyskupinu, karbamoylovou skupinu (například $CONH_2$) nebo substituovanou karbamoylovou skupinu dále vybranou z CONH alkyl, CONH aryl, CONH arylalkyl, nebo případy, kde jsou na dusíku dva substituenty vybrané z alkylové, arylové nebo aralkylové skupiny,

R^8 a R^{23} jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, aralkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, substituovanou heterocyklickou skupinu,

kterékoliv dva z R^1, R^2 a R^3 mohou být spojeny pro tvorbu cykloalkylové skupiny,

R, S a T jsou vybrány ze skupiny obsahující CH_2, CO a $CH(CH_2)_pQ$, kde

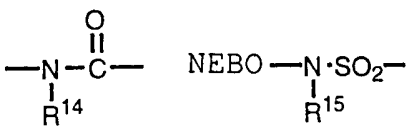
Q je $NR^{36}R^{37}$, OR^{38} nebo CN, a

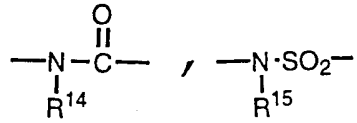
A, B, C a D jsou uhlík, kyslík, síra nebo dusík.

S výhradami že:

1. Pokud m je nula, potom V a W nejsou oba kyslíky, nebo

2. W a X mohou být současně kyslíky, pouze pokud Z buď chybí, nebo je O, NR^{10}, CHR^9,



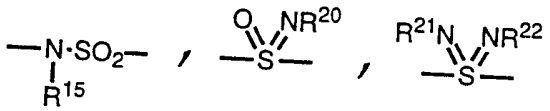
v obecných vzorcích I a II mohou být V a X zároveň kyslíky pouze tehdy, když Y je O, NR^{10}, CHR^9, 

09.07.99

v obecných vzorcích III a IV, nebo

3. R^{23} může být vodík kromě případu, kdy U je SO, SO_2, $NR^{25}CO_2$ nebo $NR^{28}SO_2$, nebo

4. R^8 může být vodík kromě případu, kdy Z je SO_2, CO_2, nebo



Dále jsou vypsány definice rozličných výrazů použitých k popisu tohoto vynálezu. Tyto definice platí pro výrazy použité v celém popisu tohoto vynálezu, pokud není jinak omezeno ve zvláštních případech buď jednotlivě, nebo jako část větší skupiny.

Výraz „alkyl" nebo „alkylová skupina" se týká přímého nebo rozvětveného řetězce nesubstituovaných uhlovodíkových skupin obsahujících 1 až 20 uhlíkových atomů, s výhodou 1 až 7 uhlíkových atomů. Výraz „nižší alkyl" nebo „nižší alkylová skupina" se týká nesubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy.

Výraz „substituovaný alkyl" nebo „substituovaná alkylová skupina" se týká alkylové skupiny, substituované například jedním až čtyřmi substituenty jako jsou halogenskupina, trifluormethylová skupina, skupina trifluormethoxy, hydroxyskupina, alkoxyskupina, cykloalkoxyskupina, heterocyklooxyskupina, oxoskupina, alkanoylová skupina, aryloxyskupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, disubstituované aminy ve kterých 2 substituenty aminoskupiny jsou vybrány z alkylové, arylové nebo aralkylové skupiny, alkanoylaminoskupiny, arylaminoskupiny, aralkanoylaminoskupiny, substituované alkanoylaminoskupiny, substituované arylaminoskupiny, substituované aralkanoylaminoskupiny, thiolové skupiny,

09.07.99

alkylthioskupiny, arylthioskupiny, aralkylthioskupiny, cykloalkylthioskupiny, heterocyklothioskupiny, alkylthionové skupiny, arylthionové skupiny, aralkylthionové skupiny, alkylsulfonylové skupiny, arylsulfonylové skupiny, aralkylsulfonylové skupiny, sulfonamidové skupiny, například SO_2NH_2, substituovaná sulfonamidová skupina, nitroskupina, kyanskupina, karboxyskupina, karbamoylová skupina, například $CONH_2$, substituovaná karbamoylová skupina, například CONH alkyl, CONH aryl, CONH aralkyl nebo případy kde na dusíku jsou dva substituenty vybrané z alkylové arylové nebo aralkylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, arylové skupiny, substituované arylové skupiny, guanidinové skupiny a heterocyklických skupin jako jsou skupiny indolylová, imidazolylová, furylová, thienylová, thiazolylová, pyrrolidylová, pyridylová, pyrimidylová a tak podobně. Pokud je výše zmíněno že substituent je dále substituován, bude to halogenová skupina, alkylová skupina, alkoxyskupina, arylová nebo aralkylová skupina.

Výraz „halogen" nebo halogenová skupina" se týká fluoru, chlóru, brómu nebo jódu.

Výraz „aryl" nebo „arylová skupina" značí monocyklickou nebo bicyklickou aromatickou uhlovodíkovou skupinu, obsahující 6 až 12 uhlíkových atomů v kruhové části, jako jsou fenylové, naftylové, bifenylové a difenylové skupiny, každá z nich může být substituována.

Výraz „aralkyl" nebo „aralkylová skupina" značí arylovou skupinu navázanou přímo na alkylovou skupinu, jako je benzylová skupina.

Výraz „substituovaný aryl" nebo „substituovaná arylová skupina" značí arylovou skupinu, substituovanou například jedním až čtyřmi substituenty jako jsou alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, halogenskupina, skupina trifluormethoxy, trifluormethylová skupina, hydroxyskupina,

09.07.99

alkoxyskupina, cykloalkoxyskupina, heterocyklooxyskupina, alkanoylová skupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkanoylaminoskupiny, thiolové skupiny, alkylthioskupina, cykloalkylthioskupina, heterocyklothioskupina, ureidoskupina, nitroskupina, kyanskupina, karboxyskupina, karboxyalkylskupina, karbamoylskupina, alkoxykarbonylskupina, alkylthionoskupina, arylthionová skupina, alkylsulfonylskupina, sulfonamidová skupina, aryloxyskupina, a tak podobně. Substituent může být dále substituován halogenskupinou, hydroxyskupinou, alkylskupinou, alkoxyskupinou, arylovou skupinou, substituovanou arylovou skupinou, substituovanou alkylovou nebo aralkylovou skupinou.

Výraz „alkenyl" nebo „alkenylová skupina" značí přímý nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových skupin obsahujících 2 až 20 uhlíkových atomů, s výhodou 2 až 15 uhlíkových atomů, nejvýhodněji 2 až 8 uhlíkových atomů, mající jednu či dvě dvojné vazby.

Výraz „substituovaný alkenyl" nebo „substituovaná alkenylová skupina" značí alkenylovou skupinu substituovanou například jedním či dvěma substituenty jako jsou halogenskupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, alkanoylová skupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkanoylaminoskupina, thiolová skupina, alkylthiová skupina, alkylthionová skupina, alkylsulfonylskupina, sulfonamidoskupina, nitroskupina, kyanskupina, karboxyskupina, karbamoylová skupina, substituovaná karbamoylová skupina, guanidinová a heterocyklická skupina, například indolylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, thiazolylová skupina, pyrrolidylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina a tak podobně.

09.07.99

Výraz „alkinyl" nebo „alkinylová skupina" označuje přímý nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových skupin obsahujících 2 až 20 uhlíkových atomů, výhodněji 2 až 15 uhlíkových atomů a nejvýhodněji 2 až 8 uhlíkových atomů, mající jednu až čtyři trojné vazby.

Výraz „substituovaný alkinyl" nebo „substituovaná alkinylová skupina" označuje alkinylovou skupinu substituovanou skupinou jako je například halogenskupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, alkanoylová skupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkanoylaminoskupina, thiolová skupina, alkylthiová skupina, alkylthionová skupina, alkylsulfonylskupina, sulfonamidoskupina, nitroskupina, kyanskupina, karboxyskupina, karbamoylová skupina, substituovaná karbamoylová skupina, guanidinová a heterocyklická skupina, například imidazolylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, thiazolylová skupina, pyrrolidylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina a tak podobně.

Výraz „cykloalkyl" nebo „cykloalkylová skupina" značí volitelně substituované, nasycené cyklické soustavy uhlovodíkových kruhů, s výhodou obsahující 1 až 3 kruhy s 3 až 7 uhlíkovými atomy v jednom kruhu, které mohou být dále kondenzovány s nenasyceným uhlovodíkovým kruhem obsahujícím 3 až 7 uhlíkových atomů. Příklady takových skupin zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklodecyl, cyklododecyl a adamantyl. Příklady substituentů zahrnují jednu či několik alkylových skupin jak je popsáno výše nebo jednu či více skupin popsaných výše jako substituenty alkylové skupiny.

Výrazy „heterocyklus", „heterocyklický(á)" nebo „heterocyklická skupina" značí volitelně substituovanou, plně nasycenou či nenasycenou, aromatickou či nearomatickou cyklickou skupinu, například jako je 4- až 7-členná monocyklická, 7- až 11-členná bicyklická nebo 10- až 15-členná

09.07.99

tricyklická kruhová soustava, která má nejméně jeden heteroatom v kruhu obsahujícím nejméně jeden uhlíkový atom. Každý kruh heterocyklické skupiny obsahující heteroatom může obsahovat 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané z dusíkových atomů, kyslíkových atomů a atomů síry, kde dusíkové a sírové heteroatomy mohou být popřípadě oxidovány a dusíkové heteroatomy mohou být popřípadě kvarterniovány. Heterocyklická skupina může být připojena na kterýkoliv heteroatom či uhlíkový atom.

Příklady monocyklických heterocyklických skupin zahrnují pyrrolidinyl, pyrrol, indolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxazepinyl, azepinyl, 4-piperodonyl, pyridyl, N-oxopyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyranyl, morfolinyl, thiamorfolinyl, sulfoxid thiamorfinylu, tetrahydrothiopyranylsulfonyl, thiamorfinylsulfonyl, 1,3-dioxolan a tetrahydro-1,1-dioxothienyl, dioxanyl, isothiazolidinyl, thiethanyl, thiiranyl, triazinyl a triazolyl a tak podobně.

Příklady bicyklických heterocyklických skupin zahrnují benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, chinuklidinyl, chinolinyl, chinolinyl-N-oxid, tetrahydroisochinolinyl, isochinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, kumarinyl, cinnolyl, chinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (jako jsou furo(2,3-c)pyridinyl, furo(3,1-b)pyridinyl nebo furo(2,3-b)pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydrochinazolinyl (jako je 3,4-dihydro-4-oxo-chinazolinyl), benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzodiazinyl, benzofurazanyl, benzothiopy-

ranyl, benzotriazolyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothienyl, dihydrobenzothiopyranyl, dihydrobenzothiopyranylsulfonyl, dihydrobenzopyranyl, indolinyl, isochromanyl, isoindolyl, nafthydridinyl, ftalazinyl, piperonyl, purinyl, pyridopyridyl, chinazolinyl, tetrahydrochinolinyl, thienofuryl, thienopyridyl, thienothienyl a tak podobně.

Příklady substituentů zahrnují jednu nebo více alkylových skupin jak je popsáno výše nebo jednu či více skupin popsaných výše jako substituenty alkylové skupiny.

Též jsou zahrnuty menší heterocykly, jako jsou epoxidy nebo aziridiny.

Výraz „heteroatomy" může zahrnovat kyslík, síru nebo dusík.

Kruh „ABC" a kruh „ABCD" kondenzovaný s diazepinovým kruhem mohou být monocyklické nebo bicyklické, například jako naftyl nebo chinolyl.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou tvořit soli, které jsou též zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu. Přednost je dávána farmaceuticky přijatelným solím (tedy netoxickým, fyziologicky přijatelným), ačkoliv ostatní soli jsou též užitečné, například při izolaci nebo čištění sloučenin tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou tvořit soli s alkalickými kovy jako je sodík, draslík a lithium, s kovy alkalických zemin jako jsou vápník a hořčík, s organickými bázemi jako jsou dicyklohexylamin, tributylamin, pyridin a aminokyselinami jako jsou arginin, lyzin a tak podobně. Takové soli mohou být získány například výměnou protonů karboxylové kyseliny ve sloučeninách obecných vzorců I-IV pokud tyto karboxylovou kyselinu obsahují, s požadovaným ionem v prostředí ve kterém se sůl vysráží, nebo ve vodném

prostředí s následným odpařením. Ostatní soli mohou být tvořeny způsoby známými odborníkům v oboru.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou tvořit soli s různými organickými a anorganickými kyselinami. Takové soli zahrnují ty, které se tvoří s chlorovodíkem, kyselinou hydroxymethansulfonovou, bromovodíkem, kyselinou methansulfonovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou maleinovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou toluensulfonovou a různé další (například nitráty, fosfáty, boráty, tartráty, citráty, sukcináty, benzoáty, askorbáty, salicyláty a tak podobně). Takové soli mohou být tvořeny reagováním sloučenin I-IV s ekvivalentním množstvím kyseliny v prostředí, ve kterém se sůl vysráží nebo v prostředí vodném, s následným odpařením.

Navíc mohou být tvořeny zwitteriony („vnitřní soli").

Sloučeniny obecných vzorců I-IV též mohou mít formu výchozích látek. Kterékoliv sloučeniny, které mohou být in vivo přeměněny za zisku bioaktivního přípravku (to jest sloučenina obecných vzorců I-IV) je výchozí látkou v rozsahu a duchu vynálezu.

Například sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou být částí karboxylatesteru. Karboxylatester může být vhodně tvořen esterifikací kterýchkoliv funkčních skupin karboxylové kyseliny, nalézající se na uvedené(ých) kruhové(ých) struktuře(ách). Rozličné formy výchozích látek jsou dobře známé v oboru. Pro příklady takových výchozích látek, viz:

a) Design of prodrugs, editor H. Bungaard, Elsevier, (1985) a Methods in Enzymology, editor K. Widder a kol., sv. 42, Acamedic Press, 309-396 (1985),

b) A Textbook of Drug Design and Development, kapitola 5 - „Design and Application of Prodrugs" od H. Bundgaarda, editoři Krosgaard-Larsen a H. Bundgaard, 113-191 (1991)

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

d) H. Bundgaard a kol., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) a

e) N. Kakeya a kol., Chem. Phar. Bull., 32, 692 (1984).

Bude dále rozuměno, že solváty (například hydráty) sloučenin obecných vzorců I-IV jsou též v rozsahu uvedeného vynálezu. Postupy solvatace jsou v oboru obecně známé.

Výhodné části

Pro sloučeniny uvedeného vynálezu je dávána přednost následujícím částem:

Sloučeniny obecných vzorců I, II, III a IV, kde m je nula.

Výhodnější jsou ty sloučeniny obecných vzorců I, II, III a IV, kde m je nula a n je jedna.

Nejvýhodnější jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde m, r, s a t jsou nula, n je jedna a „ABCD" je karbocyklický kruh, například benzoskupina.

Užití a prospěšnost

Sloučeniny obecných vzorců I-IV jsou inhibitory farnesyl protein transferázy. Jsou tedy užitečné při léčbě rozličných rakovin včetně následujících (aniž jsou omezeny pouze na ně):

- karcinom, včetně karcinomů močového měchýře, prsu, tračníku, ledvin, jater, plic, včetně rakoviny malé plicní buňky, vaječníku, prostaty, varlat, slinivky břišní, jícnu, žaludku, žlučníku, děložního krčku, štítné žlázy a kůže včetně rakoviny dlaždicových buněk,

- hematopoetické tumory mízní, včetně leukémie, akutní lymfocytická leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, lymfom B-buněk, lymfom T-buněk, Hodkinsův lymfom, ne-Hodkinsův lymfom, lymfom vlasové buňky a Burkettův lymfom,

- hematopoetické tumory myeloidní, včetně akutních a chronických myelogeních leukémií, myelodysplastického syndromu a promyelocytické leukémie,

- tumory ústředního a periferního nervového systému, včetně astrocytomu, neuroblastomu, gliomu a schwannomů.

- tumory mezenchymálního původu, včetně fibrosarkomu, rabdomyosarkomu a osteosarkomu,

- ostatní tumory, včetně melanomu, pigmentózního xenoderma, keratoaktanthomu, seminomu, tyreotorického folikulárního karcinomu a teratokarcinomu.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV jsou zvláště užitečné při léčbě tumorů, které mají vysoký výskyt RAS postižení jako jsou tumory tračníku, plic a slinivky břišní a tumorů, u kterých prenyl transferáza přispívá k udržování, růstu či vývoji tumoru. Podáváním prostředků obsahujících jednu sloučeninu (nebo jejich kombinaci) podle tohoto vynálezu, je zeslaben vývoj tumoru u savce, nebo je snížena obtížnost tumoru, nebo je výsledkem regrese tumoru.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou též inhibovat angiogenezi tumoru a tím ovlivňovat růst tumorů. Takové anti-angiogenetické vlastnosti sloučenin obecných vzorců I-IV mohou být též užitečné při léčbě určitých forem slepoty, majících vztah k retinální vaskularizaci.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV též být užitečné při léčbě jiných chorob než rakovina, které mohou mít vztah s cestami transdukce signálu, fungujícími pomocí RAS, například neurofibroblastémie, atheroskleróza, fibróza plic, artritida, lupénka, glomerulární nefritida, restenóza

následující po angioplastice nebo vaskulární operaci, tvorba hypertrofických jizev, polycystická choroba ledvin nebo endotoxický šok. Sloučeniny I-IV mohou užitečné jako antifungální prostředky.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou způsobit nebo inhibovat apoptózu, fyziologický postup odumírání buněk, rozhodující o normálním vývoji a homeostázi. Změna apoptotických cest přispívá k patogenezi četných chorob u člověka. Sloučeniny obecných vzorců I-IV jako modulátory apoptózy, budou užitečné při léčbě mnohých lidských chorob s odchylkami v apoptóze včetně rakoviny (zvláště, ne však omezen jenom na folikulární lymfomy, karcinomy s mutacemi p53, na hormonech závislé tumory prsu, prostaty a vaječníků a prekancerogenní poškození jako je rodinná adenomatózní polypóza), virová infekce (včetně, ale bez omezení jenom na herpesviru, poxviru, viru Epstein-Barr, viru Sindbis a adenoviru), autoimunní choroby (včetně, ale bez omezení jenom na systemické lupus erythematodes, imunitou zapřičiněné glomerulární nefritidy, revmatické artritidy, lupénky, zánětlivých střevních chorob a autoimunního diabetes mellitus), neurodegenerativní poruchy (včetně, ale bez omezení jenom na Altzheimerovy choroby, demence zapřičiněné AIDS, Parkinsonovy nemoci, amyotropické laterální sklerózy, pigmentové zvrhlosti sítnice, atrofie páteřních svalů a mozečkové atrofie), AIDS, myelodysplastických syndromů, aplastické anémie, ischemické trauma spojené s myokardiálními infarkty, mrtvice a reperfúzní poškození, arytmie, atheroskleróza, choroby jater vyvolané toxiny nebo vyvolané alkoholem, hematologické choroby (včetně, ale bez omezení jenom na chronické anémie a aplastické anémie), degenerativní choroby soustavy muskuloskeletární (včetně, ale bez omezení jenom na osteoporózy a artritidy), aspirin-citlivá rinosinusitida, cystická fibróza, roztroušená skleróza, choroby ledvin a bolesti při rakovinách.

09.07.99

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou též být užitečné při léčbě chorob spojených se substráty farnesyl transferázy jinými než je RAS (například jaderné membrány, transducin, rhodopsinkináza, cGMP fosfodiesteráza, TC21, fosforylázakináza, Rap2, RhoB, RhoE, PRL1), které jsou též posttranslačně modifikovány enzymem farnesyl protein transferázou.

Sloučeniny obecných vzorců I-IV mohou též působit jako inhibitory ostatních prenylových transferáz (například geranylgeranyl transferáza I a II) a tedy mohou být účinné při léčbě chorob spojených s ostatními prenylovými modifikacemi (například geranylgeranylace) proteinů (například produkty genů rap, rab, rac a rho a tak podobně). Například mohou nalézt užití jako léky proti infekcím viru Hepatitis delta (HDV), jak naznačuje nedávné zjištění, že geranylgeranylace velké izoformy delta antigenu HDV je nutnou podmínkou pro produktivní virovou infekci [J. S. Glen a kol., Science, 256, 1331 (1992)].

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být též užitečné v kombinaci se známými protirakovinovými a cytotoxickými prostředky a léky včetně ozařování. Pokud jsou připravovány jako pevné dávky, takové kombinování produktů používá sloučeniny podle tohoto vynálezu v rozsahu dávkování popsaném dále a ostatní farmaceuticky účinné prostředky v jejich schváleném rozsahu dávkování. Pokud je společná příprava nevhodná, mohou být sloučeniny obecných vzorců I-IV a známé protirakovinové prostředky a léčba včetně ozařování použity postupně.

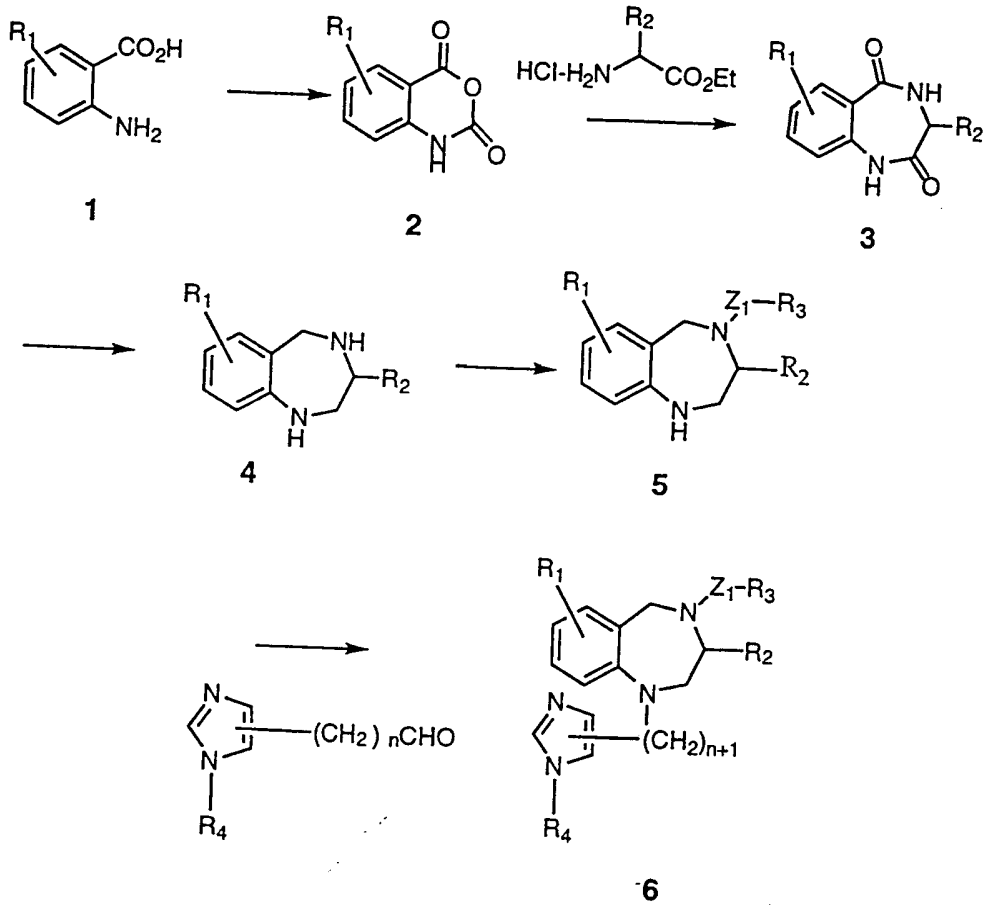
Zkoušky farnesyl transferázy byly provedeny jak je popsáno v V. Manne a kol., Drug Development Research, 34, 121-137 (1995). Sloučeniny z příkladů 1-431 inhibovaly farnesyl transferázu s hodnotami IC 50 mezi 0,1 nM a 100 uM.

09.07.99

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být zpracovávány s farmaceutickým vehikulem nebo rozpouštědlem pro orální, intravenózní, intraperitoneální, subkutánní, intraabdominální, intramuskulární, rektální, vaginální nebo místní podávání. Orální podávání může zahrnovat užití prostředků pro pomalé uvolňování, jako jsou biodegradabilní polymery nebo výchozí látky. Farmaceutické prostředky mohou být připravovány běžným způsobem užitím pevných nebo tekutých vehikulí, rozpouštědel a přísad vhodných pro požadovaný způsob podávání. Orálně mohou být sloučeniny podávány ve formě tablet, kapslí, granulí, prášků a tak podobně. Sloučeniny mohou být podávány v rozsahu dávkování od zhruba 0,05 do 200 mg/kg/den, s výhodou méně než 100 mg/kg/den, naráz či ve 2 až 4 oddělených dávkách.

Způsob přípravy

Schéma 1



Z_1 = CO, SO_2, CO_2, $CONR_5$, SO_3, SO_2NR_5, $C(NCN)NR_5$

Krok 1

První krok je zakončen reakcí anthranilové kyseliny s ekvivalentním množstvím fosgenu, jako je fosgen nebo trifosgen ve směsném rozpouštědle voda/organické rozpouštědlo, při teplotě v rozsahu od teploty místnosti do 50 °C.

Krok 2

Produkt se nechá reagovat s hydrochloridem aminokyseliny nebo hydrochloridem esteru aminokyseliny v pyridinu při zvýšené teplotě s výhodou pod zpětným chladičem. Krok 2 ve schématu 1 může být proveden ve dvou krocích, kde anhydrid kyseliny isatové je kondenzován s aminokyselinou v organickém rozpouštědle jako je pyridin při teplotě od 0 °C do teploty varu a výsledná anthraniloylaminokyselina je cyklizována za standardních podmínek pro tvorbu amidové vazby, například užitím HOBt/karbodiimidu v organickém rozpouštědle jako je dimethylformamid při teplotě od 0 °C do pokojové teploty. Některé sloučeniny 1 schématu 1, kde R_1 je halogen nejsou komerčně dostupné. Takové sloučeniny 3, 4 nebo 5 schématu 1, kde R_1 je halogen mohou být připraveny halogenací ze sloučenin 3, 4 nebo 5 schématu 1, kde R_1 je vodík, například reakcí s bromem v organickém rozpouštědle jakým je kyselina octová při teplotě od 0 °C do teploty pokojové. Sloučenina 3, kde R_1 je arylová nebo heteroarylová skupina, může být připravena ze sloučeniny 3, kde R_1 je brom, jod nebo skupina trifluormethansulfonyloxy palladiovým kuplováním kovového derivátu arylové skupiny nebo heteroarylové skupiny, jako je kyselina fenylboritá ve směsném rozpouštědle voda/organické rozpouštědlo, například tetrahydrofuran/dimethylformamid/voda, v přítomnosti báze například uhličitanu sodného, při teplotách od pokojové teploty do 90 °C. (Alternativně se sloučenina schématu 1, kde R_1 je arylová skupina nebo heteroarylová skupina připraví ze sloučeniny 2 schématu 5, kde R_1 je brom, jod nebo trifluormethansulfonyloxyskupina reakcí kovového derivátu

arylové skupiny, jako je kyselina fenylboritá nebo tributyl-stannylpyridin v bezkyslíkatém organickém rozpouštědle (například tetrahydrofuran) nebo v smíšené soustavě rozpouštědel voda/organické rozpouštědlo, jako je vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného/ toluen v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium při teplotě od pokojové teploty do 100 °C. Odejmutí chránících skupin poté poskytne cílovou sloučeninu.) Alternativně mohou být taková Suzuki nebo Stillova kuplování provedena na sloučenině 1 schématu 1 nebo na sloučenině 4 schématu 1 nebo na sloučenině 5 schématu 1, kde neacylovaný benzodiazepinový dusík může být popřípadě chráněn například trifluoracetylovou skupinou a následně může být chránící skupina sejmuta. Sloučenina 3, kde R_1 je alkoxyskupina se připraví alkylací odpovídající hydroxysloučeniny za standardních podmínek. Sloučenina 3, kde R_1 je alkylaminoalkylarylová skupina se připraví ze sloučeniny 3, kde R_1 je arylaldehydová skupina, reduktivní aminací za standardních podmínek.

Krok 3

Poté se sloučenina 3 nechá reagovat s redukčním činidlem, jako je tetrahydridohlinitan lithný nebo boran v inertním organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotě od pokojové teploty do teploty varu. Pokud R_1 nebo R_2 obsahují funkční skupiny, například CO_2R, které jsou redukovány například tetrahydridohlinitanem lithným na například CH_2OH, budou tyto skupiny též redukovány v kroku 3. Sloučeniny 4 nebo 6, ve kterých R_1 je CN, mohou být připraveny ze sloučeniny 4 nebo 6, ve které R_1 je halogen, nahrazením pomocí kyanidu měďného v inertním rozpouštědle jako je NMP při zvýšené teplotě. Sloučenina 4, ve které R_1 je CO_2H může být připravena hydrolýzou sloučeniny 4, ve které R_1 je CN, například zahříváním s vodným roztokem hydroxidu sodného ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol

při 100 °C, poté může být produkt ve kterém R_1 je $CONR_5R_6$ připraven standardními podmínkami pro tvorbu amidové vazby.

Krok 4

Poté je produkt acylován nebo sulfonylován za standardních podmínek při teplotách od -78 °C do pokojové teploty například reagováním s kyselým halogenidem R_3COX, kde X je Cl nebo Br v inertním organickém rozpouštědle, například acetonitrilu, nebo ve směsném vodně/organickém rozpouštědle, například hydroxid sodný/dichlormethan, reakcí s o-fenylesterem v inertním organickém rozpouštědle, například acetonitrilu, reakcí s karboxylovou kyselinou v přítomnosti pojícího prostředku, například DCC nebo EDC v inertním organickém rozpouštědle jako je dimethylformamid, reakcí s halogenformiátem jako je ethyl-, isopropyl- nebo 4-nitrofenyl-chlorformiat v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan, při teplotách od 0 °C do pokojové teploty v přítomnosti vhodné báze jako je diisopropylethylamin za tvorby karbamátů, z nichž některé, například 4-nitrofenyl-karbamát, jsou reagovány s aminem, kupříkladu N,N,N'-trimethylendiaminem, při teplotách od pokojové teploty do 110 °C, za tvorby močovin, reakcí s anhydridem karboxylové kyseliny nebo sulfonylu jako je anhydrid kyseliny jantarové nebo anhydrid trifluormethansulfonylu v inertním rozpouštědle jako je ethylacetat, dichlormethan nebo pyridin při teplotách od 0 °C až do pokojové teploty v přítomnosti vhodné báze jako je diisopropylethylamin, reakcí s isokyanátem v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, reakcí s karbamoylchloridem R_5R_6NCOX, kde X je CL nebo Br v inertním rozpouštědle jako je acetonitril v přítomnosti báze jako je diisopropylethylamin/dimethylaminopyridin, reakcí se sulfonylhalogenidemR_3SO_2X, kde X je Cl nebo Br ve směsném vodně/organickém rozpouštědle, například hydroxid sodný/CH_2Cl_2 , reakcí halogensulfonátem $ROSO_2X$, ve kterém X je CL nebo Br v inertním rozpouštědle jako je dichlormet-

han, reakcí se sulfamoylchloridem $R_5R_6NSO_2X$, ve kterém X je CL nebo Br v inzulínová rezistence rozpouštědle jak je acetonitril v přítomnosti báze jako je diisopropylethylamin/dimethylaminopyridin, reakcí s N-kyanthiomočovinou $NH(CN)C(S)NR_5R_6$ v přítomnosti vazného prostředku jako je karbodiimid v inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid při zhruba teplotě místnosti, reakcí s kyankarbonimidátem jako je difenylkyankarbonimidat ve vhodném rozpouštědle jako je dimethylformamid v přítomnosti báze jako diisopropylethylamin při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do 80 °C, následovaném reakcí s aminem jako je methylamin při zhruba teplotě místnosti). Sloučenina 5, ve které R_1 je halogen, například brom, může být připravena ze sloučeniny 5, ve které R_1 je H reakcí s halogenačním činidlem, například tetrabutylamoniumperbromid, v inertním rozpouštědle jako je chloroform při zhruba teplotě místnosti. Kde R_1 nebo R_2 obsahují CH_2OH, může být acylace provedena způsobem jako pro získání diamid-esteru, ester může být poté rozštěpen, například methoxidem sodným v methanolu a výsledný alkohol je oxidován na kyselinu, například Jonesovým činidlem, N1 amid může poté být rozštěpen, například hydroxidem draselným ve vodném methanolu pod zpětným chladičem a kyselina může být sloučena s aminy za standardních podmínek pro vazbu peptidu za tvorby sloučenin 5 schématu 1, ve kterých R_1 nebo R_2 je karboxamid. Kde R_1 nebo R_2 obsahují CH_2O-Prot, může být chránící skupina odstraněna například Boc zpracováním s kyselinou jako je kyselina trifluoroctová v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan za tvorby sloučenin 5 nebo 6, ve kterých R_1 nebo R_2 je CH_2OH. Sloučenina 5, kde R_1 nebo R_2 aryloxyalkylová skupina se připraví ze sloučeniny 5, ve které R_1 nebo R_2 je CH_2OH transformací alkoholu na odstupující skupinu jako je trifluormethansulfonat, například zpracováním s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v dichlormethanu při -40 °C a nahrazením solí aralkoxidu, například v dichlormethanu při teplotách v

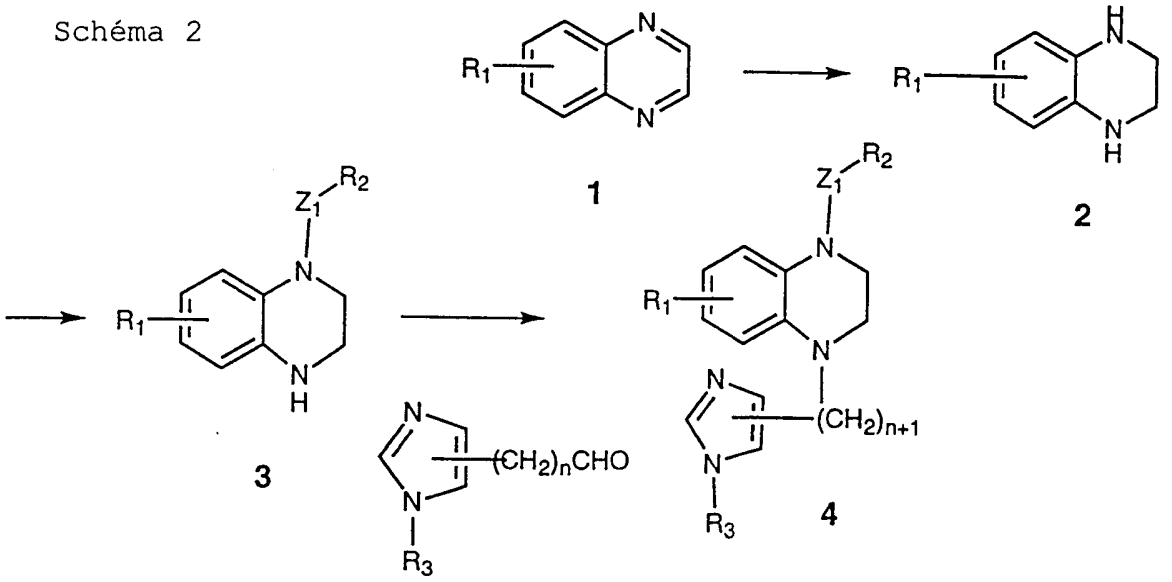
rozsahu od -40 °C do pokojové teploty. Sloučenina 5, ve které R_1 nebo R_2 je CH_2NH_2, se připraví ze sloučeniny 5, ve které R_1 nebo R_2 je CH_2OH, transformací alkoholu na odstupující skupinu jako je trifluormethansulfonat, například zpracováním s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v dichlormethanu při -40 °C a nahrazením amoniakem, například v dichlormethanu při teplotách v rozsahu od -40 °C do pokojové teploty. Amin může být následně připojen na karboxylové kyseliny užitím standardních podmínek pro amidovou vazbu. Kde je sloučenina 5 sulfonylována beta-haloalkylsulfonyl halogenidem, halogenid může poté být odstraněn zásadou jako je diisopropylethylamin a do výsledného nenasyceného sulfonamidu může být přidán nukleofil jako je dimethylamin nebo imidazolat sodný, zpracováním v organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo dichlormethan při teplotě v rozsahu od pokojové teploty do teploty varu. Kde sloučenina 5 je acylována nebo sulfonylována acylačním nebo sulfonačním činidlem obsahujícím odstupující skupinu například chlorid nebo bromid, může být tato opouštějící skupina nahrazena nukleofily, například aminy jako je dimethylamin nebo N-methylpiperazin v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, v přítomnosti vhodné báze jako je diisopropylethylamin při teplotách od 0 °C až do 110 °C.

Krok 5

Poté mohou být rozličné produkty podrobeny redukční alkylaci v přítomnosti kyseliny, například kyseliny octové, redukčního činidla například natriumtriacetoxyborhydridu v inertním organickém rozpouštědle například dichlormethanu při zhruba teplotě místnosti. Reduktivní alkylace může též být provedena použitím vodíku a katalyzátoru jako je palladium na uhlíku v rozpouštědle jako je ethanol v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová při zhruba teplotě místnosti.

Poté může být sloučenina schématu 1, kde R_1 je halogen, metalována a reakce přerušena například vodou za tvorby sloučeniny R_1 je vodík nebo oxid uhličitý za tvorby sloučeniny kde R_1 je CO_2H, tato kyselina může být sloučena s aminy za standardních podmínek pro peptidovou vazbu za tvorby sloučenin schématu 1, kde R_1 je karboxamid. Sloučenina schématu 1 ve kterém R_1 je halogen, může být metalována a přerušena ketonem jako je cyklohexanon, následovaném redukcí alkoholu například kyselinou trifluorooctovou/borohydridem sodným za tvorby sloučeniny, ve které R_1 je například cyklohexylová skupina. Sloučenina schématu 1, ve které imidazol obsahuje 2-dimethylaminomethylovou skupinu, může být připravena za standardních podmínek Mannichovy reakce. Sloučenina schématu 1, kde R_1 je OH, může být připravena ze sloučeniny schématu 1, ve kterém R_1 je OMe dealkylací, například zpracováním s BBr_3. Sloučenina schématu 1, ve které R_1 je arylOalkyl může být připravena ze sloučeniny schématu 1, ve kterém R_1 je HOalkyl Mitsunobovou reakcí s arylalkoholem. Sloučenina schématu 1, kde R_3 je aryl-NH_2 nebo heteroaryl-NH_2 mohou být připraveny ze sloučeniny schématu 1, ve které R_3 je aryl-NO_2 nebo heteroaryl-NO_2 redukcí (například chloridem cínatým) za standardních podmínek. Produkt může být dále acylován, sulfonylován nebo reduktivně aminován za standardních podmínek.

Schéma 2



09.07.96

$Z_1 = CO, SO_2$

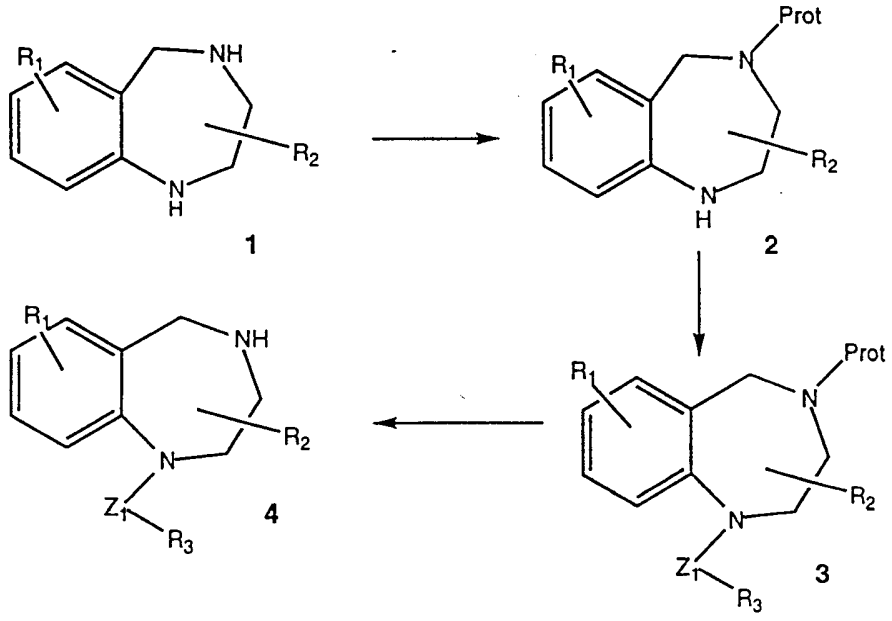
Krok 1

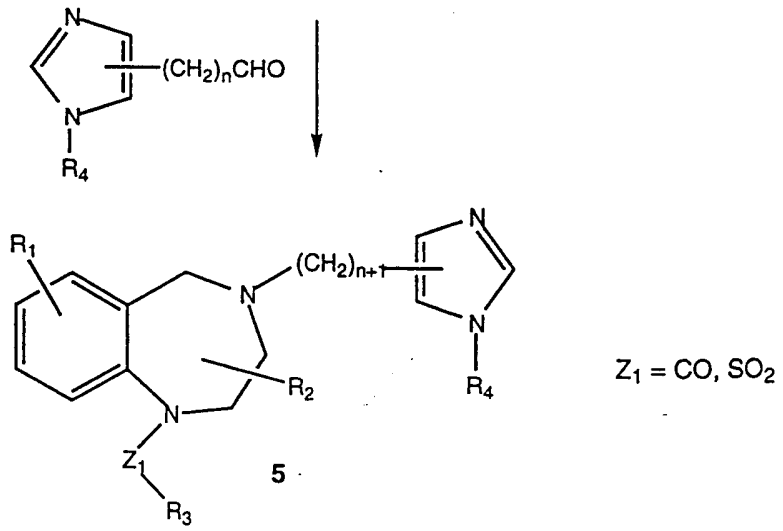
Ve schématu 2 je výchozí látka redukována hydrogenací v přítomnosti oxidu platiny. Reakce je prováděna v přítomnosti alkoholu, například ethanolu, při zhruba teplotě místnosti.

Krok 2 a 3

Produkt je dále monoacylován nebo monosulfonylován za standardních podmínek při teplotách od -78 °C do pokojové teploty (například reakcí s halogenidem kyseliny R_2COX, kde X je Cl nebo Br, v inertním organickém rozpouštědle, například acetonitrilu nebo ve směsném vodném/organickém rozpouštědle, například hydroxid sodný/methylenchlorid, nebo reakcí se sulfonylhalogenidem R_3SO_2X, kde X je Cl nebo Br, v organickém rozpouštědle, například dichlormethan, v přítomnosti báze jako je triethylamin). Poté je produkt podroben reduktivní alkylaci jak je načrtnuto v posledním kroku schématu 1.

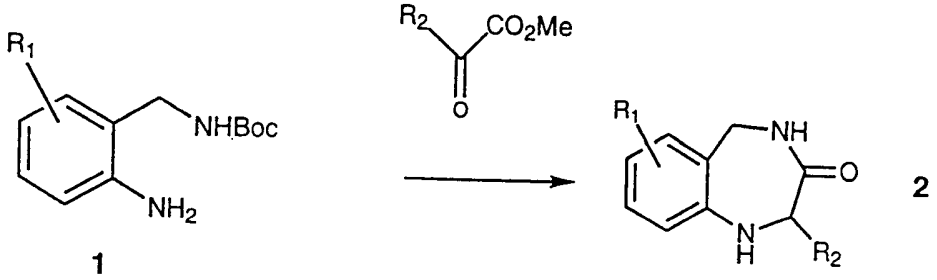
Schéma 3



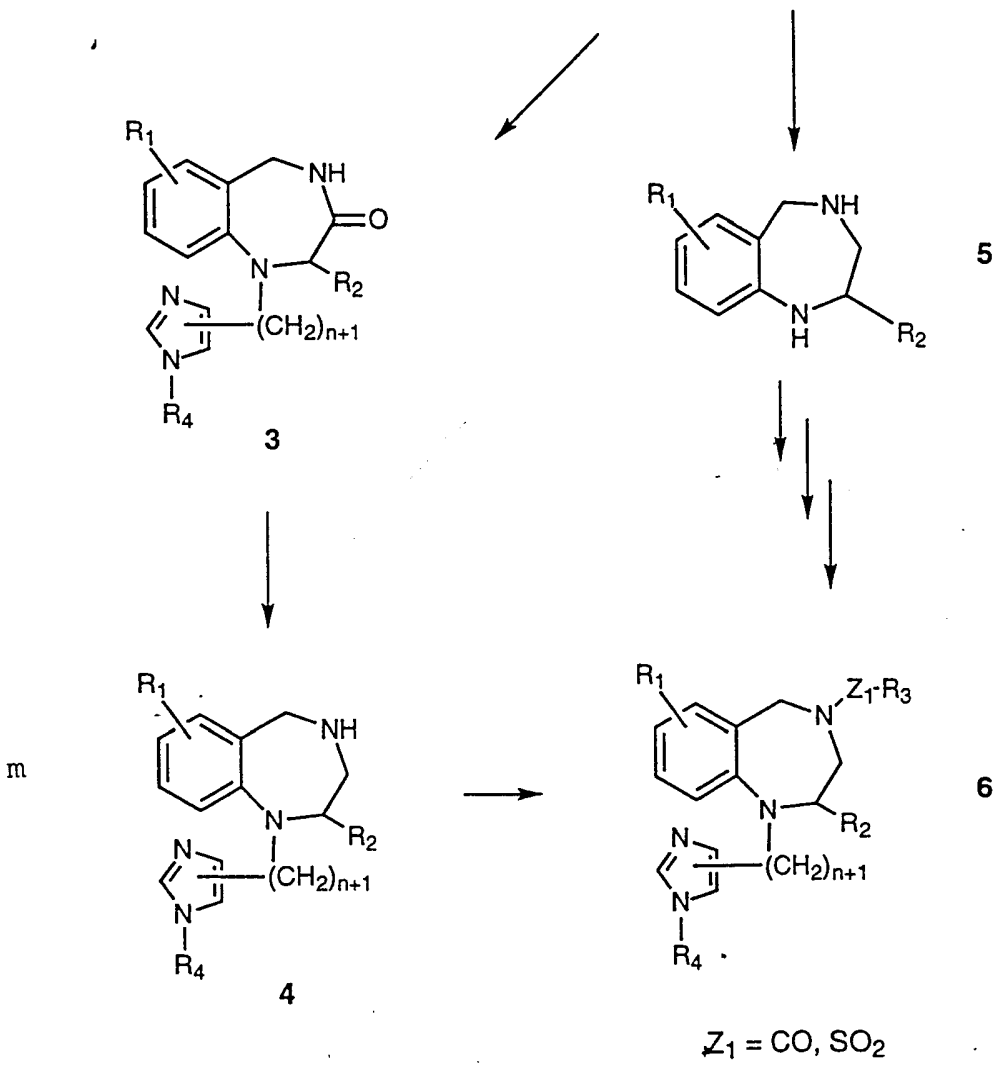


Ve schématu 3 je sloučenina 1 vhodně chráněna například terc.-butoxykarbonylovou skupinou. Reakce je prováděna v inertním organickém rozpouštědle například tetrahydrofuranu při zhruba teplotě místnosti. Sloučenina 2, ve které R_1 je amin, může být selektivně acylována, například reakcí s isobutylchloroformiátem v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid v přítomnosti báze jako je diisopropylethylamin při zhruba teplotě místnosti. Sloučenina 2, ve které R_1 je R_5CONH a jiný R_1 je Br, se připraví bromací ze sloučeniny, ve které R_1 je R_5CONH, například tetrabutylamoniumtribromidem v inertním rozpouštědle jako je chloroform, při zhruba teplotě místnosti. Poté se sloučenina 2 nechá reagovat se sloučeninou mající obecný vzorec R_3COCl v přítomnosti pyridinu v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan při teplotách od zhruba 0 °C do pokojové teploty. Poté je ze sloučeniny 3 odejmuta chránící skupina reakcí s například kyselinou trifluoroctovou v inertním organickém rozpouštědle jako je dichlormethan při zhruba teplotě místnosti. Následně je sloučenina 4 podrobena reduktivní alkylaci podle postupu načrtnutého ve schématu 1.

Schéma 4



09.07.99



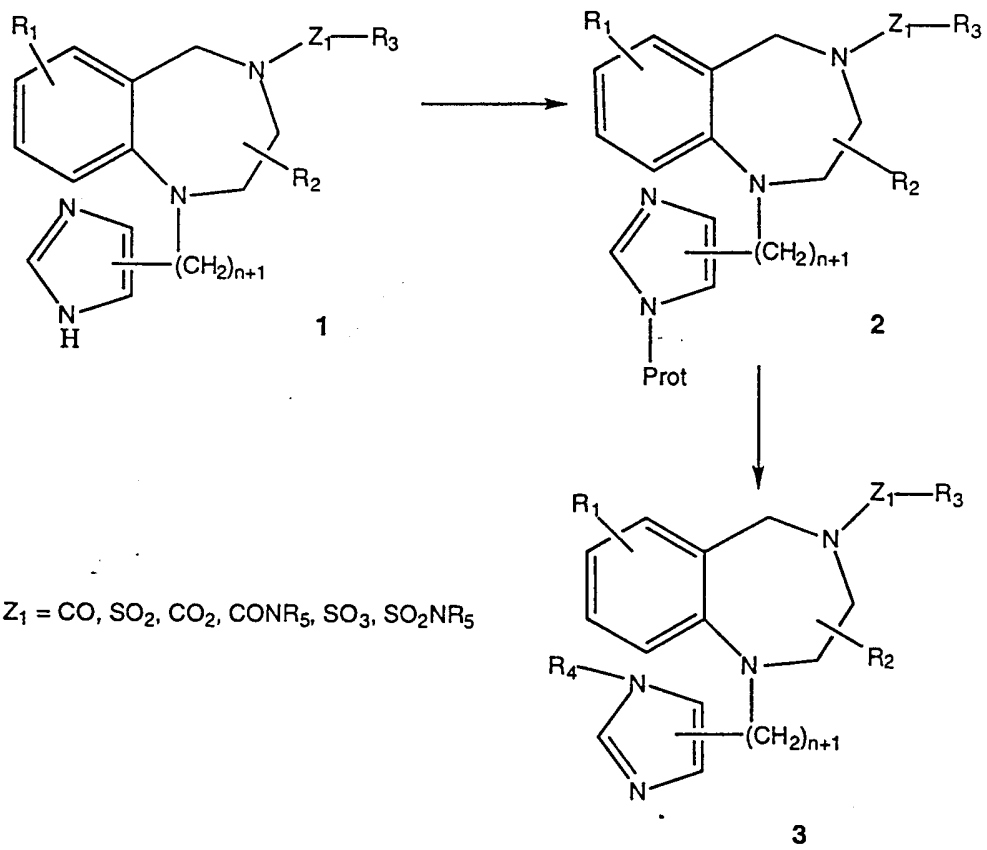
m

Sloučenina 1 schématu 4 se nechá reagovat se sloučeninou mající obecný vzorec R_2COCO_2Me v přítomnosti organické kyseliny, například kyseliny octové, redukujícího činidla jako je kyanborohydrid sodný nebo natriumtriacetoxyborhydrid v inertním organickém rozpouštědle jako je dichlormethan, při zhruba teplotě místnosti. Z meziproduktu je poté sejmuta chránící skupina reakcí s například kyselinou trifluoroctovou v inertním organickém rozpouštědle, například dichlormethan, při zhruba teplotě místnosti a cyklizována zahříváním například při 60 °C za tvorby sloučeniny 2. Sloučenina 2 je poté podrobena reduktivní alkylaci, jak je načrtnuto ve schématu 1;, za tvorby sloučeniny 3. Sloučenina 3 může být redukována například tetrahydridohlinitanem lithným na sloučeninu 4, která může být podle schématu 12

09.07.99

dále reagována za tvorby sloučeniny 6. Jinou možností je, že sloučenina 2 je redukována na sloučeninu 5 jak je načrtnuto ve schématu 1, a sloučenina 5 se nechá reagovat jak je načrtnuto ve schématu 1.

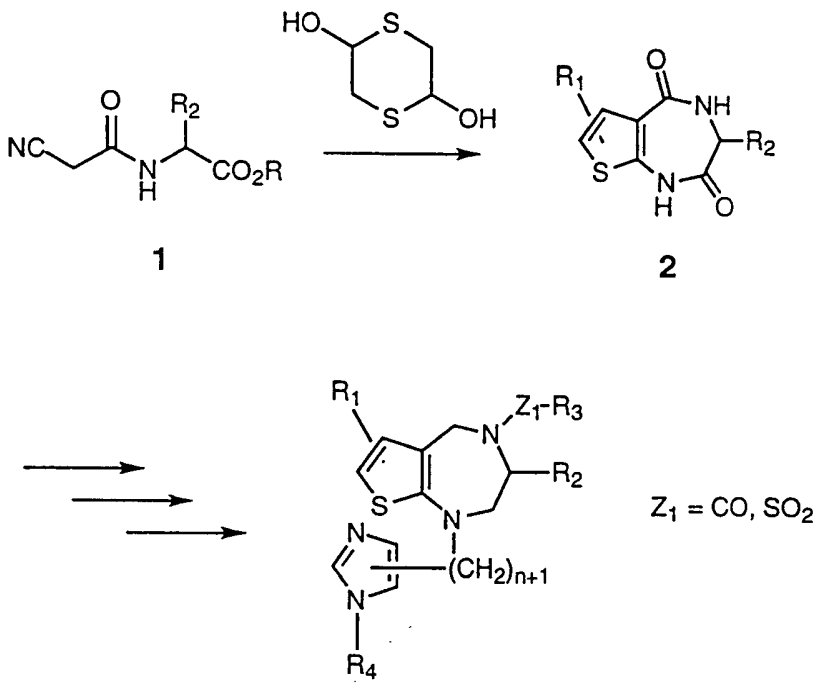
Schéma 5



Ve schématu 5 je sloučenina 1 chráněna reakcí s například trifenylmethylchloridem nebo anhydridem Boc v inertním organickém rozpouštědle, například acetonitrilu nebo tetrahydrofuranu, při teplotách od zhruba pokojové teploty do teploty varu. Poté se sloučenina 2 nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce R_4-L, ve kterém L je odstupující skupina jako je trifluormethansulfonat, v přítomnosti báze jako je diisopropylethylamin v inertním organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotách od zhruba -78 °C do pokojové teploty. R_4 může obsahovat chránící skupinu, například ftalimid, kterou lze sejmout například hydrazinem. Reakce schématu 5 s R_4-L může též být provedena se

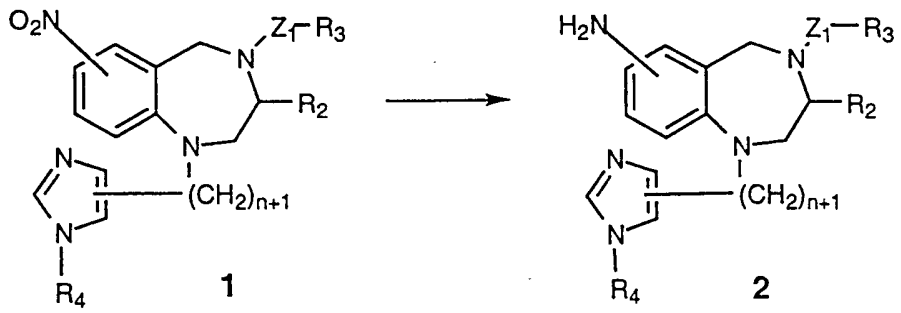
sloučeninou 1 za přímého zisku sloučeniny 3, bez chráněné/snímání chránící skupiny.

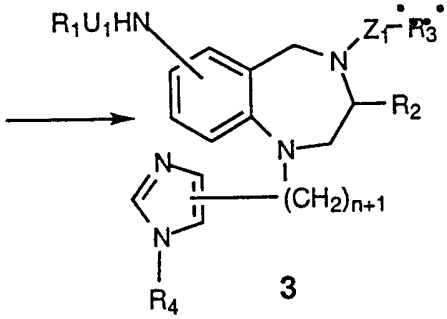
Schéma 6



Ve schématu 6 je kyanacetylaminokyselina reagována s dithiandiolem ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol v přítomnosti zásad jako jsou piperidin a triethylamin při teplotách od zhruba pokojové teploty do 80 °C. Meziprodukt je poté cyklizován ve vhodném rozpouštědle jako je pyridin v přítomnosti katalyzátoru jako je hydrochlorid pyridinia při zvýšené teplotě jako je 130 °C. Poté se sloučenina 2 nechá reagovat jak je popsáno ve schématu 1.

Schéma 7



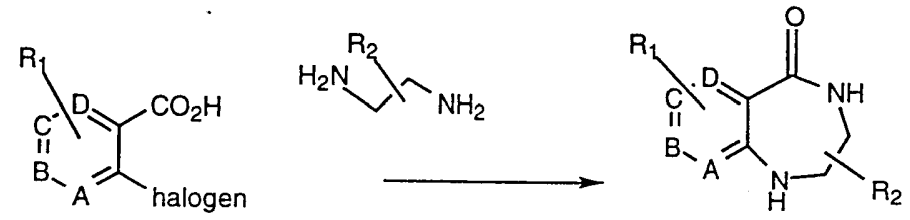


3

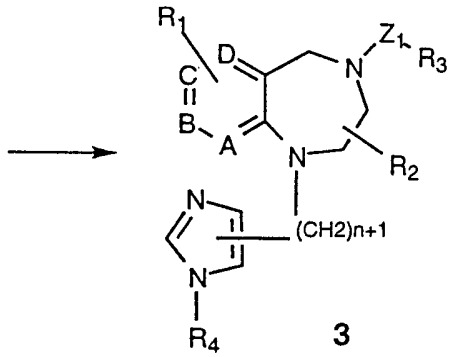
Z_1 = CO, SO_2, CO_2, $CONR_5$, SO_2NR_5 nebo chybí
U_1 = CO, SO_2, CO_2, $CONR_5$, SO_2NR_5

Sloučenina 1 schématu 7 je podrobena redukci (například Fe, chloridem cínatým nebo chloridem titanitým) za obvyklých podmínek. Sloučenina 2 je acylována nebo sulfonylována za standardních podmínek (například reakcí s anhydridem a acylačním katalyzátorem jako je DMAP, reakcí s halogenidem kyseliny, reakcí s karboxylovou kyselinou za standardních podmínek pro peptidovou vazbu, reakcí s alkoxykarbonylchloridem, reakcí s isokyanátem, reakcí se sulfonylhalogenidem nebo reakcí se sulfamoylchloridem) nebo reduktivně alkylována za standardních podmínek (například reakcí s aldehydem a redukčním činidlem jako je kyanborohydrid sodný nebo natriumtriacetoxyborhydrid v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo dimethylformamid v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová při teplotách od zhruba 0 °C do pokojové teploty).

Schéma 8



1 2



3

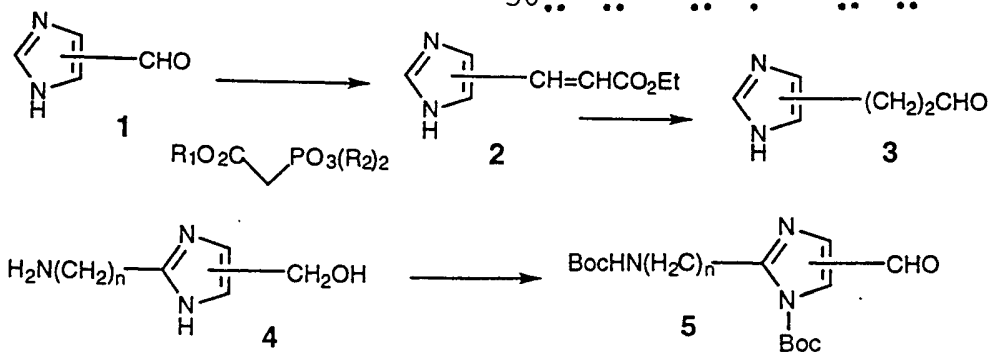
Z_1 = CO, SO_2, $CONR_5$, SO_2NR_5

09.07.99

Sloučenina 1 schématu 8 se nechá reagovat s ethylendiaminem a produkt 2 je podroben redukci, selektivní acylaci nebo sulfonylaci a reduktivní alkylaci za vzniku sloučeniny 3, jak je načrtnuto ve schématu 1. Popřípadě může být krok 1 schématu 8 proveden ve dvou krocích, při kterých je ethylendiamin kondenzován s halogenovaným heterocyklem buď neředěny nebo v organickém rozpouštědle při zvýšené teplotě a výsledná aminokyselina je cyklizována za standardních podmínek pro tvorbu amidové vazby, například užitím HOBt/karbodiimidu v organickém rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo pyridin při teplotách od 0 °C do pokojové teploty. Některé sloučeniny 1 schématu 8, ve kterých R_1 je halogen nejsou komerčně dostupné. Taková sloučenina 2 schématu 8, ve které R_1 je halogen může být připravena halogenací ze sloučeniny 2 schématu 8, ve které R_1 je vodík, například reakcí s bromem v organickém rozpouštědle jako je kyselina octová při teplotách od 0 °C do pokojové teploty. Sloučenina 2, ve které R_1 je arylová skupina nebo heteroarylová skupina může být připravena ze sloučeniny 2, ve které R_1 je halogen nebo skupina trifluormethansulfonyloxy standardním Suzukiho nebo Stillovým kuplováním, jak je popsáno pro krok 2 schématu 1. Následně je produkt podroben redukci, acylaci nebo sulfonylaci, a reduktivní alkylaci jak je načrtnuto ve schématu 1. Sloučenina 2 schématu 8 může být sama podrobena reduktivní alkylaci s imidazolem obsahujícím aldehydovou skupinu, jak je načrtnuto ve schématu 1, za zisku cílové sloučeniny.

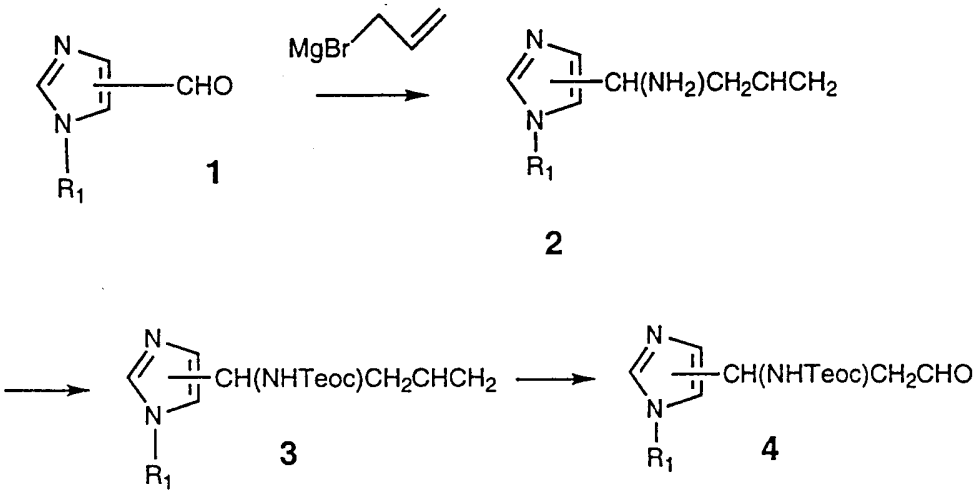
Schéma 9 (aldehydy imidazolu)

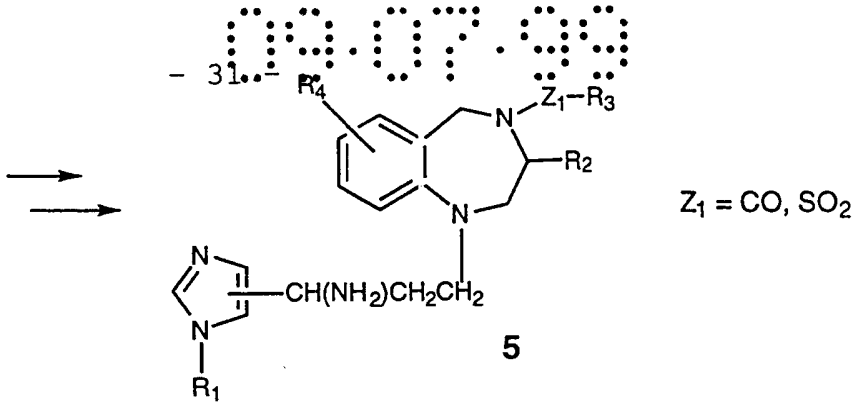
09.07.99



Některé aldehydy imidazolu se připraví jak je uvedeno dále. Imidazol obsahující aldehyd se podrobí Wittigově reakci se sloučeninou typu triethylfosfonoacetátu v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný, v inertním organickém rozpouštědle jako je dimethoxyethan při teplotách od zhruba 0 °C do pokojové teploty. Produkt je hydrogenován v alkoholu, například ethanolu, při zhruba teplotě místnosti a redukován reakcí s DIBAL v například dichlormethanu při teplotě asi -78 °C. Některé imidazolylalkanolové skupiny obsahující aminoalkylovou skupinu připravené známými metodami (například Buschauer a kol., Arch. Pharm., 315, 563 (1982)) jsou popřípadě chráněny skupinou Boc, jak je ukázáno ve schématu 3 krok 1, a podrobeny oxidaci, například za Swemových podmínek.

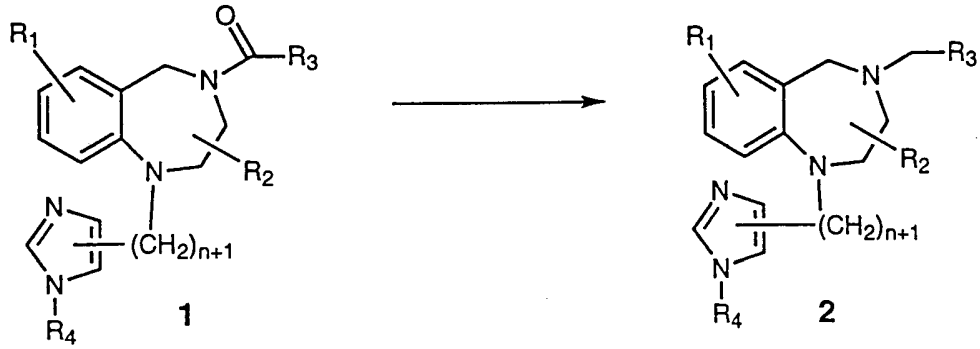
Schéma 10





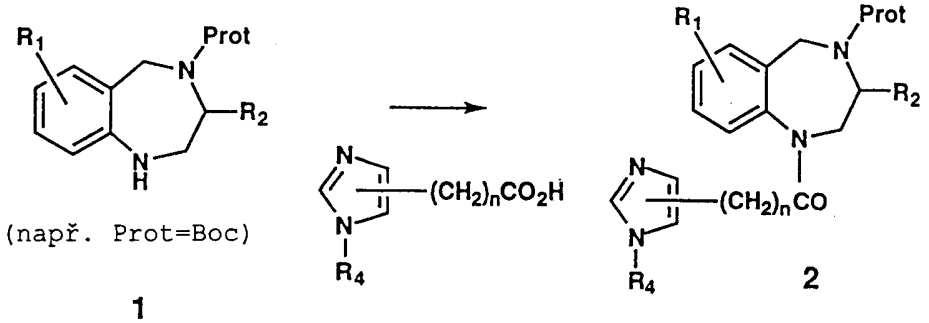
Ve schématu 10 je výchozí látka reagována allylmagnesiumbromidem v přítomnosti lithiumhexamethyldisilazidu v inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotách od zhruba -78 °C do pokojové teploty. Produkt je chráněn, například Teoc skupinou, ve vodně/organickém rozpouštědle například vodném dioxanu při zhruba teplotě místnosti. Produkt je oxidován reakcí s například oxidem osmičelým/jodistanem sodným ve vodném dioxanu při zhruba teplotě místnosti. Dále je produkt podroben reduktivní alkylaci jak je naznačeno ve schématu 1 a následně je z produktu sejmuta chránící skupina pomocí tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu při teplotách od pokojové teploty do 50 °C.

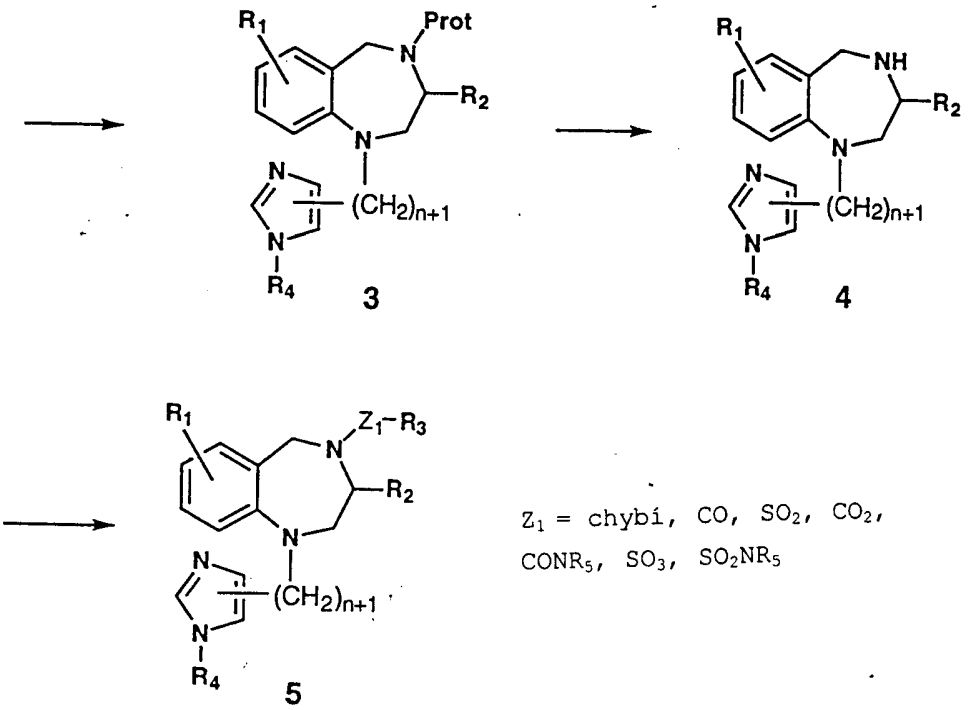
Schéma 11



Ve schématu 11 je výchozí látka redukována pomocí tetrahydridohlinitanu lithného v inertním organickém rozpouštědle, například glykoldimethyletheru při teplotách od zhruba 0 °C do teploty varu.

Schéma 12

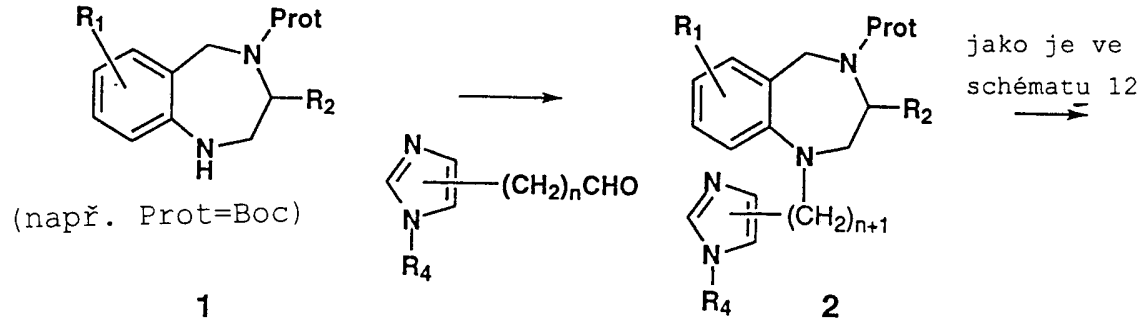




V kroku 1 schématu 12 je benzodiazepin chráněný jednou skupinou jak je popsáno ve schématu 3, kuplován s imidazolem obsahujícím popřípadě chráněnou karboxylovou kyselinu užitím postupů pro tvorbu standardní amidové vazby, jako je isobutylchlorformiát v organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotách od -30 °C do pokojové teploty. V kroku 2 schématu 12 je výsledný amid redukován například boranem v organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotách od pokojové teploty do teploty varu. Sloučenina 3 schématu 12 může obsahovat nitroskupinu, která může být redukována, například chloridem titanitým, na aminoskupinu, která může poté být acylována nebo sulfonylována jak je popsáno ve schématu 7. V kroku 3 schématu 12 je odstraněna skupina chránící aminoskupinu (například Boc kyselinou jako je TCA v organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid). V kroku 4 schématu 12 je výsledná sloučenina reagována za standardních podmínek s širokou paletou aktivních acylačních nebo sulfonylačních činidel za tvorby sloučeniny chráněné tímto patentem, jako jsou kyseliny za podmínek karbodiimidu nebo chloridy kyseliny pro tvorbu amidů, uhličitany nebo chlorformiáty pro tvorbu karbamátů, karbamoylchloridy nebo isokyanáty pro tvorbu močovin,

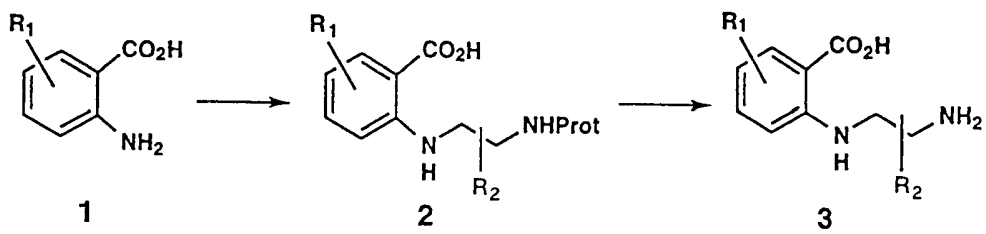
sulfonylchloridy pro tvorbu sulfonamidů, halogensulfonáty pro tvorbu sulfamátů, sulfamoylchloridy pro tvorbu sulfonylmočovin. V kroku 4 schématu 12 je výsledná sloučenina alternativně reagována za standardních podmínek reduktivní aminace s aldehydy jak je popsáno v kroku 5 schématu 1, za tvorby sloučenin chráněných tímto patentem. Popřípadě pokud je imidazol chráněn, je poté sejmuta chránící skupina.

Schéma 13

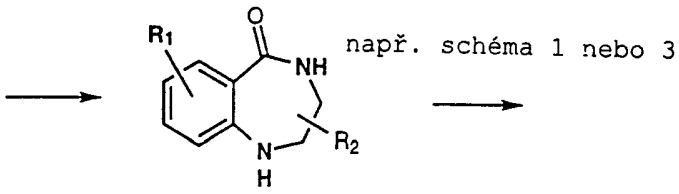


Benzodiazepin s jednou chránící skupinou jak je ten popsaný ve schématu 3, je v kroku 1 schématu 13 reduktivně alkylován imidazolem obsahujícím aldehydovou skupinu a redukčním činidlem jako je kyanborohydrid sodný nebo natriumtriacetoxyborhydrid v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo dimethylformamid v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová při teplotách od 0 °C do pokojové teploty. Poté se produkt nechá reagovat jak je popsáno ve schématu 12. Produkt 2 může být napojen na pevný nosič, například polystyrenovou pryskyřici a reakce schématu 1 mohou být prováděny na látce navázané na pryskyřici. Oddělení od nosiče, například zpracováním s kyselinou jako je kyselina trifluoroctová v přítomnosti látky zachycující vedlejší produkty jako je triethylsilan, při zhruba teplotě místnosti, poté poskytne sloučeninu 6 schématu 1.

Schéma 14



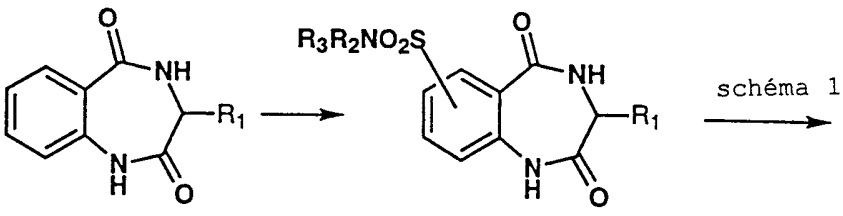
09.07.99



4

V kroku 1 schématu 14 je aminobenzoová kyselina reduktivně aminována s N-chráněným aminoaldehydem za standardních podmínek, například reakcí s hydridovým činidlem jako je natriumtriacetoxyborhydrid nebo kyanborohydrid sodný ve vhodném rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo methanol v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová při teplotách od 0 °C do zhruba pokojové teploty. Z produktu je sejmuta chránící skupina, například odstranění Boc zpracováním s kyselinou jako je kyselina trifluoroctová nebo chlorovodík v přítomnosti vhodné látky zachycující produkty reakce jako je dimethylsulfid ve vhodném rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo dioxan při zhruba teplotě místnosti, nebo odstranění Fmoc zpracováním se sekundárním aminem v tetrahydrofuranu při zhruba teplotě místnosti. Dále je produkt cyklizován za standardních podmínek pro tvorbu amidové vazby, jako například zpracováním s difenylfosforylazidem v organickém rozpouštědle jako je dimethylformamid. Následně se nechá produkt reagovat jak je popsáno ve schématu 1.

Schéma 15

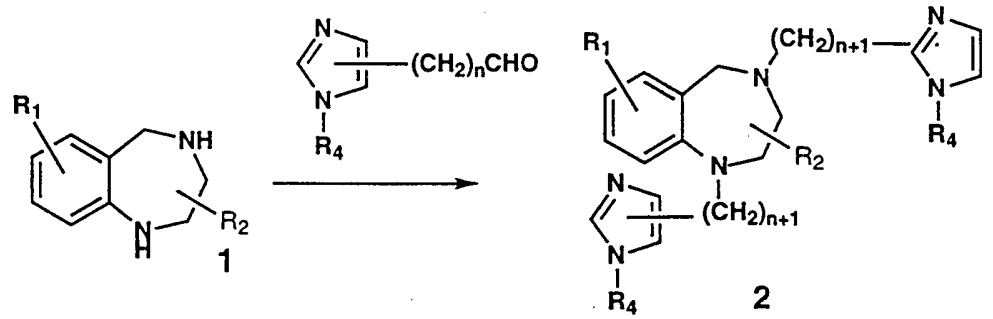


1 2

V kroku 1 schématu 15 je benzodiazepindion sulfonylován chlorsulfonovou kyselinou a výsledný sulfonylchlorid je

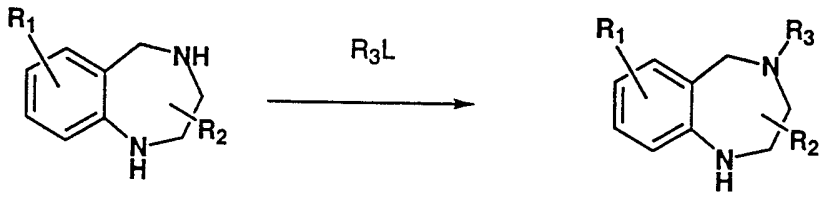
kondenzován s aminem. Dále se produkt nechá reagovat jak je popsáno ve schématu 1.

Schéma 16



V kroku 1 schématu 16 může být benzodiazepin ze schématu 1 dvakrát reduktivně alkylován imidazolem obsahujícím aldehydovou skupinu a redukčním činidlem jako je kyanborohydrid sodný nebo natriumtriacetoxyborhydrid v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo dimethylformamid v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová při teplotách v rozsahu od 0 °C do pokojové teploty.

Schéma 17

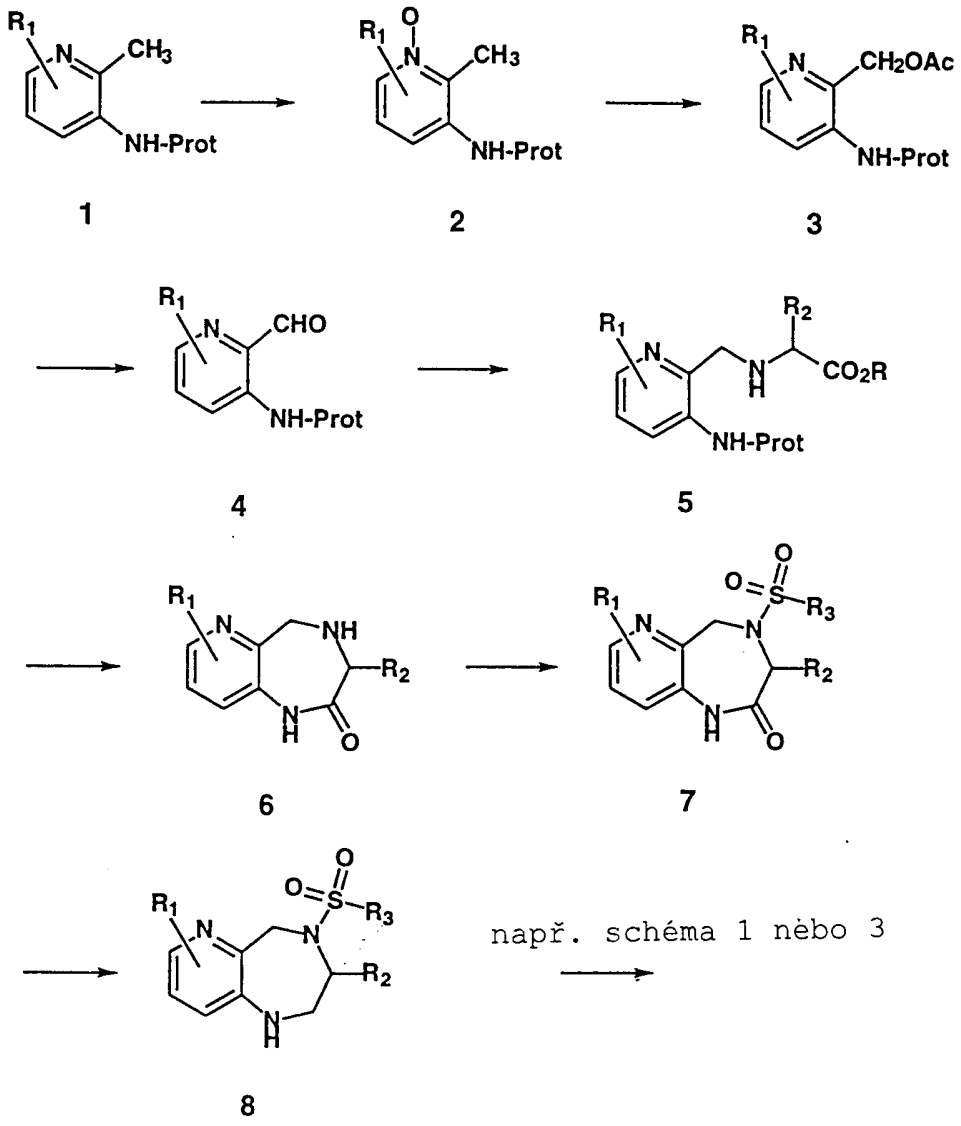


V kroku 1 schématu 17 může být benzodiazepin ze schématu 1 reagován s R_3-L v inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo methylenchlorid v přítomnosti báze jako je diisopropylethylamin nebo uhličitan draselný při teplotách v rozsahu od 0 °C do 100 °C, kde L je opouštějící skupina jako je chlorid, bromid, mesylat, tosylat nebo trifluormethansulfonat a R_3 je substituovaná alkylová skupina, substituovaná arylová skupina nebo sub-

09.07.99

stituovaná heterocyklická skupina. Poté se produkt nechá reagovat jak je popsáno ve schématu 1.

Schéma 18



Krok 1

První krok je zakončen reakcí pyridinu obsahující chráněnou aminoskupinu a methylovou skupinu s oxidačním činidlem, jako je peroxid vodíku ve vhodném rozpouštědle jako je vodný roztok kyseliny octové nebo kyseliny trifluoroctové při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do 75 °C.

Krok 2

09.07.99

Produkt je acylován acylačním činidlem jako je anhydrid kyseliny octové a přesmyknut zahříváním od pokojové teploty do 90 °C ve vhodném rozpouštědle jako je kyselina octová.

Krok 3

Produkt je deacylován například vodným roztokem hydroxidu sodného při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do 50°C a oxidován na aldehyd pomocí například oxidu manganičitého ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při zhruba teplotě místnosti.

Krok 4

Produkt je reduktivně aminován esterem aminokyseliny za standardních podmínek, například hydrogenací v inertním rozpouštědle jako je methanol, nebo reakcí s hydridovým činidlem jako je natriumtriacetoxyborhydrid ve vhodném rozpouštědle jako je methylenchlorid/kyselina octová, při zhruba teplotě místnosti.

Krok 5

Z produktu je sejmuta chránící skupina a produkt je cyklizován například zpracováním s kyselinou polyfosforečnou při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do 100 °C.

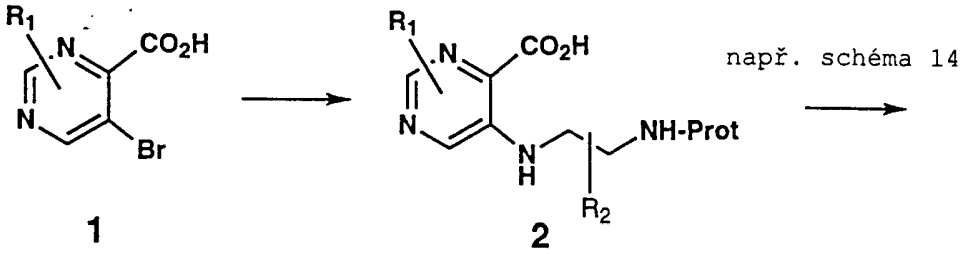
Krok 6

Produkt je sulfonylován jak je popsáno pro krok 4 schématu 1.

Krok 7

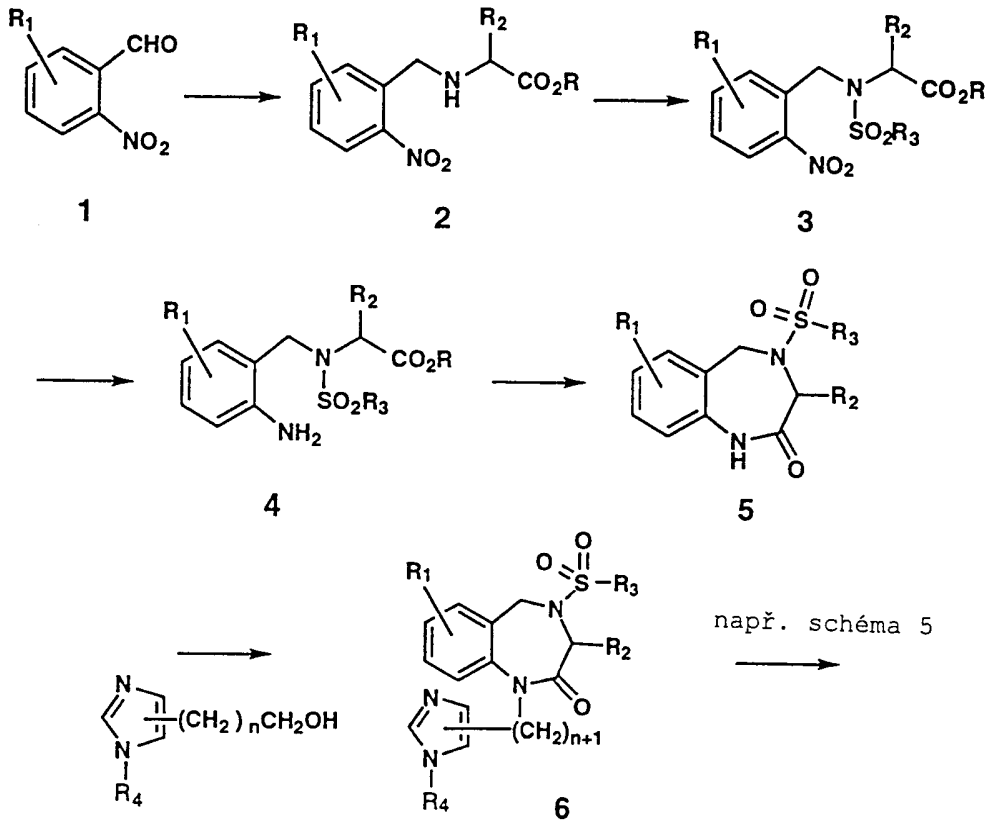
Produkt je redukován jak je popsáno pro krok 3 schématu 1. Následně se produkt nechá reagovat jak je popsáno v kroku 5 schématu 1.

Schéma 19



První krok je zakončen reakcí pyrimidinové skupiny obsahující halogen a zbytek karboxylové kyseliny, s diaminovou skupinou, která je popřípadě chráněná jednou chránící skupinou ve vhodném rozpouštědle jako je voda v přítomnosti katalyzátoru jako je síran měďnatý při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do 100 °C. Následně se produkt nechá reagovat jak je popsáno ve schématu 14.

Schéma 20



Krok 1

První krok je ukončen reduktivní aminací nitrobenzaldehydu esterem aminokyseliny za standardních podmínek,

09.07.99

například reakcí s hydridovým činidlem jako je natriumtriacetoxyborhydrid ve vhodném rozpouštědle jako je methylenchlorid/kyselina octová při zhruba teplotě místnosti.

Krok 2

Produkt je sulfonylován jak je popsáno pro krok 4 schématu 1.

Krok 3

Nitroskupina produktu je redukována na aminoskupinu za standardních podmínek, jako je reakce s chloridem cínatým nebo chloridem titanitým. Sloučenina ve které R_1 je Br může být připravena bromací ze sloučeniny ve které R_1 je vodík, jako je reakce s tetrabutylamoniumperbromidem v inertním rozpouštědle jako je chloroform při zhruba teplotě místnosti.

Krok 4

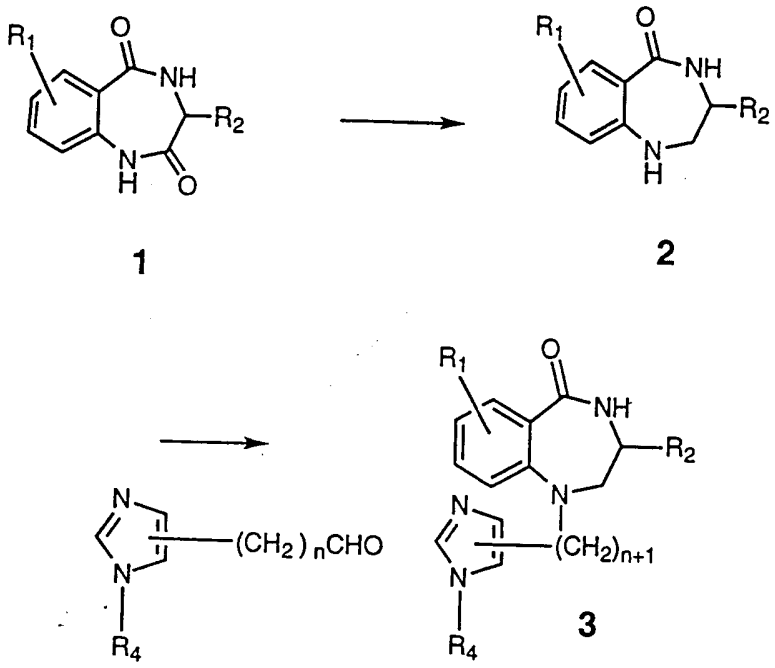
Produkt je cyklizován zahříváním s kyanidem měďným v inertním rozpouštědle jako je N-methylpyrrolidinon při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do 195 °C. Sloučenina ve které R_1 je CN se připraví ze sloučeniny, ve které R_1 je halogen za stejných podmínek.

Krok 5

Produkt je alkylován vhodné chráněnou imidazolylalkanolovou skupinou za Mitsunobových podmínek. Následně je produkt popřípadě reagován jak je popsáno ve schématu 5.

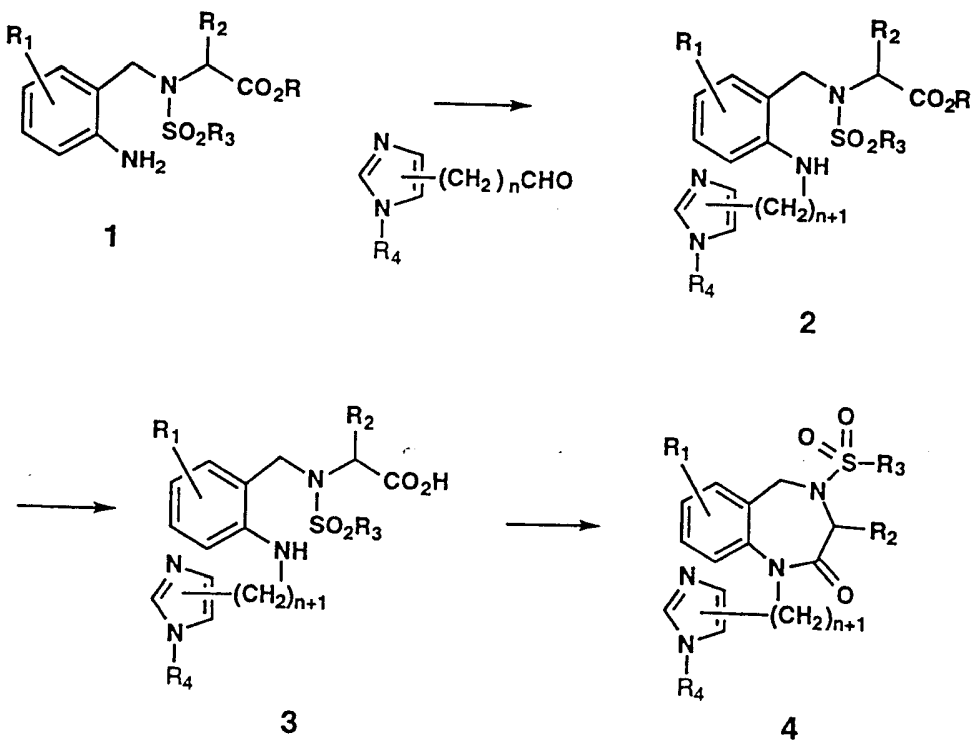
09.07.99

Schéma 21



Sloučenina 3 schématu 1 může být selektivně redukována, například reakcí s redukčním činidlem jako je boran v inertním organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při zhruba teplotě místnosti. Následně je produkt 2 reduktivně aminován jak je popsáno ve schématu 1.

Schéma 22



09.07.99

Krok 1

Sloučenina 4 schématu 20 může být za prvé reduktivně aminován jak je popsáno v kroku 5 schématu 1.

Krok 2

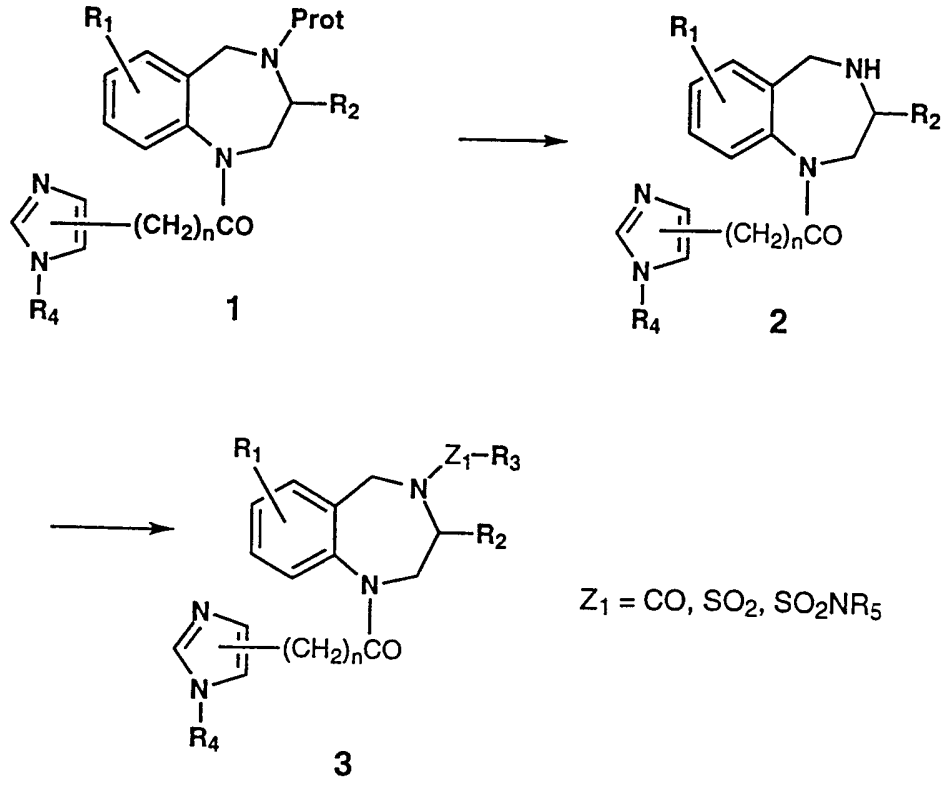
Popřípadě esterifikovaný ester produktu je hydrolyzován , například reakcí s hydroxidem alkalického kovu ve vhodném rozpouštědle jako je vodný alkohol při teplotách v rozsahu od pokojové teploty do teploty varu.

Krok 3

Produkt je cyklizován za standardních podmínek pro tvorbu amidové vazby, například reakcí s BOP v inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid, v přítomnosti vhodné zásady jako je diisopropylethylamin při zhruba teplotě místnosti.

09.07.99

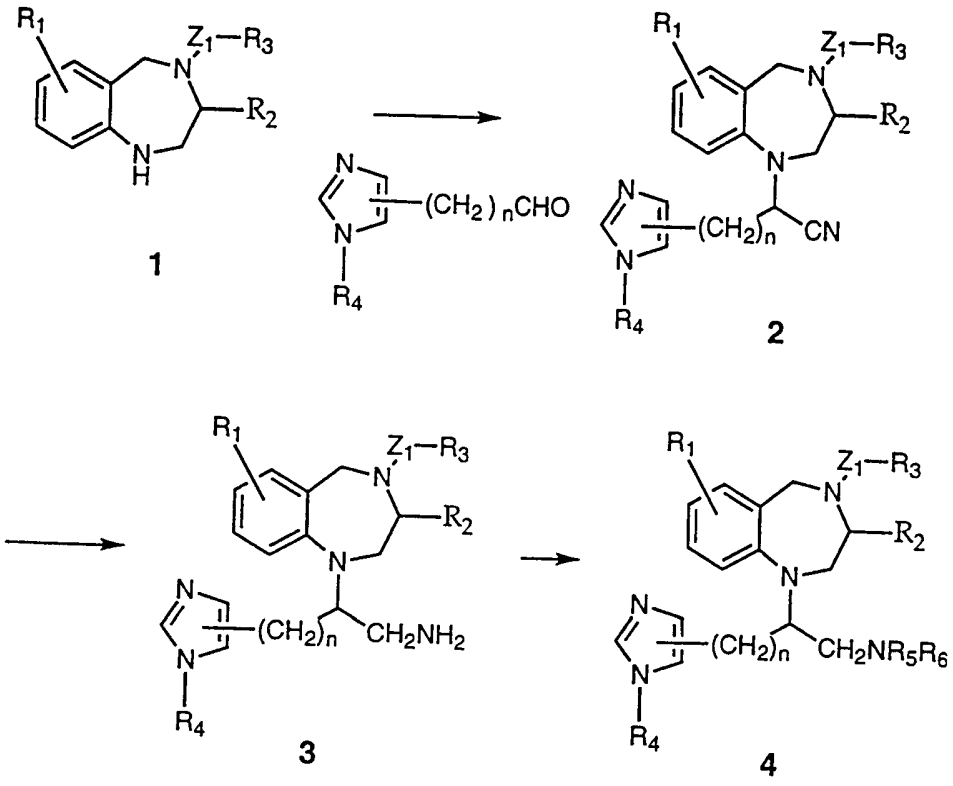
Schéma 23



Ze sloučeniny 2 schématu 12 může být přímo sejmuta chránící skupina jak je popsáno v kroku 3 schématu 12 a reagována jak je popsáno v kroku 4 schématu 12. Alternativně může být sloučenina 5 schématu 12 připravena redukcí sloučeniny 3 schématu 23, ve které Z_1 není CO, například tetrahydridohlinitanem lithným nebo boranem.

09.07.99

Schéma 24

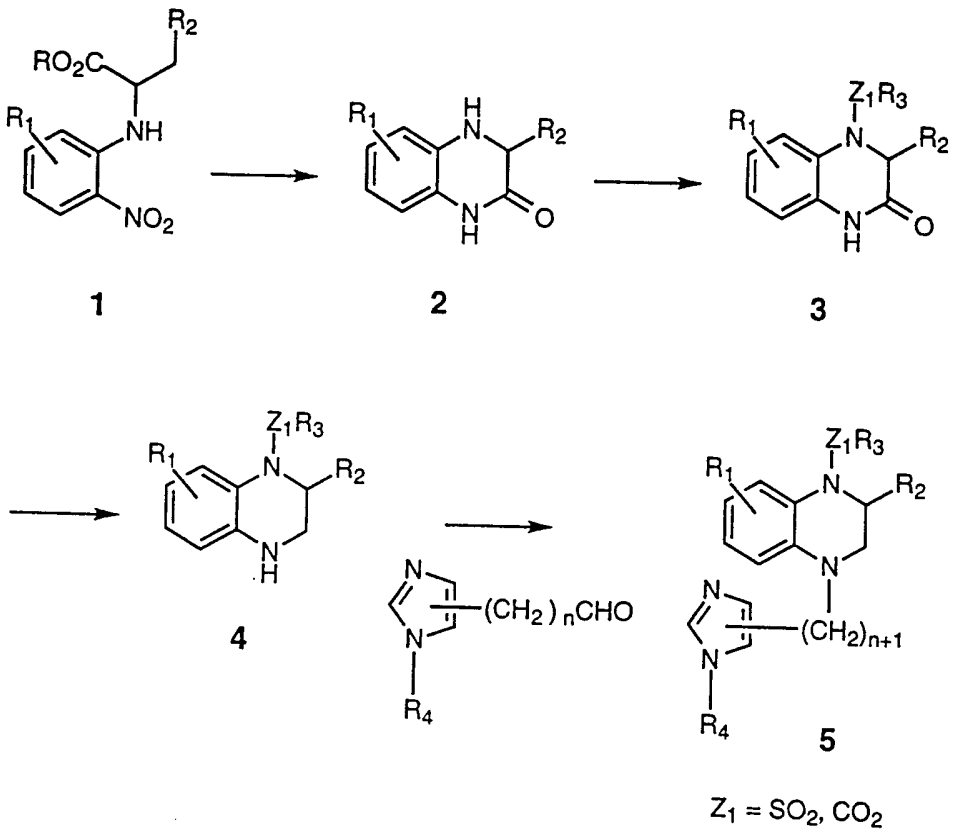


$Z_1 = SO_2, SO_2NR_5$

Sloučenina 5 schématu 1 může být reagována s imidazolem obsahujícím aldehydovou skupinu a kyanidem alkalického kovu, jako je kyanid měďný, v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová ve vhodném rozpouštědle jako je methanol/acetonitril při zhruba teplotě místnosti za tvorby sloučeniny 2. Sloučenina 2 může být redukována, například tetrahydridohlinitanem lithným ve vhodném rozpouštědle jako je ether při zhruba teplotě místnosti za tvorby sloučeniny 3. Sloučenina 3, ve které R_1 je halogen, například brom, může být připravena ze sloučeniny 3, ve které R_1 je vodík reakcí s halogenačním činidlem, například tetrabutylamoniumperbromidem, v inertním rozpouštědle jako je chloroform při zhruba teplotě místnosti. Sloučenina 3 může být reduktivně aminována za standardních podmínek za tvorby sloučeniny 4.

09.07.99

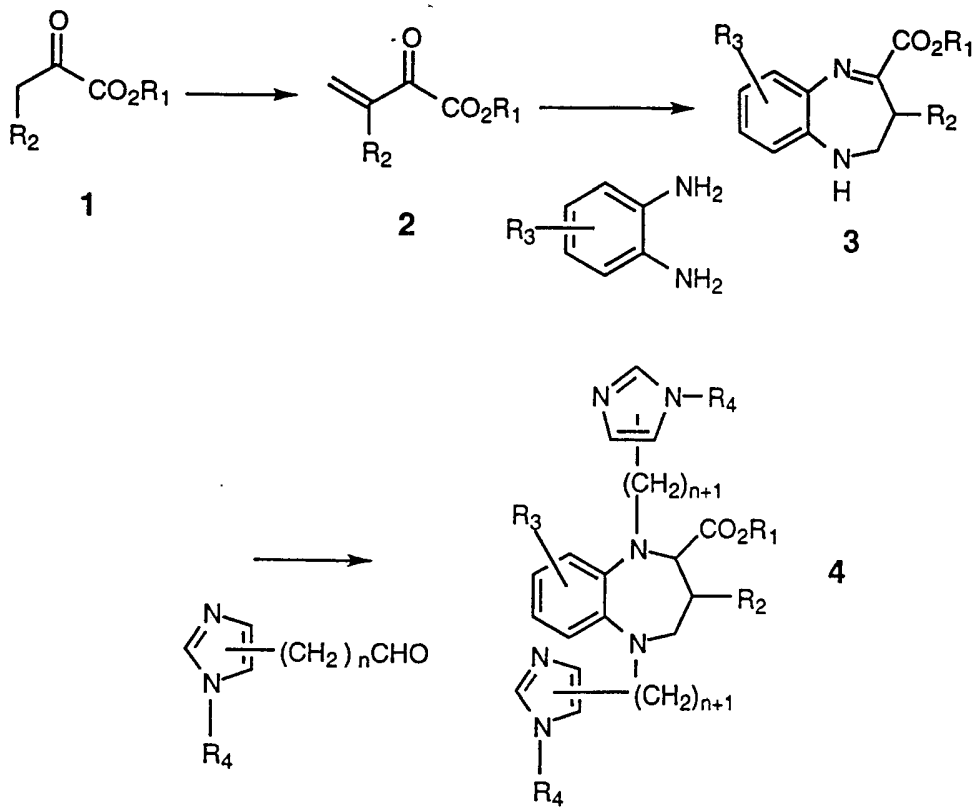
Schéma 25



V kroku 1 schématu 25 je redukován ester N-(2-nitroaryl)aminokyseliny, dostupný reakcí aminokyseliny s 1-fluor-2-nitrobenzenem s následnou esterifikací, například vodíkem s palladiovým katalyzátorem ve vhodném rozpouštědle jako je ethylacetat při zhruba teplotě místnosti. Výsledný amin je cyklizován redukčními podmínkami na sloučeninu 2. Sloučenina 2 je acylována nebo sulfonylována jak je popsáno v kroku 4 schématu 1. Sloučenina 3 je redukována, například boranem ve vhodném rozpouštědle jako je methanol při zhruba teplotě místnosti. Sloučenina 3, ve které R_1 je halogen může být připravena ze sloučeniny 3, ve které R_1 je vodík reakcí s halogenačním činidlem, například tetrabutylamoniumperbromidem, v inertním rozpouštědle jako je chloroform při zhruba teplotě místnosti. Sloučenina 4 je podrobena reduktivní aminaci s imidazolem obsahujícím aldehydovou skupinu, jak je popsáno v kroku 5 schématu 1.

09.07.99

Schéma 26



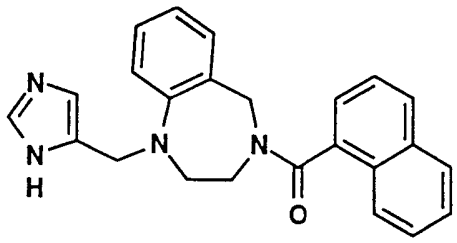
Sloučenina 1 je v kroku 1 schématu 26 reagována s methylačním činidlem jako je N,N,N',N'-tetramethyldiaminomethan ve vhodném rozpouštědle jako je anhydrid kyseliny octové a dimethylformamid při zhruba teplotě místnosti. Následně se nechá sloučenina 2 reagovat s 1,2-fenylendiaminem ve vhodném rozpouštědle jakým je toluen, při zhruba 115 °C za dehydratačních podmínek, například s Dean-Starkovým záchytem, v přítomnosti hydrochinonu. Následně je sloučenina 3 jak redukována, tak reduktivně aminována jak je popsáno v kroku 5 schématu 1.

Vynález bude nyní dále popsán pomocí následujícího(ch) pracovního(ch) příkladu(ů), které jsou upřednostňovanými ztělesněními tohoto vynálezu. Pokud není jinak naznačeno, jsou všechny teploty ve stupních celsia (°C). Tyto příklady jsou vysvětlující spíše než omezující.

09.07.99

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 1,4-Benzodiazepin-2,5-dion

Míchaný roztok anhydridu kyseliny isatové (16,4 g, 0,1 mol) a hydrochlorid glycinethyl-esteru ve 40 ml pyridinu byl 7 hodin zahříván pod zpětným chladičem. Výsledná suspenze byla 18 hodin chlazena na 0 °C. Sraženina byla oddělena a promyta ethanolem a etherem za zisku sloučeniny A jako světle žluté pevné látky.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchané suspenze tetrahydridohlinitanu lithného (LAH, 3,5 g, 90 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) při teplotě místnosti pod atmosférou argonu byla pomalu přidána sloučenina A (3,5 g, 20 mmol) po částech jako pevná látka. Když bylo přidávání dokončeno, byla výsledná suspenze 18 hodin zahřívána pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu, ochlazena na 0 °C a pomocí přídavné nálevky byla přidána směs hydroxidu amonného (5 ml, konc.) ve 30 ml tetrahydrofuranu. Výsledná suspenze byla po dobu jedné hodiny míchána a poté filtrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu za zisku sloučeniny B ve formě oleje.

C. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Směs sloučeniny B (500 mg, 3,37 mmol) a fenylester kyseliny 1-naftoové (750 mg, 3,02 mmol) v malém množství acetonitrilu, v přítomnosti katalytického množství dimethylaminopyridinu (DMAP), byla 18 hodin zahřívána pod atmosférou argonu na 110 °C. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti. Produkt byl izolován rychlou sloupcovou chromatografií (1:1 ethylacetat:hexany) za zisku sloučeniny C ve formě pevné bílé látky (520 mg).

D. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku sloučeniny C (200 mg, 0,66 mmol) a 4-formylimidazolu (110 mg, 1,15 mmol) ve směsi dichlormethanu (2,0 ml) a kyseliny octové (1,0 ml) byl v jedné dávce přidán natriumtriacetoxyborhydrid (190 mg). Směs byla 30 minut míchána a rozpuštěna ethylacetatem (25 ml) s následným přidáním hydroxidu amonného (3,0 ml, konc.). Směs byla při teplotě místnosti 18 hodin míchána a vlita do směsi ethylacetatu (50 ml) a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována ethylacetatem (50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu amonného (50 ml), vysušeny síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v methanolu (2 ml) a byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru (2 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a odparek byl sušen za vakua za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 1 jako světle žluté pevné látky (240 mg).

MS: $(M+H)^+$ 383^+.

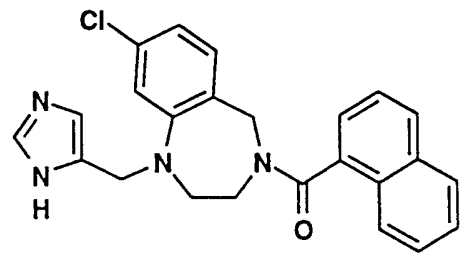
Analýza počítána pro $C_{24}H_{22}N_4O \cdot 1,75\ HCl \cdot 2,5\ H_2O$.

09.07.99

Vypočítáno: C, 58,67; H, 5,90; N, 11,41; Cl, 12,63.

Nalezeno: C, 58,48; H, 6,10; N, 11,32; Cl, 12,46.

Příklad 2



Hydrochlorid 8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 8-Chlor-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Roztok anhydridu kyseliny 7-chlor-isatové (34.0 g, 0,17 mol) a hydrochlorid glycinethyl-esteru (24 g, 0,17 mmol) v bezvodém pyridinu (120 ml) byl 1 hodinu zahříván na 80 °C a přes noc vařen pod zpětným chladičem. Výsledná suspenze byla 3 hodiny míchána při teplotě místnosti. Sraženina byla oddělena filtrací a promyta vodou a vysušena za zisku 4,4 g sloučeniny A ve formě bílé pevné látky. Filtrát byl odpařen a výsledná pevná látka byla promyta vodou a vysušena za zisku dalších 27,2 g sloučeniny A ve formě pevné bílé látky. (85% celkový výtěžek). MS (M+H) 211.

B. 8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin

Do Sloučeniny A (1,4 g, 6,6 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (20 ml) byl přidán roztok boranu v tetrahydrofuranu (1,0M v tetrahydrofuranu, 20 ml). Čirý roztok byl 6 hodin vařen pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl zpracován s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodný roztok byl extrahován methylenchloridem. Organický roztok byl promyt nasyceným roztokem

09.07.99

hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušen (síranem sodným) a odpařen za zisku oleje (1,0 g). Surový produkt byl čištěn chromatografií (10% methanol v methylenchloridu) za zisku sloučeniny B ve formě slabě žluté pevné látky (0,56 g, 46 %). MS (M+H) 183.

C. 8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B (0,154 g, 0,84 mmol) v methylenchloridu (4 ml) a hydroxidu sodného (1N, 4 ml) byl při 0 °C přikapán naftoylchlorid (0,12 ml, 0,84 mmol) v methylenchloridu (1 ml). Roztok byl 1 hodinu míchán, organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným) a odpařeny. Výsledný olej byl zpracován chromatografií (oxid křemičitý, 5 % methanol, 0,5 % hydroxidu amonného, 94,5 % methylenchloridu) za zisku sloučeniny C ve formě žluté pevné látky (0,26 g, 90 %). MS (M-H) 335.

D. Hydrochlorid 8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina D byla připravena ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Chromatografie (oxid křemičitý, 5 % methanolu, 0,5 % hydroxidu amonného, 94,5 % methylenchloridu), následovaná preparativní HPLC a konverzí na hydrochlorid poskytla sloučeninu příkladu 2 jako úplně bílou pevnou látku s teplotou tání 160 až 162 °C.

MS: $(M+H)^+$ 383^+.

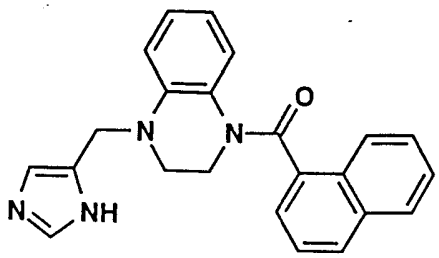
Analýza počítána pro $C_{24}H_{21}N_4O \cdot 1,85\ HCl \cdot 2,5\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 59,51; H, 4,76; N, 11,57.

Nalezeno: C, 59,49; H, 4,84; N, 11,48.

09.07.99

Příklad 3



Dihydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-4-[(3H-4-imidazolyl)methyl]-1-(1-naftalenyl-karbonyl)chinoxalinu

A. 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin

Oxid platičitý (Adamsův katalyzátor, 200 mg) byl přidán do roztoku chinoxalinu (2,75 mg, 21 mmol) v absolutním ethylalkoholu (100 ml) a směs byla 6 hodin hydrogenována (1 atm) (101 kPa) při teplotě místnosti. Směs byla filtrována skrze celit a filtrát byl odpařen za zisku 2,74 g sloučeniny A v podobě špinavě bílé látky (97 %). MS (M+H) 135.

B. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-(1-naftalenyl-karbonyl)chinoxalin

Naftoylchlorid (1,12 ml, 7,45 mmol) byl při -78 °C přidán do roztoku sloučeniny A (1,0 g, 7,45 mmol) a triethylaminu (TEA, 2,1 ml, 14,9 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Chladící lázeň byla po dvou hodinách odstraněna, směs byla při teplotě místnosti 1 hodinu míchána a odpařena. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (oxid křemičitý, 95:5:0,1, trichlormethan:methanol:hydroxid amonný) za zisku sloučeniny B, jako špinavě bílé pevné látky (2,04 g, 95 %). MS (M+H) 289.

C. Dihydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-4-[(3H-4-imidazolyl)methyl]-1-(1-naftalenyl-karbonyl)chinoxalinu

Sloučenina C byla připravena ze sloučeniny B jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Chromatografie (oxid křemičitý, 10% ethanol/ethylacetat) poskytla čistě žlutý

olej, který byl převeden na hydrochlorid 4N roztokem chlorovodíku v dioxanu (40 ml, 2 hodiny při teplotě místnosti) za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 3 jako špinavě bílé pevné látky.

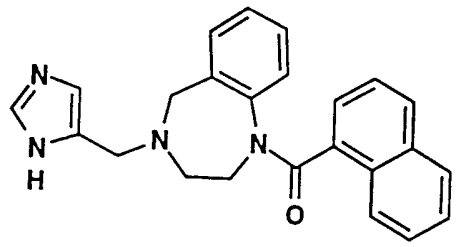
MS: $(M+H)^+$ 289^+.

Analýza počítána pro $C_{23}H_{20}N_4O \cdot 1,9\ HCl$.

Vypočítáno: C, 63,10; H, 5,04; N, 12,47.

Nalezeno: C, 63,10; H, 5,39; N, 12,47.

Příklad 4



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchaného roztoku sloučeniny B příkladu 1 (300 mg) byl přidán di-terc.-butyldikarbonat (400 mg). Směs byla 18 hodin míchána při teplotě místnosti a poté reakce přerušena přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl zpracován rychlou chromatografií (oxid křemičitý, 1:2 ethylacetat:hexany) za zisku sloučeniny A v podobě oleje (350 mg).

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1-naftalenylkarbonyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchaného roztoku sloučeniny A (350 mg, 1,4 mmol) v methylenchloridu byl při 0 °C pod atmosférou argonu přidán 1-naftoylchlorid (0,22 ml, 1,4 mmol), s následným přidáním

pyridinu (0,25 ml). Směs byla 2 hodiny míchána. Byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs byla při teplotě místnosti 18 hodin míchána. Výsledný roztok byl vlit do směsi methylenchloridu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena, promyta 10% kyselinou chlorovodíkovou (2 x 25 ml), vysušena síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny B v podobě oleje (450 mg, 80 %).

C. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B byla rozpuštěna ve směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové (10 ml, 1:1). Roztok byl 2 hodiny míchán při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu, odparek byl rozpuštěn v trichlormethanu a upraveno pH na bazické 10N roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva byla oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za zisku sloučeniny C v podobě oleje (310 mg, 92 %).

D. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

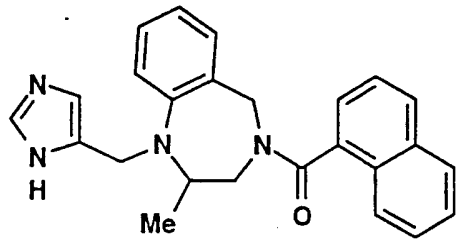
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 4 byla připravena jako světle žlutá pevná látka ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1.

Analýza počítána pro $C_{24}H_{22}N_4O \cdot 2,0\ HCl \cdot 1,3\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 60,20; H, 5,60; N, 11,70; Cl, 14,82.

Nalezeno: C, 60,21; H, 5,60; N, 11,48; Cl, 14,68.

Příklad 5



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2-Methyl-1,4-benzodiazepin-3-on

Boc derivát sloučeniny A byl připraven z 2-amino-N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]fenylmethylaminu a methylpyruvátu jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Výsledný olej byl rozpuštěn ve směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové (8 ml, 1:1), roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny a odpařen ve vakuu. Odparek byl rozdělen mezi ether a 10% roztok kyseliny chlorovodíkové a vodný roztok zalkalizován na pH 11 10N roztokem hydroxidu sodného a extrahován ethylacetatem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny za zisku sloučeniny A jako pevné látky (250 mg, 28 %), teplota tání 149 až 151 °C. MS (M+H) 177

B. 2-Methyl-1,4-benzodiazepin

Roztok sloučeniny A (181 mg, 1,03 mmol) byl při teplotě místnosti přikapán do suspenze LAH (160 mg, 4,21 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml). Roztok byl 5 hodin zahříván pod zpětným chladičem, ochlazen na 0 °C a rozpuštěn tetrahydrofuranem (20 ml). Byl přikapán roztok chloridu sodného (0,5 ml) a směs byla 18 hodin míchána při teplotě místnosti a filtrována přes vrstvu síranu hořečnatého. Vrstva byla promyta ethylacetatem a spojené filtráty byly

odpařeny ve vakuu za zisku sloučeniny B jako polotuhé látky (160 mg, 96 %). MS (M+H) 163.

C. 2-Methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1,4-benzodiazepin

Sloučenina C byla připravena ze sloučeniny B jak je popsáno pro sloučeninu C příklad 2. Rychlá chromatografie (oxid křemičitý, 1:1 ethylacetat:hexany) poskytla sloučeninu C v podobě pevné látky, teplota tání 75 °C. MS (M+H) 317.

D. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

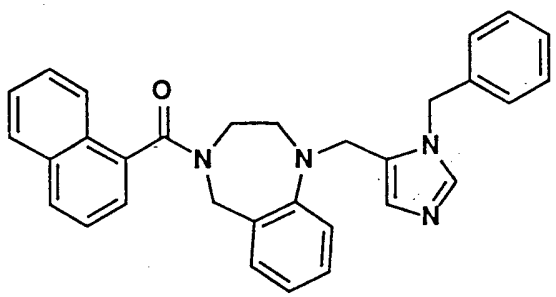
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 4 byla připravena jako světle žlutá pevná látka ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, teplota tání 165 °C (pění). MS (M+H) 397

Analýza počítána pro $C_{25}H_{24}N_4O \cdot 2,4 \cdot HCl \cdot 1,0\ H_2O \cdot 0,5\ CH_3OH$.

Vypočítáno: C, 59,12; H, 5,92; N, 10,84; Cl, 16,42.

Nalezeno: C, 59,09; H, 5,58; N, 10,48; Cl, 16,28.

Příklad 6



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1-{[1-(fenylmethyl)-1H-5-imidazolyl]methyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1-{[1-(trifenylmethyl)-1H-4-imidazolyl]methyl}-1H-1,4-benzodiazepin

09.07.99

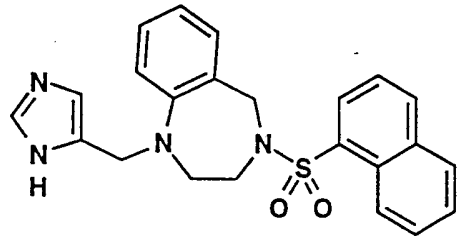
Do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 1 (90 mg, 0,21 mmol) v acetonitrilu (1 ml) při teplotě místnosti pod atmosférou argonu, byl přidán TEA (0,14 µl, 1 mmol) s následným přidáním trifenylmethylchloridu (56 mg, 0,2 mmol). Směs byla 2 hodiny zahřívána pod zpětným chladičem, ochlazena na teplotu místnosti a 14 hodin míchána. Vysrážená látka byla oddělena filtrací a filtrát byl odpařen za zisku sloučeniny A (110 mg, 92 %). MS $(M+H)^+$ 625.

B. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1-{[1-(fenylmethyl)-1H-5-imidazolyl]methyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku benzylalkoholu (18 µl, 0,18 mmol) V tetrahydrofuranu (1 ml) byl při teplotě -78 °C pod atmosférou dusíku přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (30 µl, 0,18 mmol) a DIPEA (35 µl, 2 mmol). Po 20 minutách byl přikapán roztok sloučeniny A (100 mg, 0,15 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml). Směs byla ponechána 3 hodiny ohřát na teplotu místnosti a byla ponechána 14 hodin míchat. Poté byly přidány kyselina octová (1,5 ml) a voda (1 ml) a směs byla 30 minut zahřívána pod zpětným chladičem, ochlazena na teplotu místnosti a odpařena. Odparek byl rozpuštěn v chloroformu a roztok byl promyt roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií (oxid křemičitý, 9:1, Chlormethan:methanol). Čistý produkt byl rozpuštěn v ethylacetatu a roztok byl 30 minut probubláván plynným chlorovodíkem. Odpaření poskytlo sloučeninu příkladu 6 (33 mg, 33 %). MS $(M+H)^+$473, IR (bromid draselný) 2853, 1630, 1508 cm^{-1}.

09.07.99

Příklad 7



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina A byla připravena ze sloučeniny B příkladu 1 a 1-naftalensulfonylchloridu jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 2. Krystalizace z methanolu poskytla sloučeninu A v podobě pevné látky, teplota tání 165 až 166 °C. MS (M+H) 339.

B. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 7 byla připravena jako bílá pevná látka ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, teplota tání 140 °C (pění).

MS (M+H) 419

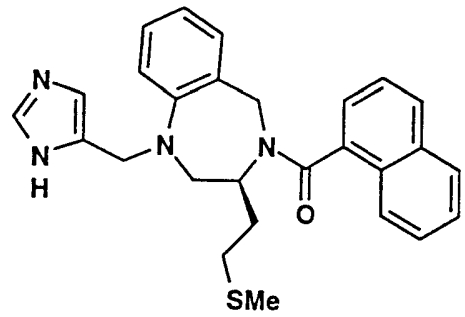
Analýza počítána pro $C_{23}H_{22}N_4O_2S \cdot 1,5\ HCl \cdot 1,0\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 56,34; H, 5,22; N, 11,43; Cl, 10,85; S, 6,54.

Nalezeno: C, 56,70; H, 5,16; N, 11,04; Cl, 10,72; S, 6,54.

09.07.99

Příklad 8



Hydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 8 byl připraven ve formě žluté pevné látky z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu methylesteru L-methioninu jak je popsáno následujícím vícekrokovým postupem: Sloučenina A příkladu 1, sloučenina B příkladu 1, kromě toho že je jako rozpouštědlo použit dimethylether ethylenglykolu, sloučenina C příkladu 2, sloučenina D příkladu 1. Teplota tání 78-80 °C.

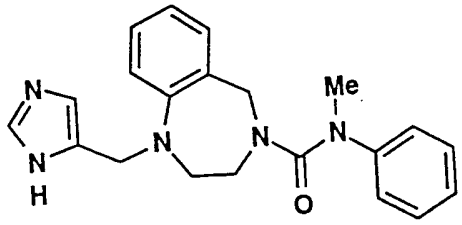
MS (M+H) 457

Analýza počítána pro $C_{27}H_{28}N_4OS \cdot 1,6\ HCl \cdot 2,3\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 58,28; H, 6,20; N, 10,07; Cl, 10,19; S, 5,76.

Nalezeno: C, 58,02; H, 5,87; N, 12,23; Cl, 10,27; S, 4,95.

Příklad 9



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-N-methyl-N-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

09.07.99

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-N-methyl-N-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamid

Do míchaného roztoku sloučeniny B příkladu 1 (0,5 g, 3,35 mmol) v tetrahydrofuranu v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného (1,68 g, 20 mmol) byl přidán N-methyl-N-fenylkarbamoyl-chlorid (480 mg, 2,83 mmol).Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 18 hodin a poté filtrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu a odparek byl krystalizován z methanolu za zisku sloučeniny A jako bílé pevné látky (720 mg, 76 %), teplota tání 159 až 160 °C.

B. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-N-methyl-N-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 9 byla připravena ve formě pevné bílé látky ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, teplota tání 145 °C (smršťuje se).

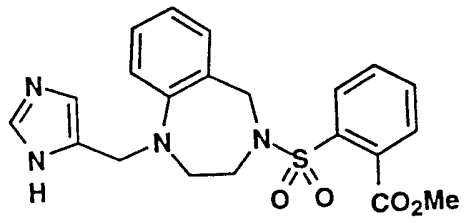
MS (M+H) 362

Analýza počítána pro $C_{21}H_{23}N_5O \cdot 1,8\ HCl \cdot 1,0\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 56,67; H, 6,07; N, 15,74; Cl, 14,34.

Nalezeno: C, 57,08; H, 6,03; N, 15,40; Cl, 14,53.

Příklad 10



Hydrochlorid methylesteru kyseliny 2-{[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-1H-1,4-4-benzodiazepinyl]-sulfonyl}benzoové

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 10 byla připravena jako bílá pevná látka z 2-methoxykarbonylbenzen-

09.07.99

sulfonylchloridu a sloučeniny B příkladu 2, jak je popsáno v následujících krocích: Sloučenina C příkladu 2, sloučenina D příkladu 1.

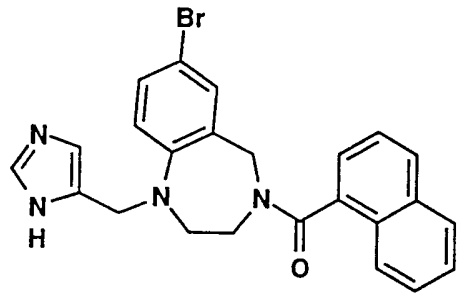
MS (M+H) 427

Analýza počítána pro $C_{21}H_{22}N_4O_4S \cdot 1,1\ HCl \cdot 1,0\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 52,04; H, 5,22; N, 11,56; S, 6,62; Cl, 8,05.

Nalezeno: C, 52,20; H, 5,11; N, 10,40; S, 7,20; Cl, 8,09.

Příklad 11



Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 7-Brom-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Sloučenina byla připravena z anhydridu kyseliny 6-bromisatové, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 1.

B. Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 11 byla připravena ve formě pevné látky ze sloučeniny A jak je popsáno následujícím sledem kroků: Sloučenina B příkladu 2, sloučenina C příkladu 2, sloučenina D příkladu 1. Chromatografie

09.07.99

(5 % methanol, 0,5 % hydroxidu amonného, 94,5 % methylenchloridu), následovaná preparativní HPLC a konverzí na hydrochlorid, poskytla sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 11, teplota tání 160 až 162 °C.

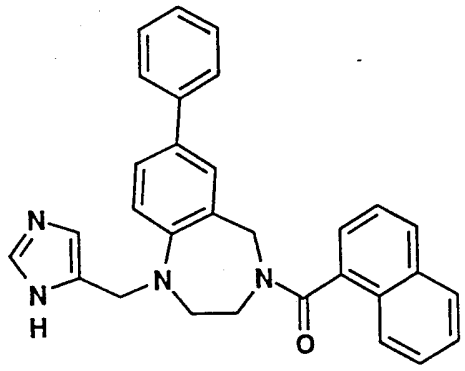
MS (M+H) 461

Analýza počítána pro $C_{24}H_{21}BrN_4O \cdot 1,5\ HCl$.

Vypočítáno: C, 55,86; H, 4,39; N, 10,86.

Nalezeno: C, 55,84; H, 4,49; N, 10,71.

Příklad 12



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 7-Fenyl-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Roztok sloučeniny A příkladu 11 (0,834 g, 3,1 mmol) ve 20 ml směsi 1:1 dimethylformamid:tetrahydrofuran byl odplyněn dusíkem. Bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Po půl hodině byl přidán bezvodý uhličitan sodný (0,37 g, 3,5 mmol) ve vodě (6 ml) a kyselina fenylboritá (1 g, 8,3 mmol). Suspenze byla při teplotě místnosti míchána přes noc, poté při teplotě 80-90 °C po dva dny. Suspenze byla filtrována. Vysrážená látka byla promyta vodou a ethylacetatem za zisku sloučeniny A v

09.07.99

podobě lehce šedé pevné látky (0,65 g, 84 %).LC-MS $(M+H)^+$ 253.

B. 7-Fenyl-1,4-benzodiazepinu

Do suspenze sloučeniny A (0,62 g, 2,5 mmol) v tetrahydrofuranu byl přidán LAH v tetrahydrofuranu (1,0M v tetrahydrofuranu, 7 ml). Suspenze byla 3 hodiny míchána a vařena pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti byl přidán hydroxid sodný (1N, 5 ml) a následně 10 ml nasyceného vinanu sodno-draselného. Vodný roztok byl extrahován methylenchloridem. Organická fáze byla sušena (síranem sodným) a odpařena. Výsledný olej byl čištěn chromatografií (10% methanol v methylenchloridu) za zisku sloučeniny B, v podobě slabě žluté pevné látky (0,46 g, 58 %). LC-MS $(M+H)^+$ 225.

C. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 11 byla připravena ve formě pevné látky ze sloučeniny B, jak je popsáno následujícím sledem kroků: Sloučenina C příkladu 2, sloučenina D příkladu 1. Chromatografie (5 % methanolu, 0,5 % hydroxidu amonného, 94,5 % methylenchloridu), následovaná preparativní HPLC a konverzí na hydrochlorid, poskytla sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 12, teplota tání 158 až 160 °C.

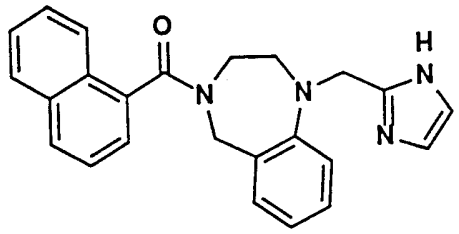
MS (M+H) 459

Analýza počítána pro $C_{30}H_{26}N_4O \cdot 2,0\ HCl \cdot 0,58\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 66,50; H, 5,42; N, 10,34.

Nalezeno: C, 66,56; H, 5,64; N, 10,00.

Příklad 13



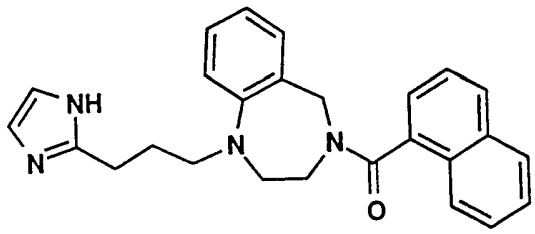
Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-2-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny C příkladu 1 (50 mg, 0,085 mmol) v dichlormethanu (5 ml) byl přidán 2-imidazolkarboxaldehyd (33 mg, 0,34 mmol), natriumtriacetoxyborhydrid (72 mg, 0,34 mmol) a ledová kyselina octová (0,2 ml). Směs byla míchána po dobu 16 hodin. Byl přidán roztok nasyceného hydrogenuhličitanu sodného (0,5 ml) a roztok byl odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn ve směsi 50/50 0,1% kyseliny trifluoroctové v methanolu a 0,1% kyseliny trifluoroctové ve vodě a vnesen na kolonu YMC C18 (S-5, ODS 30 x 250 mm). Čištění HPLC bylo provedeno za těchto podmínek: Rozpouštědlo A; 0,1% kyselina trifluoroctová v 90 % vody, 10 % methanolu; rozpouštědlo B; 0,1% kyselina trifluoroctová v 90 % methanolu, 10% vody; 10-90 % B v A, během 30 minut. Frakce obsahující největší pík byly spojeny a lyofilizovány za zisku pevné bílé látky. Byla přidána 1M kyselina chlorovodíková (6 ml) a roztok byl odpařen do sklovitého vzhledu. Tento krok byl opakován za zisku 25 mg (66 %) příkladu 13 ve formě pevné sklovité bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 383.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 8,11 (2H, M), 7,7-7,1 (10H, m), 6,71 (0,5H, t, J = 7,05 Hz), 6,07 (0,5H, d, J = 7,05 Hz), 5,01 (1H, m), 4,7-4,0 (2H, m), 3,6-3,4 (4H, m), 3,1 (1H, m).

Příklad 14



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

A. Ethylester kyseliny 3-(2-imidazolyl)propenové

Do ochlazeného (0 °C) roztoku hydridu sodného (1,86 g, 45,8 mmol, 60% disperze v oleji, dopředu promytá tetrahydrofuranem a sušená dusíkem) v 1,2-dimethoxyethanu (DME, 20 ml) byl během 15 minut přikapán triethylfosfonoacetat (12 g, 54,1 mmol) rozpuštěný v DME (10 ml). Roztok byl 1 hodinu míchán při teplotě místnosti, s následným přidáním 2-imidazol-aldehydu (4 g, 41,6 mmol) ve 20 ml DME. Roztok byl 15 minut míchán a zahříván k varu (85 °C) s následným ochlazením na 60 °C po dobu 1 hodiny. Při chlazení byl roztok odpařen na 1/2 objem a filtrován. Pevná látka byla rekrystalizována z methanolu/ethylacetatu/hexanů za zisku 5,1 g (74 %) sloučeniny A, jako bílé krystalické látky. MS $(M+H)^+$ 167^+.

B. Ethylester kyseliny 3-(2-imidazolyl)propanové

Roztok sloučeniny A (4,01 g, 24,2 mmol) v absolutním ethanolu (100 ml, zahříváno do rozpuštění) byl 16 hodin hydrogenován s užitím Pd/C (0,5 g) při teplotě místnosti. Následovalo odstranění vodíku vakuem, katalyzátor byl odstraněn filtrací ložem celitu. Filtrát byl odpařen za vakua za zisku 4,0 g, (100 %) sloučeniny B, jako bílé krystalické látky. MS $(M+H)^+$ 169^+.

C. Ethylester kyseliny 3-(N-trifenylmethyl-2-imidazolyl)propanové

Sloučenina C byla připravena ze sloučeniny B jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 6, s použitím methylenchloridu jako rozpouštědla. Po zpracování s vodou poskytla krystalizace z ethylacetatu/hexanů Sloučeninu C ve formě bílé krystalické látky. MS $(M+H)^+$ 411^+.

D. 3-(N-trifenylmethyl-2-imidazolyl)propanal

Míchaná suspenze sloučeniny C (300 mg, 0,73 mmol) v dichlormethanu (3 ml) byla ochlazena na -78 °C a stříkačkou byl vnesen předem ochlazený (-70 °C) roztok 1M DIBAL v dichlormethanu (0,73 mmol, 0,73 ml). Po 1 hodině míchání byl přidán další alikvotní podíl předem ochlazeného (-70 °C) roztoku DIBAL (0,3 ml, 0,3 mmol). Po dalších dvou hodinách míchání byl přidán nasycený chlorid amonný (10 ml), s následným přidáním 0,1N kyseliny chlorovodíkové (20 ml). Po 5 minutách míchání byl přidán methylenchlorid (30 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta methylenchloridem. Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku 266 mg (99 %) sloučeniny D, ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 9,4 (1H, s), 7,38 (10H, m), 7,05 (7H, m), 2,7-2,2 (4H, m).

E. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-[3-(1-trifenylmethyl-2-imidazolyl)propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina E byla připravena ze sloučenin D a C příkladu 1, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s mícháním po dobu 16 hodin. Rychlá chromatografie (oxid křemičitý, 9:1, methylenchlorid:methanol) poskytla (74 %) sloučeniny E ve formě sklovitého produktu. MS $(M+H)^+$ 653,3.

09.07.99

F. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

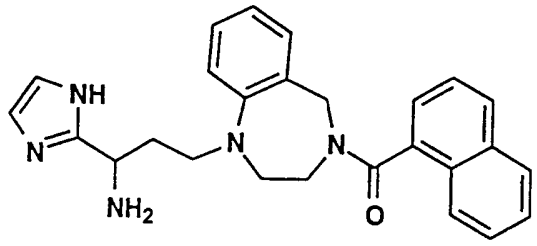
Směs sloučeniny E (110 mg, 0,18 mmol) v kyselině trifluoroctové (5 ml), methylenchloridu (5 ml) a triethylsilanu (0,1 ml) byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti a odpařena. Ke zbytku byly za míchání přidány hexany a směs byla dekantována. Zbytek byl rozpuštěn ve směsi 50/50 0,1% kyseliny trifluoroctové v methanolu a 0,1% kyseliny trifluoroctové ve vodě a byla nanesena na kolonu YMC C18 (S_5, ODS 30 x 250 mm) a HPLC čištění bylo provedeno za následujících podmínek; rozpouštědlo A; 0,1% kyselina trifluoroctová v 90 % vody, 10 % methanol, rozpouštědlo B; 0,1% kyselina trifluoroctová v 90 % methanolu, 10 % voda; 0-100 % B v A během 30 minut;. Frakce obsahující hlavní pík byly spojeny a lyofilizovány na olejovitý zbytek. Byla přidána 1M vodná kyselina chlorovodíková (6 ml) a roztok byl odpařen na sklovitý produkt. Tento krok byl opakován za zisku 50 mg (84 %) příkladu 14 v podobě bílé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 411.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) d 8,05-7,95 (2H, m), 7,6-7,05 (12H, m), 6,71 (0,5H, m), 6,02 (0,5H, m), 4,4 (2H, m), 3,6-3,0 (8H, m), 2,2-2,0 (2H, m).

09.07.99

Příklad 15



Trihydrochlorid 1-[3-amino-3-(1H-2-imidazolyl)propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. N-[2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl]imidazol

Do směsi hydridu sodného (2,1 g, 51 mmol, 60% disperze v minerálním oleji, předem promytá hexany) a dimethylformamidu (60 ml) byl v malých dávkách přidán imidazol (3,0 g, 44 mmol). Směs byla pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchána, s následným přikapáním 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloridu (SEM-Cl). Směs byla 1 hodinu míchána a reakce byla přerušena vodou (5 ml). Směs byla vlita do vody (80 ml) a extrahována ethylacetatem. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, roztokem chloridu sodného, vysušen (síranem hořečnatým), filtrován a odpařen za zisku 6,3 g (72 %) sloučeniny A ve formě čiré kapaliny. MS $(M+H)^+$ 199.

B. N-[2-trimethylsilyl)ethoxymethyl]imidazol-2-karboxaldehyd

Do ochlazené (-40 °C) směsi sloučeniny A (3,0 g, 15,1 mmol) v tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán roztok n-butyllithia v hexanu (2,5M, 6,4 ml, 15,1 mmol). Po 15 minutách byl přidán dimethylformamid (1,4 ml, 18,1 mmol) a směs byla 3 hodiny míchána, s následným přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (30 ml). Směs byla extrahována ethylacetatem a organická fáze byla promyta nasyce-

09.07.96

ným vodným roztokem chloridu amonného, roztokem chloridu sodného, sušena síranem hořečnatým, filtrována a odpařena za zisku 3,1 g sloučeniny B (92 %) ve formě světle žlutého oleje. MS $(M+H)^+$ 453,2.

C: 1-Amino-1-{N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]2-imidazolyl}-3-buten

Do ochlazené směsi (-78 °C) sloučeniny B (1,22 g, 5,4 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) pod atmosférou argonu byl stříkačkou přidán předem ochlazený (-78 °C) roztok lithium(bistrimethylsilylamidu) v tetrahydrofuranu (1M, 5,6 ml, 5,6 mmol). Směs byla zahřáta na -20 °C a 1 hodinu udržována při této teplotě a následně ochlazena znovu na -78 °C. Do směsi byl stříkačkou přidán předem ochlazený (-78 °C) roztok allylmagneziumbromid (1M v ethyletheru, 7,45 ml, 7,45 mmol). Směs byla zahřáta na teplotu místnosti a 16 hodin míchána pod atmosférou argonu. Reakce byla zastavena 1N vodným roztokem hydroxidu sodného (20 ml) a extrahována ethyletherem. Organická vrstva byla promyta roztokem chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým, filtrována a odpařena do žlutého zbytku. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (5 x 20 cm) s vymýváním methylenchlorid:methanol 9:1, následované hydroxid amonný:methanol:chloroform (1:5:94) za zisku 0,55 g (38 %) sloučeniny C jako oranžové kapaliny. MS $(M+H)^+$ 267.

D. [(Triethylsilyl)ethoxykarbonylamino]-1-{N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]2-imidazolyl}-3-buten

Do míchané suspenze sloučeniny C (450 mg, 1,7 mmol) ve vodě (2 ml) byl přidán roztok TEA (0,32 ml, 2,3 mmol) v dioxanu (2 ml) a následně 2-(triethylsilyl)ethoxykarbonyl-sukcinimid. Směs byla 16 hodin míchána při teplotě místnosti. Byly přidány ethylether (30 ml a 1N vodný roztok hydrogensíranu draselného (30 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta ethyletherem. Spojené organické vrstvy

byly vysušeny s použitím síranu hořečnatého, filtrovány a odpařeny. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (5 x 20 cm) s vymýváním methylenchlorid:methanol (9:1) za zisku 531 mg (84 %) sloučeniny D ve formě sklovité látky. MS $(M+H)^+$ 412.

E. 3-[(Triethylsilyl)ethoxykarbonylamino]-3-{N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]2-imidazolyl}-propanal

Do míchané směsi Sloučeniny D v dioxanu (5 ml) a vodě (5 ml) byl přidán jodistan sodný (94 mg, 0,37 mmol) a oxid osmičelý (2 mg rozpuštěné v 0,5 ml vody a 0,5 ml dioxanu). Směs byla 18 hodin míchána. Byl přidán methylenchlorid, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta methylenchloridem. Spojené organické extrakty byly sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (5 x 20 cm) s vymýváním methylenchlorid:methanol (9:1) za zisku 90 mg (90 %) sloučeniny E ve formě sklovité látky.

F. 1-{[(Triethylsilyl)ethoxykarbonylamino]-3-[[1-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-2-imidazolyl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina F byla připravena ze sloučeniny E a sloučeniny C příkladu 1, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s 16 hodinovým mícháním. Rychlá chromatografie (oxid křemičitý, 9:1 methylenchlorid:methanol) poskytla (44 %) sloučeniny F ve formě sklovité látky. MS $(M+H)^+$ 700.

G. Trihydrochlorid 1-[3-amino-3-(1H-2-imidazolyl)propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

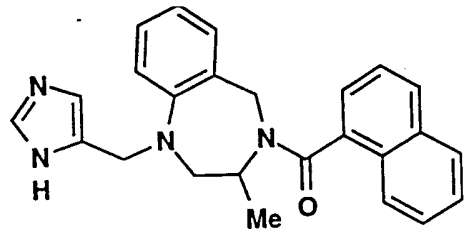
Do roztoku sloučeniny F (20 mg, 0,029 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (44 mg, 0,17 mmol) a roztok byl 16 hodin zahříván na 50 °C. Při chlazení bylo za vakua odstraněno rozpouštědlo a zbytek byl

rozpuštěn ve směsi 50/50 0,1% kyseliny trifluoroctové v methanolu a 0,1% kyseliny trifluoroctové ve vodě a vnesen na kolonu YMC C18 (S-5, ODS 30 x 250 mm). HPLC čištění bylo prováděno za následujících podmínek; rozpouštědlo A: 0,1% kyselina trifluoroctová v 90 % vody a 10 % methanolu, rozpouštědlo B: 0,1% kyselina trifluoroctová v 90 % methanolu a 10 % vody; 0 až 100 % B v A během 30 minut. Frakce obsahující hlavní pík byly spojeny a lyofilizovány na olejovitý zbytek. Byl přidán 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (6 ml) a roztok byl odpařen za vzniku bílé pevné látky. Tento krok byl opakován za zisku 9 mg (58 %) příkladu 15 ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 425.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 8,05-7,95 (2H, m), 7,7-7,05 (10H, m), 6,71 (0,5H, m), 6,02 (0,5H, m), 4,4 (2H, m), 4,0 1H, m), 3,6-3,0 (7H, m), 2,9 (1H, m).

Příklad 16



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 16 byl připraven ve formě žluté pevné látky z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu ethylesteru D,L-alaninu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 8, teplota tání 180 až 185 °C.

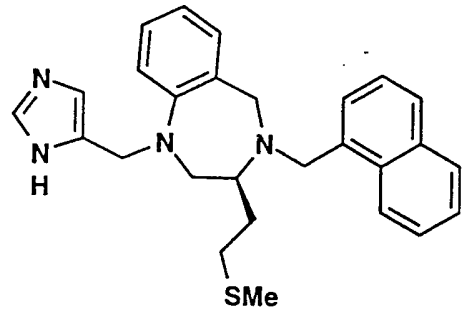
MS $(M+H)^+$ 397.

Analýza počítána pro $C_{25}H_{24}N_4O \cdot 1,3\ HCl \cdot 1,3\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 64,26; H, 6,02; N, 11,99; Cl, 9,86.

Nalezeno: C, 64,33; H, 5,82; N, 11,70; Cl, 9,65.

Příklad 17



Hydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(1-naftalenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do suspenze dimethyletheru ethylenglykolu (bezvodý, 20 ml) a tetrahydridohlinitanu lithného (17 mg, 0,45 mmol) pod atmosférou argonu při 0 °C byla pomalu přidána směs příkladu 8 (75 mg, 0,15 mmol) v dimethyletheru ethylenglykolu. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, 30 minut míchána a 18 hodin zahřívána k varu (85 °C) pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena na 0 °C a ve více krocích přerušena směsí tetrahydrofuranu a vody (1 ml každého), vodným roztokem hydroxidu sodného (2 ml, 1N) a vodou (1 ml). Výsledná sraženina byla odstraněna filtrací a filtrát byl odpařen ve vakuu za zisku oleje jantarové barvy. Tato látka byla rozpuštěna v methanolu (2 ml), zpracována s roztokem chlorovodíku (1 ml, bezvodý, 2M v etheru) a odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v příkladu 17 ve formě žluté pevné látky, teplota tání 115 až 120 °C.

MS $(M+H)^+$ 443.

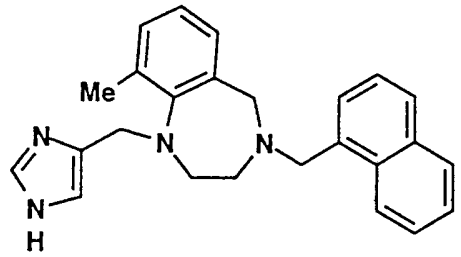
Analýza počítána pro $C_{27}H_{30}N_4S \cdot 2,4\ HCl \cdot 2,6\ H_2O$.

09.07.99

Vypočítáno: C, 56,21; H, 6,57; N, 9,71; Cl, 14,75.

Nalezeno: C, 56,20; H, 6,55; N, 9,85; Cl, 14,81.

Příklad 18



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-9-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 18 byla připravena jako lehce žlutá pevná látka z anhydridu kyseliny 8-methylisatové a hydrochloridu ethylesteru glycinu jak je popsáno řadou následujících kroků: Sloučenina A příkladu 1, s varem pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 17, vyjma toho, že byl jako rozpouštědlo použit tetrahydrofuran, var s 4-nitrofenylesterem kyseliny naftoové v toluenu pod zpětným chladičem v přítomnosti DMAP, sloučenina D příkladu 1.

MS $(M+H)^+$ 397.

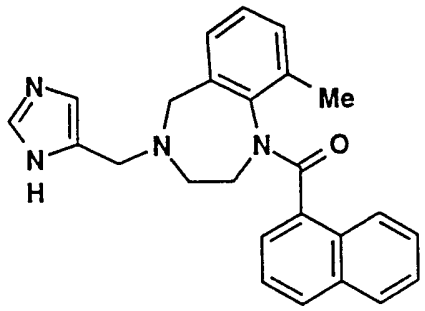
Analýza počítána pro $C_{25}H_{24}N_4S \cdot 2\ HCl$.

Vypočítáno: C, 63,96; H, 5,58; N, 11,93.

Nalezeno: C, 62,83; H, 5,77; N, 11,13.

09.07.99

Příklad 19



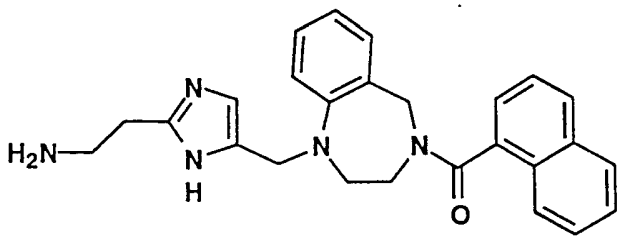
Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-9-methyl-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 19 byla připravena z 9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepinu jak je popsáno následujícím sledem kroků: Sloučenina A příkladu 4, kuplování s 1-naftoylchloridem použitím triethylaminu v methylenchloridu, odstranění Boc pomocí 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu, sloučenina D příkladu 1, rychlá chromatografie (oxid křemičitý, 9/1 TRICHLORMETHAN/methanol) následovaná zpracováním s 1M roztoku chlorovodíku v etheru a rozmělněním v etheru poskytlo sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 19 v podobě lehce žluté látky.

MS $(M+H)^+$ 397.

^{1}H-NMR (270 MHZ, CD_3OD) d 9,12-8,9 (m, 1H), 8,5-8,23 (m, 1H), 8,1-7,9 (m, 3H), 7,9-7,0 (m, 7H), 5,7-5,28 (m, 1H), 4,85-4,1 (m, 3H), 4,0-3,05 (m, 4H), 2,9-2,55 (m, 1H), 1,9-1,75 (s, 3H).

Příklad 20



Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminoethyl)1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. {2-[2-[[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]amino]ethyl}-1-[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]-4-imidazolyl]methanol

Hydrochlorid [2-(2-aminoethyl)-1H-4-imidazolyl]-methanolu byl připraven způsobem popsaným v Buschauer a kol., Arch. Pharm., 315, 563 (1982). Do suspenze 1,0 g této surové látky (předpokládáno 4,7 mmol) v 10 ml dimethylformamidu bylo přidáno 2,0 ml (14,1 mmol) triethylaminu a tato řídká suspenze byla 0,5 hodiny míchána. Do reakce bylo poté přidáno 3,1 g (14,1 mmol) anhydridu BOC a při teplotě místnosti pokračovalo míchání přes noc. Reakční směs byla odpařena dosucha a odparek byl podroben rychlé chromatografii na sloupci silikagelu o objemu 100 cm^3. Vymytí ethylacetatem poskytlo 1,27 g (3,7 mmol, 79 %) sloučeniny A ve formě viskózního žlutého oleje.

B. {2-[2-[[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]amino]ethyl}-1-[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]-4-imidazolyl]karboxaldehyd

Do roztoku 1,2 g (3,5 mmol) sloučeniny A v 10 ml chloroformu bylo přidáno 0,9 g (10 mmol) oxidu manganičitého. Reakce byla za důkladného míchání zahřívána na 50 °C. Po 1, 2 a 4 hodinách zahřívání byly přidány další 0,3g dávky oxidu manganičitého. Po 6 hodinách při teplotě 50 °C byla směs ochlazena na teplotu místnosti a bez dalšího zpracová-

09.07.99

ní byla podrobena rychlé chromatografii na sloupci silikagelu o objemu 150 cm^3. Vymytí směsí 50 % ethylacetat/hexan poskytlo 673 mg (57 %) sloučeniny B ve formě bílé krystalické látky.

Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminoethyl)1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina C příkladu 1 byla reduktivně aminována se sloučeninou B, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Výsledný olej byl podroben rychlé chromatografii (oxid křemičitý, 50 % ethylacetat/hexany) za zisku bis-Boc analogu sloučeniny C jako bílé pěny. Roztok 94 mg (0,15 mmol) této látky ve 3 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu byl 3 hodiny míchán při teplotě místnosti. Odpaření rozpouštědla poskytlo bílý pěnovitý odparek, který byl podroben preparativní HPLC na koloně YMC S5 ODS (30 x 250 mm). Gradientové vymývání od 0 do 100 % rozpouštědla B (A: 10% methanol:voda + 0,1 % kyselina trifluoroctová, B: 10% voda:methanol + 0,1 kyselina trifluoroctová) poskytlo olejovitý zbytek který byl převeden na hydrochlorid přidáním methanolického roztoku chlorovodíku a odpařením rozpouštědla. Odparek byl ještě dvakrát odpařen z methanolu za zisku 53 mg (0,1 mmol, 66 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 20 ve formě bílé pevné látku, teplota tání 165 °C.

MS $(M+H)^+$ 426.

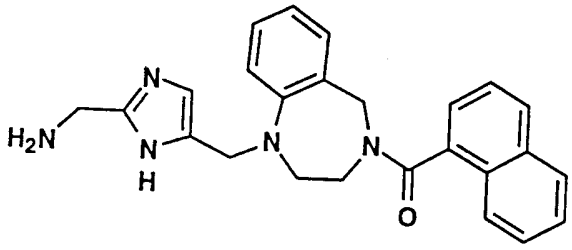
Analýza počítána pro $C_{26}H_{27}N_5O \cdot 3\ HCl$.

Vypočítáno: C, 58,38; H, 5,65; N, 13,09.

Nalezeno: C, 59,01; H, 6,15; N, 13,03.

09.07.99

Příklad 21



Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminomethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 21 byla připravena jako bílá pevná látka z chloracetonitrilu a sloučeniny C příkladu 1 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 20, teplota tání 155 až 160 °C.

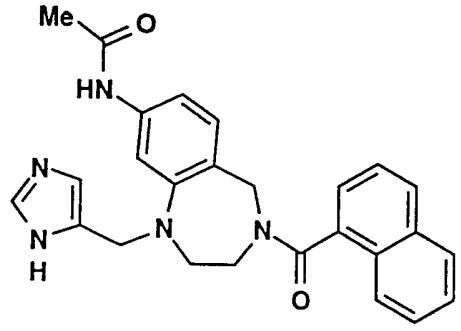
MS $(M+H)^+$ 412.

Analýza počítána pro $C_{25}H_{25}N_5O \cdot 3\ HCl$.

Vypočítáno: C, 57,65; H, 5,42; N, 13,45.

Nalezeno: C, 57,41; H, 5,18; N, 13,17.

Příklad 22



Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-8-benzodiazepinyl]acetamidu

09.07.99

A. Kyselina 2-{2-[[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]-amino]ethylamino}-4-nitrobenzoová

Kyanborhydrid sodný (2,3 g, 38 mmol) byl po částech přidán do roztoku 2-{[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]amino}-acetaldehydu (6,0 g, 38 mmol), kyseliny 4-nitroanthranilové (3,8 g, 19 mmol) a kyseliny octové (2,0 ml) v methanolu (150 ml). Směs byla při teplotě místnosti 16 hodin míchána, odpařena ve vakuu, přerušena 1N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml) a extrahována dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za vakua. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (19/1/0,05 trichlormethan/methanol/AcOH) za zisku sloučeniny A (4,4 g, 72 %) ve formě pevné látky. MS $(M+H)^+$ 326.

B. Kyselina 2-[(2-amino)ethylamino]-4-nitrobenzoová

Bezvodý roztok chlorovodíku v dioxanu (4M, 20 ml, 80 mmol) byl přidán do sloučeniny B (2,8 g, 8,6 mmol) při teplotě místnosti a směs byla 2 hodiny míchána. Roztok byl za vakua odpařen a odparek byl rozmíchán s diethyletherem z zisku sloučeniny B (2,1 g, 84 %) ve formě pevné látky. MS $(M+H)^+$ 226.

C. 8-Nitro-2,3-dihydro-1H-1,4-5-benzodiazepinon

Difenylfosforylazid (1,1 ml, 5,0 mmol) byl při teplotě místnosti přidán do roztoku sloučeniny B (1,0 g, 3,4 mmol) v dimethylformamidu (12 ml). Směs byla 10 minut míchána, byl přidán N-methyl morfolin (1,3 ml, 12 mmol) a směs byla při teplotě místnosti 5 hodin míchána. Reakce byla přerušena směsí 10% Chloridu lithného/10% hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodný roztok by extrahován ethylacetatem (5 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty 10% roztokem chloridu lithného (2 x 60 ml), sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za vakua. Odparek byl rozmíchán v petroletheru a diethyletheru za zisku sloučeni-

ny C (0,42 g, 61 %) ve formě pevné látky. MS: $(M+CH_3CN+H)^+$ 249.

D. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin

Borandimethylsulfid (10M, 1,2 ml, 12 mmol) byl při 0 °C přikapán do roztoku sloučeniny C (0,42 g , 2,0 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml). Směs byla zahřáta na teplotu místnosti a poté 2 hodiny zahřívána pod zpětným chladičem k varu. Směs byla ochlazena na 0 °C, opatrně byl přidán methanol (10 ml) a roztok byl nasycen bezvodým chlorovodíkem. Směs byla 1 hodinu zahřívána k varu, odpařena za vakua a rozmíchána v diethyletheru za zisku sloučeniny D (0,34 g, 65 %) jako pevné látky. MS: $(M+H)^+$ 194.

E. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina E byla připravena ze sloučeniny D a 1-naftoylchloridu jak je popsáno pro sloučeninu C v příkladu 2, s 16-hodinovým mícháním. MS: $(M+CH_3CN+H)^+$ 389.

F 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina F byla připravena ze sloučeniny E jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, kromě toho že byl použit methanol jako rozpouštědlo a tvorba volné báze byla přenesena do další reakce. MS $(M+H)^+$ 428.

G. 2,3,4,5- Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepin

Železný prach (0,15 g, 2,6 mmol) byl při teplotě místnosti přidán do roztoku sloučeniny F (0,13 g, 0,29 mmol) v 500/50/1 ethanol/voda/konc.kyselina chlorovodíková (26 ml). Směs byla 3 hodiny pod zpětným chladičem zahřívána k varu, ochlazena na teplotu místnosti, filtrována a filtrát byl odpařen za vakua. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu (100 ml), promyt 1N hydroxidem sodným (100 ml) a vodná

vrstva opětovně extrahována dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny za vakua za zisku sloučeniny G (0,60 g, 52 %) ve formě pevné látky, která byla použita bez dalšího čištění.

H. Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-8-benzodiazepinyl]acetamidu

4-Dimethylaminopyridin (0,005 g) byl při teplotě místnosti přidán do roztoku sloučeniny G (0,050 g, 0,13 mmol) a anhydridu kyseliny octové (0,024 ml, 0,25 mmol) v dichlormethanu (2 ml). Směs byla 16 hodin míchána, reakce přerušena 10% hydrogenuhličitanem sodným (1 ml) a methanolem (0,50 ml) a 15 minut míchána při teplotě místnosti. Směs byla rozpuštěna ve vodě (5 ml) a roztok byl extrahován dichlormethanem (3 x 50 ml).Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (19/1/0,01 trichlormethan/methanol/hydroxid amonný) a příslušné frakce byly odpařeny ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v methanolu (5 ml), zpracován s 1N kyselinou chlorovodíkovou (2 ml), filtrován fritou a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 22 (0,018 g, 32 %) ve formě pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 440.

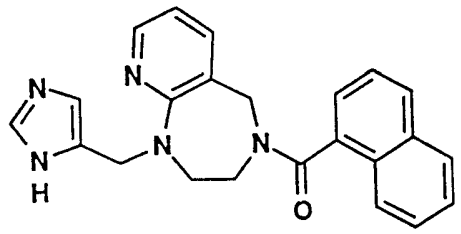
Analýza počítána pro $C_{26}H_{25}N_5O \cdot 2,0\ HCl \cdot 1,16\ CH_3OH$.

Vypočítáno: C, 59,35; H, 5,80; N, 12,74.

Nalezeno: C, 59,35; H, 5,81; N, 112,22

09.07.99

Příklad 23



Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-pyrido[2,3-e]-1,4-diazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido[2,3-e]-1,4-5-diazepinon

Roztok 2-chlornikotinamidu (4,0 g, 25,5 mmol) v ethylendiaminu (25 ml) byl 24 hodin zahříván pod zpětným chladičem k varu. Do roztoku byl přidán 5N roztok hydroxidu sodného (5,1 ml, 25,5 mmol) a směs byla odpařena ve vakuu. Surový materiál byl zpracován chromatografií (oxid křemičitý, 5 až 20% methanol/trichlormethan) za zisku Sloučeniny A (339 mg, 8 %) jako světle žluté pevné látky. MS $(M+H+CH_3CN)^+$ 205.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido[2,3-e]-1,4-5-diazepin

Do roztoku sloučeniny A (100 mg, 0,61 mmol) v suchém toluenu (15 ml) byl přidán diisobutylaluminiumhydrid (1M v hexanech, 3,1 ml, 3,1 mmol). Směs byla 36 hodin zahřívána pod zpětným chladičem k varu. Po 12 a 24 hodinách byl přidán další Diisobutylaluminiumhydrid (pokaždé 3,1 ml). Po 36 hodinách byla reakční směs ochlazena na teplotu místnosti a přerušena methanolem. Vytvořil se viskózní gel, který byl rozpuštěn v 1N kyselině chlorovodíkové. Směs byla extrahována ethylacetatem (15 ml) a organická vrstva byla odložena. Vodná vrstva byla po úpravě pH na bazické pomocí 5N hydroxidu sodného extrahována směsí 10% isopropylalkoholu/dichlormethanu (5 x 15 ml). Organické vrstvy byly spoje-

ny, vysušeny síranem sodným a odpařeny ve vakuu za zisku sloučeniny B (79 mg, 87 %), která byla použita přímo. MS $(M+H+CH_3CN)^+$ 191.

C. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-pyrido[2,3-e]-1,4-5-diazepin

Do roztoku sloučeniny B (79 mg, 0,53 mmol), kyseliny 1-naftoové (115,5 mg, 0,67 mmol), EDC (128,4 mg, 0,67 mmol) a HOBt (90,5 mg, 0,67 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (2 ml) byl přidán diisopropylethylamin (0,1 ml, 0,67 mmol). Po 3 hodinách byla reakční směs rozředěna ethylacetatem (5 ml) a promyta 10% chloridem lithným. Organická vrstva byla promyta 1N kyselinou chlorovodíkovou a odložena. Vodná vrstva byla po úpravě pH na bazické pomocí 5N hydroxidu sodného extrahována ethylacetatem (5 x 5 ml). Pět organických vrstev bylo spojeno a vysušeno síranem sodným a odpařeno. Surový materiál byl zpracován chromatografií (oxid křemičitý, 0 až 5% methanol/trichlormethan)za zisku sloučeniny C (96 mg, 60 %) ve formě světle hnědého oleje. MS $(M+H+CH_3CN)^+$ 345.

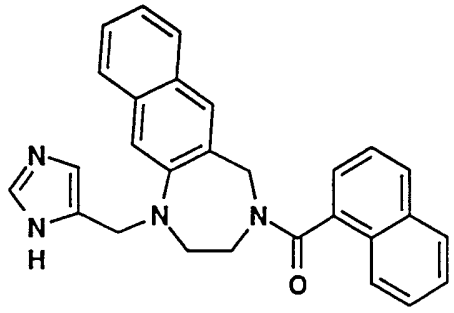
D. Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-pyrido[2,3-e]-1,4-diazepinu

Do roztoku sloučeniny C (30 mg, 0,10 mmol) a 4-formylimidazolu (14,5 mg, 0,50 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml) a kyselině octové (0,25 ml) byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (29,7 mg, 0,14 mmol). Směs byla 12 hodin míchána při teplotě místnosti a 12 hodin při 80 °C. Poté byly přidány další dávky 4-formylimidazolu (14,5 mg, 0,50 mmol) a natriumtriacetoxyborhydridu (30 mg, 0,14 mmol) a reakce byla zahřívána na 80 °C po dobu dalších 24 hodin. Reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti a rozpuštěna ethylacetatem (2 ml) a byl přidán hydroxid amonný (konc., 2 ml). po 3 hodinách míchání byl přidán hydrogenuhličitan

09.07.96

sodný (nasycený roztok, 3 ml) spolu s dalším ethylacetatem (5 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetatem (3 x 5 ml). Organické vrstvy byly spojeny a promyty chloridem amonným (nasycený roztok, 5 ml), vysušeny síranem sodným a odpařeny ve vakuu. Surová látka byla rozpuštěna v methanolu (2 ml) a čištěna HPLC (kolona YMC S5 ODS 30 x 250 mm, rozpouštědlo A: 10% methanol/H_2O hm./ 0,1% kyselina trifluoroctová, rozpouštědlo B: 90% methanol/H_2O hm./ 0,1% kyselina trifluoroctová, gradient: 0 až 100 % B v A během 60 minut při průtoku 25 ml/min, sledováno při 220 nm). Podíly obsahující produkt byly spojeny, odpařeny ve vakuu, rozpuštěny v 1N kyselině chlorovodíkové a opět lyofilizovány za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 23, ve formě chmýřovité pevné bílé látky (4 mg, 8 %). ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz)d 8,87 (d, J_1 = 1,3, 0,5H), 8,70 (d, J_1 = 1,3, 0,5H), 8,06 (dd, J_1 = 1,7, J_2 = 5,6, 0,5H), 7,96 (d, J_1 = 6,8, 0,5H), 7,83-7,91(m, 2,5H), 7,60 (d, J_1 = 1,3, 0,5H), 7,52 (dd, J_1 = 1,7, J_2 = 7,3, 0,5H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,26 (dd, J_1 = 1,3, J_2 = 7,6, 0,5H), 7,11 (dd, J_1 = 1,3, J_2 = 7,1, 0,5H), 7,05 (dd, J_1 = 5,6, J_2 = 7,3, 0,5H), 6,57 (d, J_1 = 7,3, 0,5H), 6,52 (dd, J_1 = 5,6, J_2 = 7,7, 0,5H), 5,01 (d, J_1 = 1,3, 1H), 4,95 (d, J_1 = 1,3, 1H), 4,39-4,57 (m, 1,5H), 4,08-4,13 (m, 1H), 3,88-394 (m, 1H), 3,53-3,65 (m, 1,5H), 3,42-3,45 (m, 1H). MS $(M+H)^+$ 384.

Příklad 24



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-nafto-(2,3-e)-1,4-diazepinu

A. 2H-3,1-Naftoxazin-2,4-(1H)-dion

Do ledem chlazené suspenze 25 g (10.7 mmol) 80% kyseliny 2-amino-3-naftoové a 2,5 g (8,5 mmol)trifosgenu v 70 ml acetonitrilu bylo pod atmosférou argonu přikapáno 0,35 ml (25 mmol) triethylaminu. Chladící lázeň byla za pokračujícího míchání ponechána ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě pokračovalo míchání přes noc. Do výsledné suspenze bylo poté přidáno 2 ml methanolu a míchání pokračovalo další hodinu. Filtrace pevné látky poskytla 2,5 g (předpokládáno 100 %) surové sloučeniny A jako světle hnědého prachu.

B. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-nafto-(2,3-e)-1,4-diazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 24 byla připravena jako amorfní zcela bílá pevná látka ze sloučeniny A následujícím vícekrokovým postupem: sloučenina A z příkladu 1, s varem pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin, sloučenina B příkladu 2, kromě toho že byl použit tetrahydrofuran jako rozpouštědlo a produkt: boranový komplex byl rozložen

09.07.99

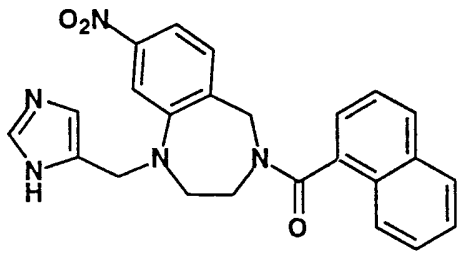
varem pod zpětným chladičem s vodnou kyselinou chlorovodíkovou, sloučenina C příkladu 2, kromě toho, že chromatografie byla provedena s 50% ethylacetatem-hexanem, sloučenina D v příkladu 1, s čištěním produktu HPLC (kolona YMC S5 ODS (30 x 250 mm)), gradientové vymývání od 40 do 100 % rozpouštědla B (A: 10% methanol:voda + 0,% kyselina trifluoroctová, B: 10% voda:methanol + 0,1% kyselina trifluoroctová) a převedení na hydrochlorid bylo provedeno zpracováním s roztokem chlorovodíku v methanolu.

Analýza počítána pro $C_{28}H_{24}N_4O \cdot 1,5\ HCl \cdot 0,25\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 68,39; H, 5,33; N, 11,39.

Nalezeno: C, 68,41; H, 5,46; N, 11,31.

Příklad 25



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepinu

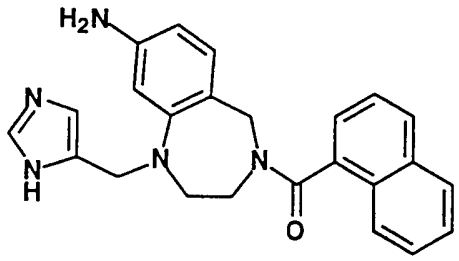
Triacetoxyborhydrid sodný (0,91 g, 4,3 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny E z příkladu 22 (0,50 g, 1,43 mmol), 4-formylimidazolu (0,41 g, 4,3 mmol) a AcOH (4 ml) v dichlormethanu (4 ml). Po 15 hodinách míchání byla směs rozředěna směsí dichlormethanu (10 ml), hydroxidu amonného (5 ml) a hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována dichlormethanem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn na sloupci silikagelu s vymý-

09.07.99

váním 19/1 trichlormethan/methanol za zisku sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 25 (0,25 g, 85 %) jako světle žluté pevné látky. (Sloučenina popsaná v nadpisu příkladu 25 je též sloučeninou F z příkladu 22.)

MS $(M+H)^+$ 428.

Příklad 26



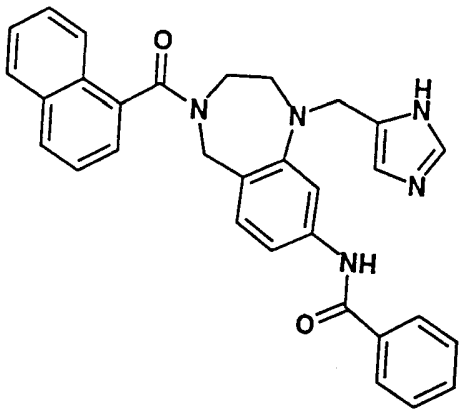
Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinu

16% vodný roztok chloridu titanitého (2 ml) byl přidán do roztoku sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 25 (0,10 g, 0,23 mmol) ve směsi AcOH/VODA (2 ml, 1:1). Po 15 minutách míchání bylo pH reakce upraveno na bazické 1N hydroxidem sodným a hydrogenuhličitanem sodným a míchání dále pokračovalo 30 minut. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována směsí trichlormethan/methanol (9/1). Spojené organické vrstvy byly sušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny za zisku 0,92 g (73 %) sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 26. 20mg vzorek této látky byl zpracován s 1M roztokem chlorovodíku v etheru (2 ml). Vytvořila se světle žlutá pevná látka, která byla několikrát rozetřena s etherem a odpaření ve vakuu poskytlo sloučeninu popsanou v nadpisu příkladu 26 (23 mg) jako světle žlutou pevnou látku. Sloučenina popsaná v nadpisu příkladu 26 je zároveň sloučeninou G z příkladu 22.)

MS $(M+H)^+$ 398.

09.07.99

Příklad 27



Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]benzamidu

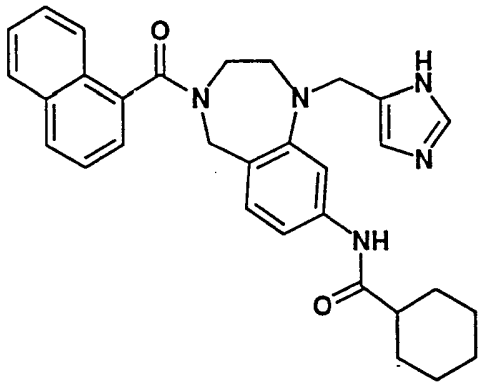
Benzoylchlorid (0,016 g, 0,013 ml) byl při 0 °C přidán do roztoku sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 26 (0,042 g, 0,10 mmol) v dichlormethanu (1 ml) a triethylaminu (0,01 g, 0,016 ml). Po dvou hodinách míchání byla směs rozředěna hydrogenuhličitanem sodným (2 ml) a trichlormethanem (10 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována Trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly sušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn na koloně s oxidem křemičitým pro rychlou chromatografii s vymýváním směsí chlormethan/methanol (9/1). Produkt byl zpracován s 1M chlorovodíkem v etheru (2 ml). Vytvořila se světle žlutá pevná látka, která byla několikrát rozetřena s etherem a odpaření ve vakuu poskytlo sloučeninu popsanou v nadpisu příkladu 27 (0,015 g, 28 %).

MS $(M+H)^+$ 502.

IR: (bromid draselný): 3434, 2930, 1611, 1508, 1424, 1263 cm^{-1}.

09.07.99

Příklad 28



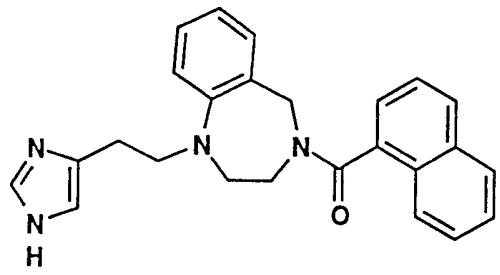
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexanamidu

Sloučenina popsaná v nadpisu příkladu 28 byla připravena ze sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 26 a cyklohexankarbonylchloridu jak je popsáno pro sloučeninu popsanou v nadpisu příkladu 27. Surový produkt byl přímo zpracován s chlorovodíkem/etherem. Žlutá pevná látka která se vytvořila byla několikrát rozetřena s etherem a sušena pod vakuem za zisku sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 28 ve formě žluté pevné látky s 90% výtěžkem.

MS $(M+H)^+$ 508.

IR: (bromid draselný): 3434, 2930, 1611, 1508, 1424, 1263 cm^{-1}.

Příklad 29



09.07.99

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)-ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-[1-oxo-2-(1-trifenylmethyl-4-imidazolyl)ethyl]-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku 250 mg (0,68 mmol) kyseliny N-trifenylmethyl-4-imidazoloctové a 94 µl (0,68 mmol) triethylaminu ve 3 ml tetrahydrofuranu bylo při teplotě -30 °C pod atmosférou argonu přikapáno 97 µl (0,75 mmol) isobutylchlorformiátu. Míchání pokračovalo dalších 10 minut a poté byl přidán roztok 253 mg (1,02 mmol) sloučeniny A z příkladu 4 v 1 ml tetrahydrofuranu. Směs byla 7 hodin míchána během kterých se ohřála na teplotu místnosti a poté byla rozředěna ethylacetatem. Roztok byl promyt roztokem chloridu sodného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného, vysušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Výsledný olej byl podroben rychlé chromatografii (silikagel, 75% ethylacetat:hexany) za zisku 195 mg (0,33 mmol, 48 %) sloučeniny A ve formě bílé pěnovité látky.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku 100 mg (0,17 mmol) sloučeniny A v 1 ml tetrahydrofuranu byl pod argonem přidán 1 ml (1 mmol) 1M boranu v tetrahydrofuranu. Poté co ustalo počáteční pěnění byla směs 1 hodinu zahřívána na 60 °C a poté ochlazena na teplotu místnosti. Byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,5 ml) a roztok byl 1 hodinu zahříván na 60 °C a poté odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn vodou a roztok byl dvakrát promyt ethylacetatem, převeden na alkalický přikapáním 40% vodného roztoku hydroxidu draselného a extrahován methylenchloridem (3x). Spojené methylenchloridové extrakty byly promyty roztokem chloridu sodného (2x), vysušeny (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo byl o

09.07.99

odpařeno za zisku 39 mg viskózního oleje. Tato látka byla podrobena rychlé chromatografii (silikagel, trichlormethan:methanol:hydroxid amonný 80:20:2) za zisku 16 mg (0,066 mmol, 40 %) sloučeniny B ve formě oleje.

C. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina C byla připravena ze sloučeniny B (30 mg, 0,12 mmol) jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 23 s mícháním po dobu 18 hodin. Směs byla odpařena do sucha a odparek byl podroben rychlé chromatografii silikagel, 10% methanol:chloroform) za zisku 33 mg látky která byla podrobena HPLC na koloně YMC S ODS (30 x 250 mm). Gradientové vymývání od 30 do 100 % rozpouštědla B (A: 10% methanol:voda + 0,1% kyselina trifluoroctová, B: 10% voda:methanol + 0,1% kyselina trifluoroctová) poskytlo čistý sklovitý odparek který byl převeden na hydrochlorid zpracováním s HCL-methanol za zisku 20 mg (0,04 mmol, 36 %) sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 29 ve formě pevné pěny.

MS $(M+H)^+$ 397.

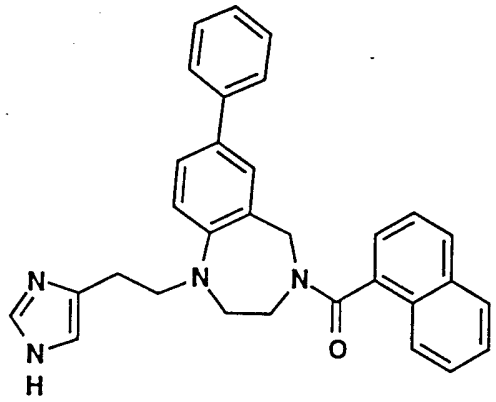
Analýza počítána pro $C_{25}H_{24}N_4O \cdot 2\ HCl \cdot 1,5\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 60,48; H, 5,89; N, 11,28.

Nalezeno: C, 60,69; H, 5,63; N, 11,12.

09.07.99

Příklad 30



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)-ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Di-terc.-butyldikarbonat (6,1 g, 28 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny B z příkladu 12 (5,2 g, 23 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Směs byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti a pod vakuem odpařena. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (oxid křemičitý, ethylacetat) za zisku sloučeniny A (5,7 mg, 91 %) ve formě oleje. MS: $(M+H)^+$ 325.

B. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 30 byla připravena ze sloučeniny A následujícím sledem tří kroků: sloučenina A z příkladu 29, sloučenina B příkladu 29, s varem pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin a potlačení přebytku boranu přikapáním methanolu, sloučenina B příkladu 3 s mícháním při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a rychlá chromatografie na oxidu křemičitém s 10% methanolem/chloroformem následované preparativní HPLC (kolona YMC

09.07.99

S5 ODS (30 x 250 mm), gradientové vymývání od 40 do 100 % rozpouštědla B (A: 10% methanol/voda + 0,1% kyselina trifluoroctová, B: 10% voda/methanol + 0,1% kyselina trifluoroctová), čirý sklovitý odparek byl převeden na hydrochlorid zpracováním s chlorovodíkem v methanolu za zisku sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 30 jako pěnové pevné látky.

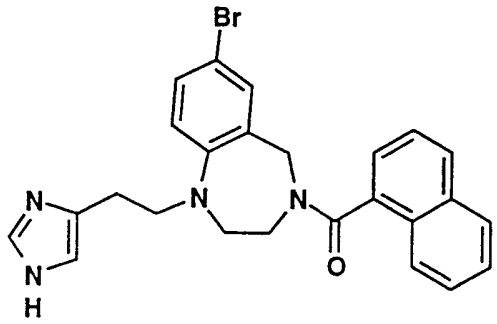
MS $(M+H)^+$ 473.

Analýza počítána pro $C_{31}H_{28}N_4O \cdot 2,15\ HCl \cdot 1\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 65,44; H, 5,69; N, 9,85.

Nalezeno: C, 65,56; H, 5,26; N, 9,40.

Příklad 31



Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina popsaná v nadpisu příkladu 31 byla připravena z 7-brom-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 11) následujícím postupem: sloučenina A příkladu 4, sloučenina A příkladu 29 s mícháním po dobu 2 hodin a chromatografie ethylacetatem, sloučenina B příkladu 29 s redukcí boranem za varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, zpracování s chlorovodíkem při 60 °C po dobu 2 hodin a chromatografií směsí chloroform:methanol:hydroxid amonný (90:10:1), sloučenina C příkladu 23, s chromatografií na silikagelu při použití 20% methanolu/chloroformu a preparativní HPLC za použití gradientu 10 až 100 % B.

09.07.99

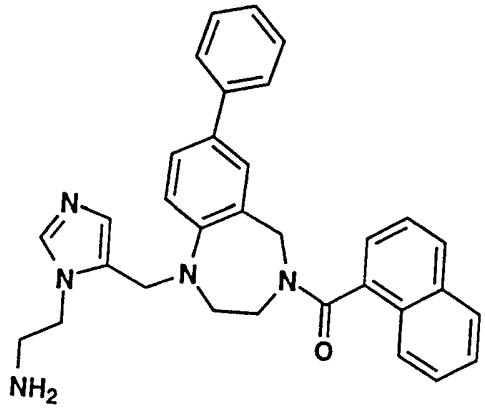
MS $(M+H)^+$ 475.

Analýza počítána pro $C_{25}H_{23}N_4OBr \cdot 2\ HCl \cdot 0,35\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 55,41; H, 4,67; N, 9,79.

Nalezeno: C, 55,55; H, 4,53; N, 10,00.

Příklad 32



Trihydrochlorid 1-{[1-(2-aminoethyl)-1H-5-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 1-{[1-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok 150 mg (0,33 mmol) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 12, 144 mg (0,66 mmol) di-terc.-butylkarbonátu a 5 mg dimethylaminopyridinu ve 2 ml methylenchloridu byl přes noc míchán pod atmosférou argonu. Směs byla bez dalšího zpracování podrobena rychlé chromatografii (silikagel, 50 % ethylacetat-hexany) za zisku 142 mg (0,25 mmol, 77 %) sloučeniny A jako pevné bílé pěnové látky.

09.07.99

B. 1-{1-[2-(N-ftalimidoethyl)- 1H-5-imidazolyl]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku 0,5 g (2,6 mmol) N-hydroxyethyl-ftalimidu a 315 µl (3,9 mmol) pyridinu v 5 ml methylenchloridu chlazeného ledem pod atmosférou argonu byl přikapán roztok 527 µl (3,1 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v 5 ml methylenchloridu. Míchání a chlazení probíhalo další 0,5 hodinu a míchání při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Byla získána objemná sraženina. Reakční směs byla hydrolyzována přidáním ledu a 10 minut míchána. Organická vrstva byla promyta 5% roztokem hydrogensíranu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušena (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo odpařeno za zisku 615 mg (1,9 mmol, 73 %) trifluormethansulfonatu ve formě pevné bílé látky. Roztok 44 mg (0,13 mmol) tohoto trifluormethansulfonatu a 75 mg (0,13 mmol) sloučeniny A v 1,5 ml methylenchloridu byl míchán pod argonem přes noc. Směs bez dalšího zpracování byla podrobena rychlé chromatografii (silikagel, ethylacetat, následovaný 10% methanol-chloroform) za zisku 41 mg (0,065 mmol, 50 %) sloučeniny B jako bílé pevné pěnové látky.

C. Trihydrochlorid 1-{[1-(2-aminoethyl)-1H-5-imidazolyl]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok 60 mg (0,095 mmol) sloučeniny C a 100 µl hydrazinu v 0,5 ml methanolu byla pod atmosférou argonu míchána přes noc. Výsledná sraženina byla oddělena filtrací a čirý bezbarvý filtrát byl podroben preparativní HPLC na koloně YMC S5 ODS (30 x 250mm). Gradientové vymývání od 25 do 100 % rozpouštědla B (A: 10% methanol:voda + 0,1% kyselina trifluoroctová, B: 10% vody:methanol + 0,1% kyselina trifluoroctová) poskytlo bílou pevnou látku která byla převedena na hydrochlorid zpracováním s chlorovodíkem v methanolu

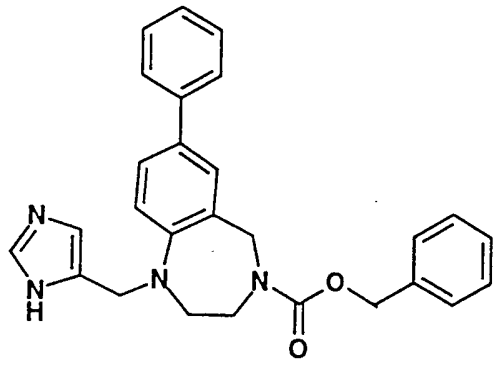
za vzniku 11 mg (0,18 mmol, 19 %) sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 32 ve formě amorfní bledě žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 502.

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD, jako směs rotamerů/konformerů): d 3,00 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,57 (2H, m), 4,09 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,72 (2H, m), 5,02 (1H, m), 6,09 (1H, s), 7,03 (1H, m), 7,22-8,05 (13H, m), 9,12 a 9,18 (1H, m).

IR (bromid draselný): 764 cm^{-1}, 781, 1144, 1487, 1510, 1609, 2924, 3418.

Příklad 33



Fenylmethylester kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Triacetoxyborhydrid sodný (4,5 g, 21 mmol) byl při teplotě místnosti přidán do roztoku sloučeniny A příkladu 30 (4,6 g, 14 mmol) a 4-formylimidazolu (2,7 g, 28 mmol) v 1:1 methylenchlorid/AcOH (40 ml). Směs byla při teplotě místnosti míchána 16 hodin a odpařena za vakua. Odparek byl rozpuštěn v methylenchloridu (100 ml) a směsi 1/1 1N hydro-

xidu sodného/hydroxidu amonného (100 ml) a směs byla při teplotě místnosti 16 hodin míchána. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (19/1 trichlormethan/methanol) za zisku sloučeniny A (5,7 g, 100 %) jako pevné látky. MS: $(M+H)^+$ 405.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Bezvodý chlorovodík (4M, 20 ml, 80 mmol) v dioxanu byl přidán do sloučeniny A (2,0 g, 5,0 mmol). Směs byla 4 hodiny míchána při teplotě místnosti a odpařena ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn ve vodě (10 ml) a byl přidán 1N hydroxid sodný (15 ml). Roztok byl extrahován methylenchloridem (4 x 75 ml) a spojené organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny ve vaku za zisku sloučeniny B (1,45 g, 97 %) ve formě pevné látky. MS: $(M+H)^+$ 305.

C. Fenylmethylester kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

P-nitrofenylbenzylkarbonat (0,04 g, 0,16 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny B (0,2M, 1,0 ml, 0,16 mmol) v dimethylformamidu. Směs byla při teplotě místnosti 3 hodiny míchána, rozředěna ethylacetatem (50 ml) a promyta 10% chloridem lithným (50 ml). Vodná vrstva byla reextrahována ethylacetatem (2 x 50 ml). Organické podíly byly spojeny, promyty 10% chloridem lithným (2 x 50 ml), vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (19/1/0,05 trichlormethan/methanol/AcOH) za zisku sloučeniny pojmeno-

vané v nadpisu příkladu 33 (0,07 g, 93 %) jako bílé pevné látky.

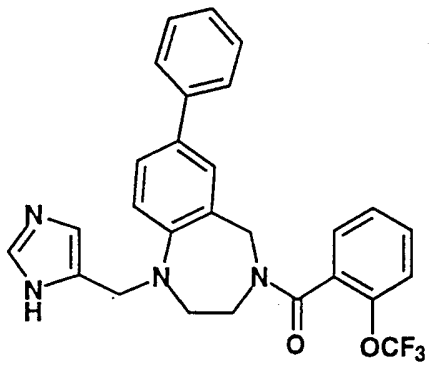
MS $(M+H)^+$ 439.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{26}N_4O_2 \cdot 0,05\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 72,52; H, 6,08; N, 12,53.

Nalezeno: C, 72,51; H, 5,85; N, 12,47.

Příklad 34



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[2-(trifluormethoxy)benzoyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok HOAt (0,014 mg, 0,10 mmol) v dimethylformamidu (0,5 ml) byl při teplotě místnosti přidán do kyseliny o-trifluormethoxy-benzoové (0,021 g, 0,10 mmol). Roztok sloučeniny B příkladu 33 (0,2M, 0,50 ml, 0,16 mmol)v dimethylformamidu a diisopropyl karbodiimidu (DIC, 0,013 ml, 0,10 mmol, 1,0 ekviv.) byl přidán do směsi, která byla 16 hodin při teplotě místnosti míchána. Směs byla čištěna iontově výměnnou chromatografií na pevné fázi v extrakční patroně užitím následujícího protokolu:

09.07.99

1) Úprava Varian kolony pro extrakci na pevné fázi (1,5 g, SCX kationtová výměna) 10 ml methanol/dichlormethan.

2) Naplnění kolony směsí pomocí 10 ml stříkačky k natlakování soustavy.

3) Promytí kolony 3 x 7,5 ml methanol/dichlormethan (1:1).

4) Promytí kolony 1 x 7,5 ml 0,01N amoniaku v methanolu.

5) Promytí kolony 7,5 ml 1,0N amoniaku v methanolu a uložení do zvážené uchovávací trubice.

Roztok obsahující produkt byl odpařen na Savant Speed Vac (přibližně 2 mm rtuťového sloupce po 20 hodin). Zbytek byl rozpuštěn CH_3CN (1 ml) a vodě (1 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 34 (0,42 mg, 85 %) jako bílého lyofilizátu.

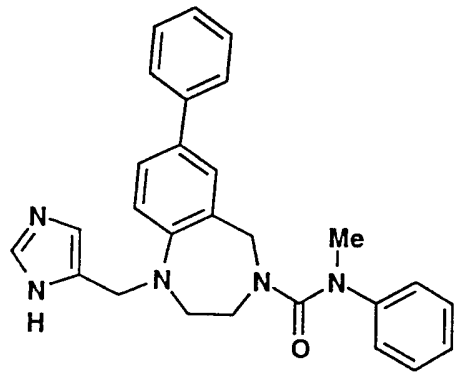
MS $(M+H)^+$ 493.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{23}N_4O_2F_3 \cdot 0,68\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 64,25; H, 4,86; N, 11,29.

Nalezeno: C, 64,24; H, 4,83; N, 11,40.

Příklad 35



Dihydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-methyl-N,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

09.07.99

A. 7-Fenyl-1,2,3,5-tetrahydro-N-methyl-N-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamid

Roztok 94 mg (0,55 mmol) N-methyl-N-fenylkarbamoyl-chloridu v 1,5 ml dichlormethanu byl při teplotě 0 °C během 3 minut přidán do míchané směsi 115 mg (0,5 mmol) sloučeniny B příkladu 12 ve 3 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1N hydroxidu sodného. Po 1,5 hodině byla reakce rozředěna dichlormethanu a vodou a rozdělen. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanu (2x) a spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným) a odpařeny za zisku 177 mg (99 %) sloučeniny A ve formě sklovitého zbytku.

B. Dihydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-N-methyl-N,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 35 byla připravena ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Chromatografie (oxid křemičitý, 7 % methanolu, 0,5 % hydroxidu amonného, 93 % methylenchloridu) následovaná převedením na hydrochlorid, poskytla sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 35 ve formě prachu, teplota tání 97 až 102 °C.

MS $(M+H)^+$ 438.

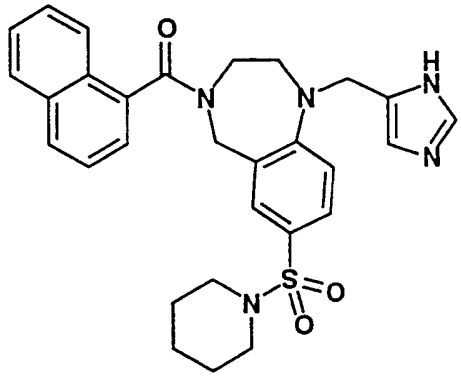
Analýza počítána pro $C_{27}H_{27}N_5O \cdot 1,2\ HCl \cdot 0,75\ H_2O \cdot 0,25\ C_4H_{10}O$.

Vypočítáno: C, 65,51; H, 6,32; N, 13,64; Cl, 8,29.

Nalezeno: C, 65,55; H, 5,98; N, 13,50; Cl, 8,42.

09.07.99

Příklad 36



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(1-piperidinylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-(1-piperidinylsulfonyl)1H-1,4-benzo-2,5-diazepindion

Míchaný roztok sloučeniny A z příkladu 1 (400 mg, 2,3 mmol) v 10 ml kyseliny chlorosírové byl 6 hodin zahříván na 100 °C. Roztok byl vlit do směsi ledu a vody. vodná suspenze byla extrahována ethylacetatem. Spojené organické extrakty byly vysušeny a filtrovány. Filtrát byl při 0 °C míchán s piperidinem (0,2 ml). Reakce byla ponechána probíhat 30 minut. Výsledný roztok byl promyt 10% kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem chloridu amonného, vysušen a odpařen. Odparek byl rozetřen s etherem za zisku sloučeniny A ve formě bílé pevné látky (250 mg, 34 %). MS $(M-H)^-$ 322.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-(1-piperidinylsulfonyl)1H-1,4-benzodiazepin

Do míchané suspenze LAH (200 mg, 5 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu byla po částech přidána sloučenina A (185 mg, 0,57 mmol). když bylo přidávání dokončeno, byla směs pod atmosférou argonu 4 hodiny zahřívána na 80 °C. Směs byla ochlazena na 0 °C a byl postupně přidán roztok ethyla-

09.07.99

cetatu (20 ml) a hydroxid amonný (0,3 ml). Směs byla při teplotě místnosti ponechána 18 míchat. Výsledná suspenze byla filtrována. Filtrát byl odpařen za zisku sloučeniny B ve formě oleje (90 mg, 53 %). MS $(M-H)^-$ 295.

C. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(1-piperidinylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina popsaná v nadpisu příkladu 36 byla připravena ze sloučeniny B použitím 2. kroku postupu přípravy sloučeniny C z příkladu 2, a dále následovala sloučenina D z příkladu 1.

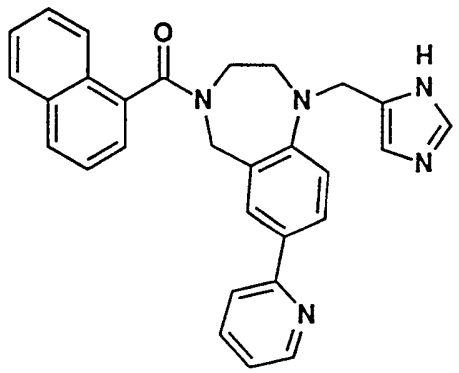
MS $(M+H)^+$ 530^+.

Analýza počítána pro $C_{29}H_{31}N_5O_3S \cdot 1,1\ HCl \cdot 0,2$ toluen$\cdot 0,5\ C_4H_{10}O$.

Vypočítáno: C, 62,22; H, 6,27; N, 11,20; S, 5,13; Cl, 6,23.

Nalezeno: C, 62,38; H, 6,45; N, 11,18; S, 5,23; Cl, 6,29.

Příklad 37



Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-2-pyridinyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1-trifenylmethyl-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifenylmethylchlorid (6,83 mmol), 1,9 g) byl přidán do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 11 (6,83 mmol, 3,15 g) a triethylaminu (34 mmol, 4,7 ml) v acetonitrilu (100 ml) a reakce byla 2 hodiny míchána. Výsledný homogenní žlutý roztok byl odpařen za sníženého tlaku a čištěn rychlou chromatografií za zisku 3,9 g (81 %) sloučeniny A jako pevné bílé látky. MS $(M+H)^+$ 703

B. Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-2-pyridinyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny A (0,28 mmol, 200 mg), 2-(tri-n-butylcín)pyridinu (1,4 mmol, 520 mg) a $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,034 mmol) v odplyněném tetrahydrofuranu (3 ml) byla 18 hodin zahřívána na 75 °C. Reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti, rozpuštěna 30 ml methanolu a zpracována s 2,0 ml kyseliny trifluoroctové. Směs byla 12 hodin míchána, odpařena, čištěna preparativní HPLC a převedena na hydrochlorid za zisku 46 mg (30 % pro dva kroky) sloučeniny uvedené v nadpisu příkladu 37 jako žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 460.

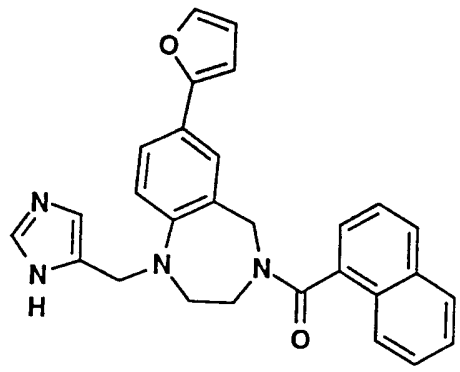
Analýza počítána pro $C_{29}H_{25}N_5O \cdot 3,09$ HCl.

Vypočítáno: C, 60,07; H, 4,95; N, 12,24.

Nalezeno: C, 60,72; H, 5,09; N, 12,16.

09.07.99

Příklad 38

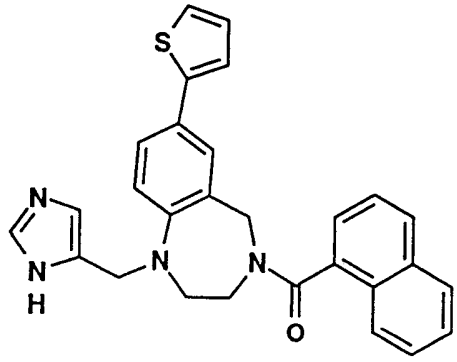


Dihydrochlorid 7-(2-Furanyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina uvedená v nadpisu příkladu 38 byla připravena jako zelená pevná látka s 11% výtěžkem ze sloučeniny A příkladu 37 a 2-(tributylcín)furanu jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 37.

MS $(M+H)^+$ 449^+.

Příklad 39

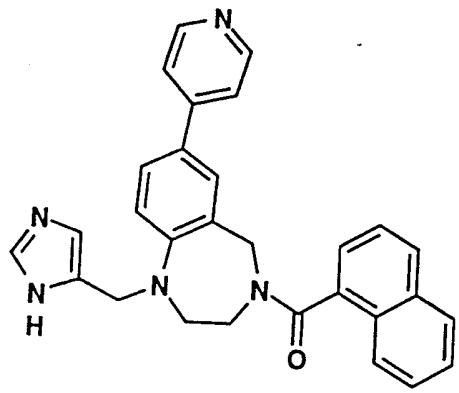


Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(2-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 39 byla připravena ve formě zelené pevné látky s 10% výtěžkem ze sloučeniny A příkladu 37 a 2-(tributylcín)thienylu jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 37.

MS $(M+H)^+$ 465

Příklad 40



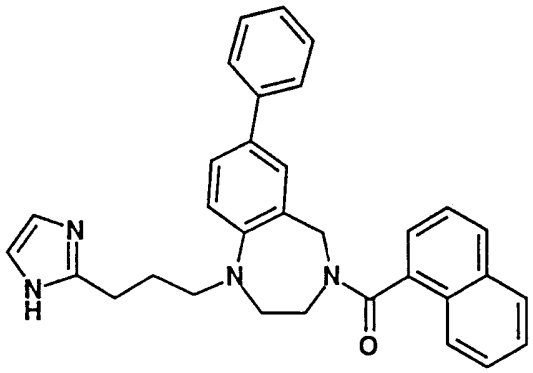
Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Anhydrid kyseliny trifluoroctové (0,4 mmol, 60 ml) byl přidán do roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-brom- 1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno v příkladu 11, 0,26 mmol, 100 mg) a triethanolaminu (1,04 mmol, 150 ml) v dichlormethanu (5 ml) a homogenní, bezbarvý roztok byl udržován při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Reakční směs byla odpařena a zbytek byl protlačen krátkým sloupcem silikagelu (gradientové vymývání: 30% ethylacetat/hexany až do neředěného ethylacetatu) za izolování chmýřovité bílé látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění. Tato látka byla rozpuštěna v toluenu (2,0 ml) dohromady s 4-(tributylcín)pyridinem (0,52 mmol, 190 mg) a $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol) a roztok byl 15 minut probubláván argonem. Homogenní hnědý roztok byl 20 hodin zahříván na 115 °C za vzniku černého homogenního roztoku. Reakční směs byla odpařena a opětovně rozpuštěna v methanolu/2N vodném hydroxidu sodném (5 ml:5 ml) a třicet minut míchána při teplotě místnosti. Methanol byl odpařen za sníženého tlaku a reakční směs byla rozdělena mezi 10% isopropanol/dichlormethan a 2N hydroxid sodný/nasycený chlorid sodný (1:1, 10 ml) a 2x extrahována 10%

isopropanolem/dichlormethanem (2 x 5 ml). Spojená organická fáze byla vysušena síranem sodným, odpařena a protlačena krátkým sloupcem silikagelu (vymývání: 95:5:1, trichlormethan : methanol:TEA) pro odstranění polárních nečistot. Surová látka byla převedena do směsi 1,2-dichlormethanu:AcOH (1:1, 2 ml celkem) a zpracována se 4-formylimidazolem (62 mg, 0,65 mmol) a natriumtriacetoxyborhydridem (0,78 mmol, 165 mg) a roztok byl 12 hodin zahříván na 55 °C. Reakční směs byla odpařena, rozdělena mezi 10% isopropanol/dichlormethan a 2N hydroxid sodný/nasycený chlorid sodný (1:1, 10 ml) a 2x extrahována 10% isopropanolem/dichlormethanem (2 x 5 ml). Spojená organická fáze byla odpařena, rozpuštěna ve směsi methanolu/kyseliny trifluoroctové (5 ml :0,5 ml) a čištěna preparativní HPLC (YMC S5 ODS 30 x 250 mm: retenční čas = 19 až 21 min., gradientové vymývání od 0 do 100 % pufru B během 30 minut, pufr A = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (10:90:0,1), pufr B = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (90:10:0,1), 25 ml/min). Sůl kyseliny trifluoroctové byla převedena na hydrochlorid lyofilizací v 1M kyselině chlorovodíkové (2 x 5 ml) za zisku 75 mg (50% zisk během 4 kroků) sloučeniny popsané v nadpisu příkladu 40 jako jasně žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 460.

Příklad 41



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. Ethylester kyseliny 3-(2-imidazolyl)propenové

Do ochlazeného roztoku (0 °C) hydridu sodného (1,86 g, 45,8 mmol, 60% disperze v minerálním oleji, dopředu promytá tetrahydrofuranem a vysušená dusíkem) v 1,2-dimethoxyethanu (DME, 20 ml) byl během 15 minut přikapán triethylfosfonoacetat (12 g, 54,1 mmol) rozpuštěný v DME (10 ml). Roztok byl 1 hodinu míchán při teplotě místnosti, s následným přidáním 2-imidazolacetaldehydu (4 g, 41,6 mmol) ve 20 ml dimethylformamidu. Roztok byl míchán a 15 minut zahříván k varu (85 °C) s následným ochlazením na 60 °C a udržováním této teploty po 1 hodinu. Během chlazení byl roztok odpařen na poloviční objem a poté filtrován. Pevná látka byla rekrystalizována ze směsi methanol/ethylacetat/hexany za zisku 5,1 g (74 %) sloučeniny A ve formě bílé krystalické látky. MS $(M+H)^+$ 167^+

B. Ethylester kyseliny 3-(2-imidazolyl)propanové

Roztok sloučeniny A (4,1 g, 24,2 mmol) v absolutním ethanolu (100 ml, zahříván do rozpuštění) byl 16 hodin hydrogenován při použití Pd/C (0,5 g) při teplotě místnosti. Následovalo odstranění vodíku pomocí vakua a katalyzá-

tor byl odstraněn filtrací vrstvou celitu. Filtrát byl odpařen ve vakuu za zisku 4,0 g (100 %) sloučeniny B jako bílé krystalické látky. MS $(M+H)^+$ 169^+

C. Ethylester kyseliny 3-(N-trifenylmethyl-2-imidazolyl)-propanové

Sloučenina B byla připravena ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 6, použitím methylenchloridu jako rozpouštědla a triethylaminu jako báze. Po zpracování s vodou poskytla rekrystalizace ze směsi ethylacetat/hexany sloučeninu B jako bílou mikrokrystalickou látku. MS $(M+H)^+$ 411^+

D. 3-(N-Trifenylmethyl-2-imidazolyl)-1-propanol

Roztok sloučeniny C (0,80 g, 1,95 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) byl pod argonem ochlazen na 0 °C a za míchání byl přikapán 1M roztok tetrahydridohlinitanu lithného (2 ml, 2 mmol). Reakční směs byla 16 hodin míchána při teplotě místnosti. Pomalu byla přidána voda (2 ml) a roztok byl odpařen. Byly přidány voda (40 ml) a ethylether (60 ml) a vrstvy byly odděleny. Etherová vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Odparek byl podroben rychlé chromatografii (oxid křemičitý, 10:1 methylenchlorid:methanol). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny za zisku 680 mg (95 %) sloučeniny D ve formě bílé krystalické látky. MS $(M+H)^+$.

E. 3-(N-Trifenylmethyl-2-imidazolyl)propanal

Roztok oxalylchloridu (0,3 ml, 0,6 mmol)ve 2 ml methylenchloridu byl pod atmosférou argonu ochlazen na -63 °C. Během 10 minut byl přidán DMSO (0,056 ml, 0,8 mmol)v methylenchloridu (0,5 ml), během dalších 15 minut kdy byla teplota udržována nižší než 50 °C, byl přidán roztok sloučeniny D (147 mg, 0,4 mmol) v methylenchloridu (6 ml). Výsledný čirý roztok byl 50 minut míchán při teplotě -63 °C. Během dalších 15 minut byl při teplotě pod -50 °C

přidán roztok triethylenaminu (0,25 ml, 1,8 mmol) v methylenchloridu (1 ml). Směs byla 15 minut míchána a poté byl přidán 1M hydrogensíran draselný (4,5 ml), voda (20ml) a ethylether (60 ml). Vrstvy byly odděleny a pH vodné vrstvy bylo upraveno na bazické použitím napůl nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vrstva byla promyta ethylacetatem (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku 146 mg (>99 %) sloučeniny E jako nažloutlé gumovité látky.

F. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok sloučeniny B příkladu 12 (3,5 g, 15,63 mmol) a N,N-diisopropylethylaminu (2,73 ml, 15,63 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) byl naráz přidán do míchaného roztoku EDC (3,0 g, 15,63 mmol), HOBt (2,1 g, 15,63 mmol) a kyseliny 1-naftoové (2,42 g, 14,06 mmol) v dimethylformamidu (20 ml). Směs byla 4 hodiny míchána, vlita do vody (200 ml) a produkt byl extrahován ethylacetatem (2 x 100 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy byly promyty vodou (3 x 200 ml), vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny (síranem hořečnatým), odpařen a podroben chromatografii (silikagel, 50% ethylacetat/hexan). Frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly sbírány a odpařeny za zisku sloučeniny F jako čirého oleje (4,4 g, 93 %), MS $(M+H)^+$ 379.

G. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-[3-(1-trifenylmethyl-2-imidazolyl)propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok sloučeniny E (109 mg, 0,29 mmol) a sloučeniny F (100 mg, 0,26 mmol) byl rozpuštěn v 1,2-dichlormethanu (10 ml) byla přidána kyselina octová (0,1 ml) a dále byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (84 mg, 0,40 mmol). Směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 50 °C. Byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a směs byla

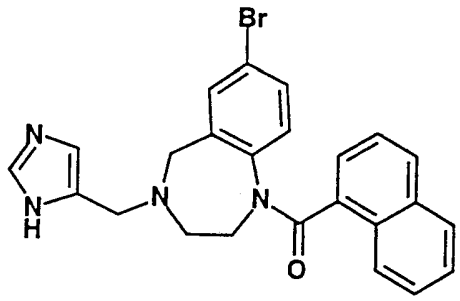
odpařena, rozdělena mezi ethylacetat (50 ml) a vodu (20 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena (síranem hořečnatým), odpařena a podrobena chromatografii (silikagel, 40% ethylacetat/hexan). Frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly shromážděny a odpařeny za zisku sloučeniny G ve formě čiré sklovité látky (100 mg, 47 %), MS $(M+H)^+$ 729^+

H. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-diazepinu

Roztok sloučeniny G (70 mg, 0,096 mmol) v methylenchloridu (7 ml), kyseliny trifluoroctové (7 ml) a triethylsilanu (0,36 mg, 0,50 ml, 0,31 mmol) byl 30 minut míchán při teplotě místnosti. Směs byla odpařena, a odparek byl rozpuštěn v methylenchloridu (60 ml) a odpařen. Tento postup byl pětkrát opakován za zisku surového produktu ve formě bílé pevné lepivé látky v kvantitativním výtěžku. Tato surová látka byla čištěna preparativní HPLC (kolona YMC S-5 ODS-A, 30 x 250 mm; rozpouštědlo A, 0,1% kyseliny trifluoroctové v 90 % vody a 10 % methanolu, rozpouštědlo B, 0,1% kyseliny trifluoroctové v 10 % vody a 90 % methanolu: 20 až 100 % B během 6 minut, průtoková rychlost 25 ml/min). Frakce obsahující produkt byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány. Tento lyofilizát byl rozpuštěn v methanolu a (0,5 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (5 ml). Tato směs byla odpařena a lyofilizována. Tento postup byl opakován za zisku sloučeninu pojmenované v nadpisu příkladu 41 ve formě bílé pevné látky (15 mg, 28 %). MS $(M+H)^+$ 487^+.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) d 8,05-7,00 (16H, m), 6,20 (1H, m), 4,47-4,26 (2H, dd, J = 15,0), 4,17 (1H, m), 4,08 1H, m), 3,48 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,12 (1H, t), 3,06 (1H, t), 2,98 (1H, m), 2,16 (1H, q), 2,04 (1H, q).

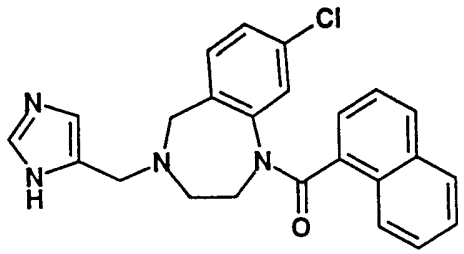
Příklad 42



Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 42 byla připravena jako špinavě bílá pevná látka z 7-brom-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 11) použitím následujícího postupu: Sloučenina A příkladu 4, sloučenina B příkladu 4, sloučenina C příkladu 4, Sloučenina D příkladu 1, při použití methylenchloridu jako rozpouštědla, čištění preparativní HPLC (YMC S5 ODS 30 x 250 mm, gradientové vymývání 0 až 100 % pufru B během 45 minut, pufr A = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (10:90:0,1), pufr B = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (90:10:0,1), 25 ml/min) a konverzí na hydrochlorid lyofilizací z 1M kyseliny chlorovodíkové. MS $(M+H)^+$ 462. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,5 (široký s, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,80 (široký, 2H), 5,30 (široký, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,15 -8,15 (m, 11H), 9,10 (s, 1H).

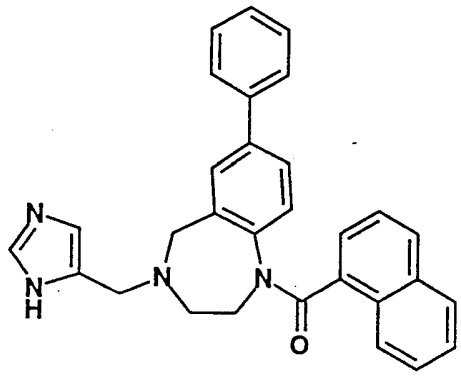
Příklad 43



Dihydrochlorid 8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 43 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky ze sloučeniny B příkladu 2 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 42. MS $(M+H)^+$ 459. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,40-3,80 (široký s, 4H), 4,44 (široký, 2H), 4,7 (široký, 2H), 5,20 (široký, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,00-8,15 (m, 16 H), 9,00 (s, 1H).

Příklad 44

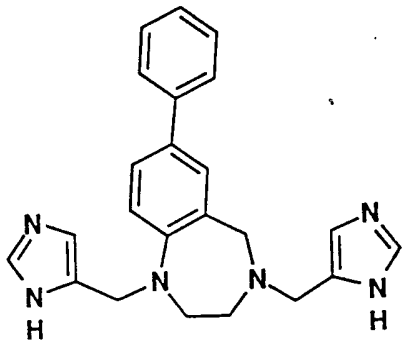


Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 44 byla připravena ve formě bílé pevné látky ze sloučeniny B příkladu 12 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 42. MS $(M+H)^+$ 459. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,40-3,80

(široký s, 4H), 4,44 (široký, 2H), 4,7 (široký, 2H), 5,20 (široký, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,00-8,15 (m, 16 H), 9,00 (s, 1H).

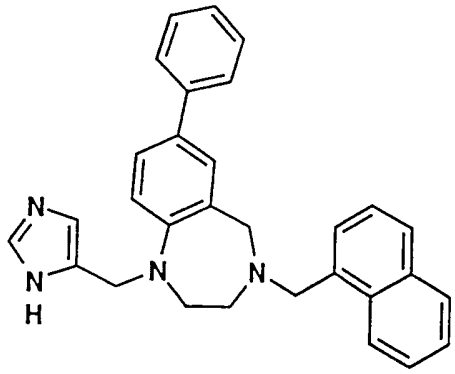
Příklad 45



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 45 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky ze sloučeniny B příkladu 12 jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, při použití methylenchloridu jako rozpouštědla, 4,3 ekvivalentů 4-formylimidazolu, 4,3 ekvivalentů natriumtriacetoxyborhydridu a s mícháním po dobu 4 hodin. MS $(M+H)^+$ 385. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,5 (široký s, 4H), 4,60 (široký, 2H), 4,9 (široký, 4H), 7,2-8,0 (m, 10H), 8,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Příklad 46



Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

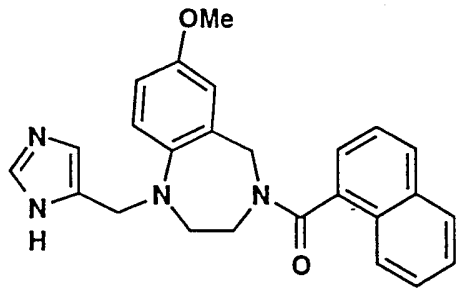
Do suspenze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 12 (0,25 g, 0,55 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl přidán tetrahydridohlinitan lithný (1M v tetrahydrofuranu, 15 ml, 15 mmol). Suspenze byla 5 hodin vařena pod zpětným chladičem, ochlazena na 0 °C a byly přidány 20% vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a voda (10 ml). Směs byla nasycena chloridem sodným a extrahována dichlormethanem (2 x 50 ml). Vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla poskytlo pevnou látku (0,21 g), která byla rozpuštěna ve směsi methanol/kyselina trifluoroctová (10:1) a čištěna preparativní HPLC (YMC S ODS 30 x 250 mm, gradientové vymývání 0 až 100 % pufru B během 40 minut, pufr A = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (10:90:0,1), pufr B = methanol:voda:tetrahydrofuran (90:10:0,1), 25 ml/min) za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 64 (50 mg) jako bílé pevné látky. MS $(M+H)^+$ 445.

Analýza počítána pro $C_{30}H_{28}N_4O \cdot 2\ HCl \cdot 0,3\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 68,90; H, 5,90; N, 10,71.

Nalezeno: C, 68,94; H, 5,78; N, 10,43.

Příklad 47



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-methoxy-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

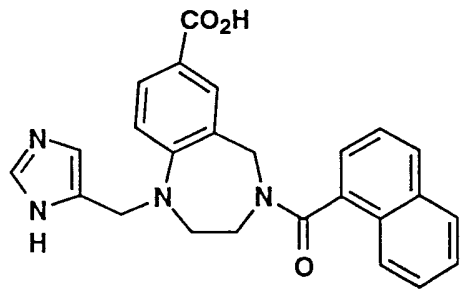
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 47 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky z anhydridu kyseliny 6-hydroxyisatové následujícím postupem: sloučenina A příkladu 1, s varem 18 hodin pod zpětným chladičem a promytím sraženiny vodou, tvorba methylesteru mícháním po dobu 12 hodin s 1,3 ekvivalentu methyljodidu v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě místnosti, sloučenina B příkladu 1, se zastavením reakce 20% hydroxidem sodným a vodou s následnou extrakcí dichlormethanem, sloučenina C příkladu 2 s tím, že produkt nebyl čištěn chromatografií, sloučenina D příkladu 1 s použitím methylenchloridu, mícháním po dobu 5 hodin a čištěním rychlou chromatografií (94,5:5:0,5, dichlormethan:methanol:hydroxid amonný) před tvorbou hydrochloridu.

Analýza počítána pro $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0,61\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 60,50; H, 5,53; N, 11,29.

Nalezeno: C, 60,51; H, 5,59; N, 11,14.

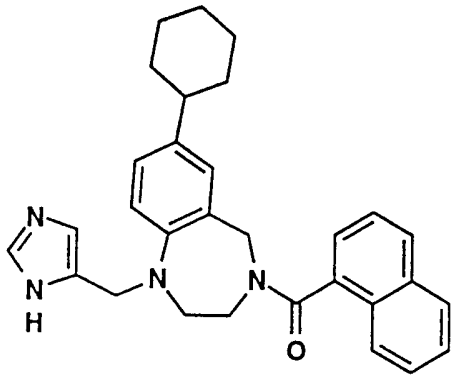
Příklad 48



Dihydrochlorid kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxylové

n-Butyllithium (2,5M v tetrahydrofuranu, 0,22 ml, 0,55 mmol) bylo při -78 °C přidáno do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 11 (0,12 g, 0,26 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Výsledný hnědý roztok byl 4 minuty míchán při -78 °C, 20 minut probubláván CO_2 a reakce byla přerušena kyselinou octovou/vodou (2:1, 2 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno, odparek byl rozpuštěn v methylenchloridu a roztok byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen (síranem sodným) a odpařen. Odparek byl čištěn preparativní HPLC (YMC S ODS 330 x 25050 mm, gradientové vymývání 0 až 100 % pufru B během 45 minut, pufr A = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (10:90:0,1), pufr B = methanol:voda:tetrahydrofuran (90:10:0,1), 25 ml/min) a produkt byl převeden na hydrochlorid lyofilizací z 1M kyseliny chlorovodíkové (5 ml) za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 48 (50 mg, 45 %) jako špinavě bílé pevné látky. MS $(M+H)^+$ 427. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,05 (široký m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,00 (široký s, 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,50 (široký s, 1 H), 4,65 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,19-8,20 (m, 11H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 49

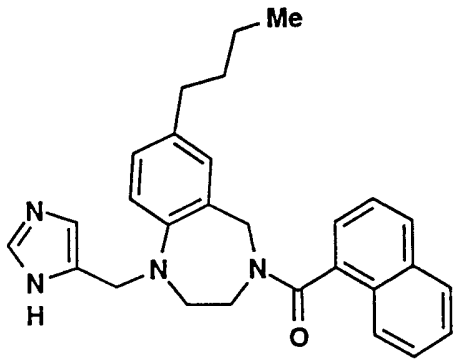


2,5 Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-5-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-cyklohexyl-1H-1,4-benzodiazepinu

n-Butyllithium (2,5M v tetrahydrofuranu, 1,4 ml, 3,5 mmol) bylo při -78 °C přidáno do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 11 (0,68 g, 1,4 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledný hnědý roztok byl 5 minut míchán při -78 °C a poté byl přidán cyklohexanon (1,5 ml, 14,4 mmol). Po 10 minutách míchání při teplotě -78 °C byla reakce přerušena nasyceným roztokem chloridu amonného (3 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem. Organická fáze byla vysušena (síranem sodným) a odpařena. Zbytek byl čištěn chromatografií (silikagel, 10% methanol, 0,5% AcOH v dichlormethanu) za zisku surového alkoholu (80 mg) a 25% výtěžku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 50. Kyselina trifluoroctová (3 ml) byla při teplotě -787 °C přidána do surového alkoholu (40 mg) v dichlormethanu (15 ml). Výsledný modrý roztok byl zpracován s pevným tetrahydrogenboritanem sodným (0,7 g, 18,5 mmol). Směs byla zahřáta na teplotu místnosti a přerušena hydroxidem amonným (10 ml). Roztok byl rozředěn dichlormethanem (20 ml) a promyt vodným roztokem hydroxidu sodného (1N, 10 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla po-

skytlo pevnou látku, která byl převedena na hydrochlorid lyofilizací z 1M kyseliny chlorovodíkové za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 49 jako žluté pevné látky (30 mg). MS $(M+H)^+$ 465. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 1,50-2,40 (m, 10H), 2,89 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 4,00 (široký s, 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,50 (široký s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,19-8,10 (m, 11H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 50

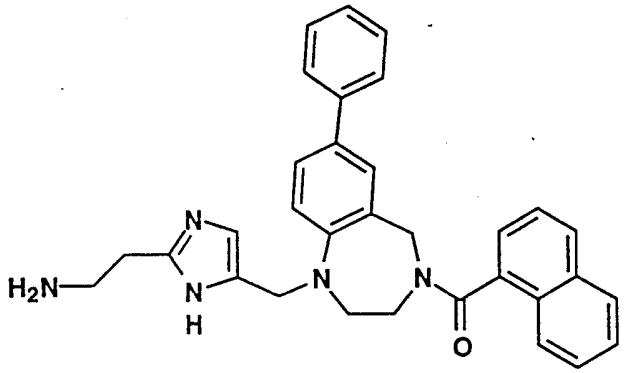


Dihydrochlorid 7-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Pro přípravu sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 50 viz přípravu sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 49. MS $(M+H)^+$ 439.

^{1}H-NMR (CD_3OD): 0,5-2,40 (m, 9H), 2,9 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,00 (široký s, 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,50 (široký s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,00 (široký s, 1H), 7,19-8,10 (m, 11H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 51



Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminoethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 51 byla připravena podle následujícího postupu o dvou krocích. Tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin (připravený jak je popsáno v příkladu 12) byl reduktivně alkylován se sloučeninou B příkladu 20 jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s mícháním po dobu 18 hodin. Směs byla bez dalšího zpracování podrobena rychlé chromatografii (oxid křemičitý, 60 % ethylacetat-hexany) za zisku bis-Boc analogu. Sejmutí chránících skupin a čištění jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 20 poskytlo sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 51 ve formě špinavě bílého prachu.

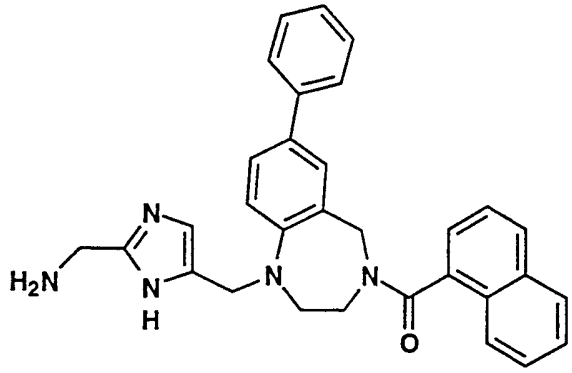
MS $(M+H)^+$ 502

Analýza počítána pro $C_{32}H_{31}N_5O \cdot 3\ HCl \cdot 0,5\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 61,99; H, 5,69; N, 11,29

Nalezeno: C, 61,68; H, 6,07; N, 11,22.

Příklad 52



Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminomethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 52 byla připravena z tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu a {2-[2-[[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]-amino]methyl}-1-[(1,1-dimethyl)ethoxykarbonyl]-4-imidazolyl]karboxaldehydu (viz příklad 21) jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 51.

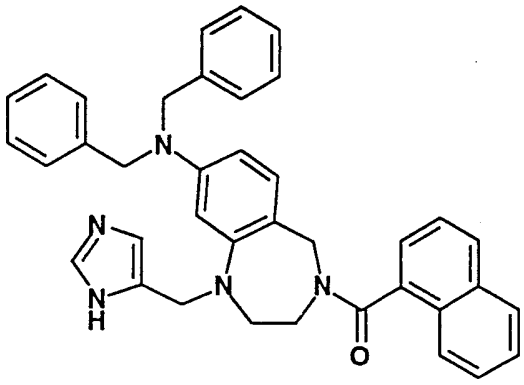
MS $(M+H)^+$ 488

Analýza počítána pro $C_{31}H_{29}N_5O \cdot 3\ HCl$.

Vypočítáno: C, 62,37; H, 5,40; N, 11,73.

Nalezeno: C, 62,13; H, 5,67; N, 11,73.

Příklad 53



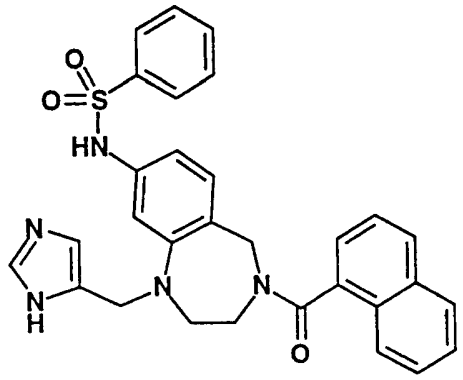
Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-[N,N-bis(fenylmethyl)-amino]-1H-1,4-benzodiazepinu

natriumtriacetoxyborhydrid (0,079 g, 0,37 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 (0,50 g, 0,12 mmol), benzaldehydu (0,04 g, 0,37 mmol) a AcOH (1 ml) v dichlormethanu (1 ml). Po 16 hodinách míchání byla reakční směs rozředěna dichlormethanem (10 ml), hydroxidem amonným ((3 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 ml) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována dichlormethanem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl zpracován s chlorovodíkem v etheru a vytvořená žlutá pevná látka byla několikrát rozetřena v etheru a vysušena ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 53 (0,43 g, 60 %).

MS $(M+H)^+$ 579.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,8 (d, 1H, J = 20 Hz), 8,04-7,9 (m, 2H), 7,6-7,2 (m, 18H), 7,0 (s, 0,5H), 5,87 (s, 0,5H), 4,95-4,8 (m, 5H), 4,5-4,1 (m, 3H), 3,85(m, 1H), 3,4-3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 1H).

Příklad 54



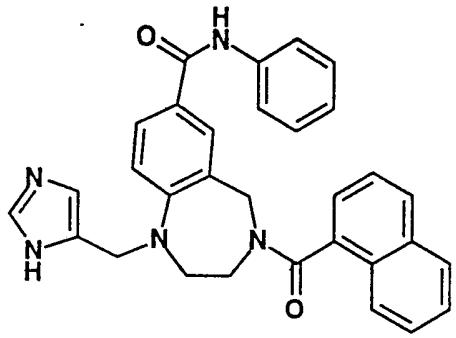
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]fenylsulfonamidu

Benzensulfonamid (0,024 g, 0,13 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 (0,50 g, 0,12 mmol) a triethylaminu (0,019 ml, 0,13 mmol) v dichlormethanu (1 ml). Po 16 hodinách míchání byla reakční směs rozředěna trichlormethanem (10 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 ml) a dále 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl zpracován s chlorovodíkem v etheru, vytvořená žlutá pevná látka byla vícekrát rozetřena s etherem a vysušena ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 54 (0,64 g, 83 %) jako světle hnědé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 538.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,8 (d, 1H, J = 20 Hz), 8,1-7,23 (m, 13H), 7,1 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 7,0 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 6,9 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 6,62 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 6,12 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,71 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 4,55 (m, 1H), 4,55-3,9 (m, 3H), 3,45-3,25 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 2H).

Příklad 55



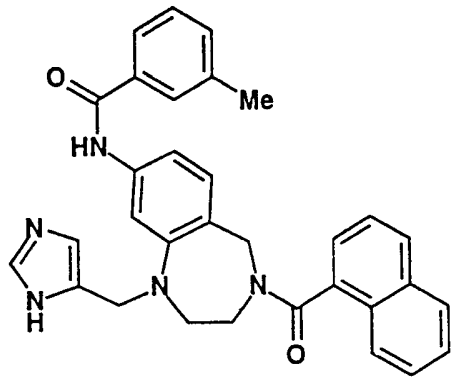
Dihydrochlorid N-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxamidu

Směs sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 48 (50 mg, 0,11 mmol), PyBROP (0,28 g, 0,6 mmol), DMAP (0,04 g, 0,3 mmol) a DIEA (0,3 g, 2,3 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) byla 5 minut míchána, byl přidán anilin (1 ml, 11 mmol) a výsledný homogenní roztok byl 2 dny míchán. Po odstranění dimethylformamidu byl zbytek čištěn preparativní HPLC (YMC S5 ODS 30 x 250 mm, retenční čas 22 až 23 minut, gradientové vymývání 0 až 100 % pufru B během 45 minut, pufr A = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (10:90:0,1), pufr B = methanol:voda:tetrahydrofuran (90:10:0,1), 25 ml/min) a produkt byl převeden na hydrochlorid lyofilizací z 1M kyseliny chlorovodíkové (5 ml) za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 55 (40 mg, 34 %) jako žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 502.

^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,10 (široký m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,10 (široký s, 1H), 4,25 (široký s, 1H), 4,45 (široký d, 1H), 4,55 (široký s, 1H), 4,60 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,19-8,20 (m, 16H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 56

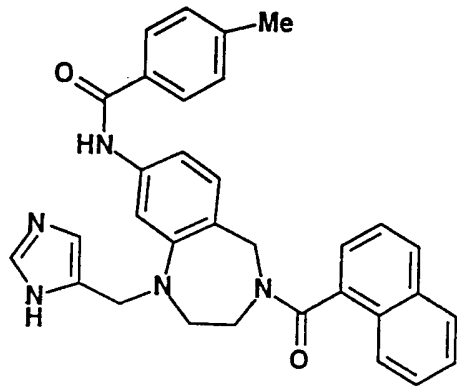


Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-3-methylbenzamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 56 byla připravena z m-toluoylchloridu a sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 jak je popsáno pro příklad 27 s mícháním po dobu 16 hodin. Hydrochlorid byl vytvořen přímo ze surového produktu za zisku 94% výtěžku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 56, jako hnědé pevné látky.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,8 (d(1H, J = 20 Hz), 8,15-7,2 (m, 14H), 6,8 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 5,95 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 4,98 (s, 1H), 4,7-4,19 (m, 3H), 4,19-3,9 (m, 1H), 3,52-3,2 (m, 1,5H), 3,25-3,15 (m, 0,5H), 3,1-2,8 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 3H).

Příklad 57



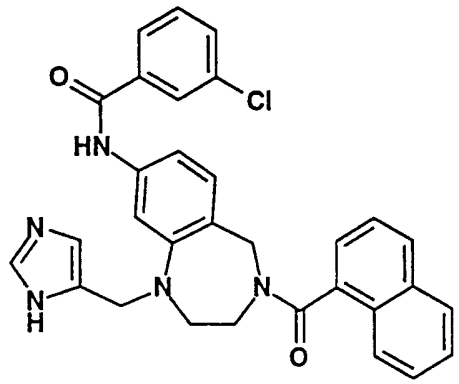
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-4-methylbenzamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 57 byla připravena z p-toluoylchloridu a sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 56.

MS $(M+H)^+$ 516.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,8 d (1H, J = 20 Hz), 8,15-7,72 (m, 5H), 7,7-7,2 (m, 9H), 6,77 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 5,92 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 4,98 (s, 1H), 4,7-4,19 (m, 3H), 4,12-3,9 (m, 1H), 3,52-3,2 (m, 1,5H), 3,25-3,15 (m, 0,5H), 3,1-2,8 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 3H).

Příklad 58



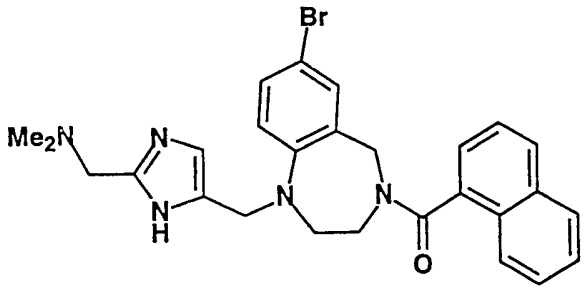
Dihydrochlorid 3-chlor-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepin-yl]benzamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 58 byla připravena z 3-chlorbenzoylchloridu a sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 56.

MS $(M+H)^+$ 536.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,87 d (1H, J = 20 Hz), 8,05-8,72 (m, 4H), 7,75-7,2 (m, 10H), 6,8 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,9 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 4,96 (s, 1H), 4,65-3,9 (m, 4H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,05-2,9 (m, 1H).

Příklad 59

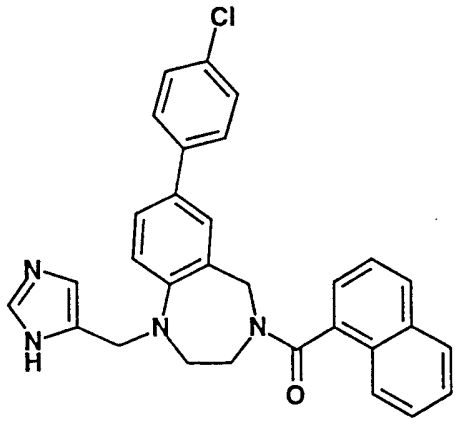


Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-{[2-[(dimethylamino)methyl]-1H-4-imidazolyl]methyl}-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Míchaná suspenze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 11 (100 mg, 0,22 mmol), paraformaldehydu (10 mg, 0,33 mmol) a dimethylaminu (40% ve vodě, 0,041 ml) v kyselině octové byl 18 hodin zahříván na 90 °C. Směs byla rozdělena mezi ethylacetat a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena, vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (30 % methylalkoholu, 69 % ethylalkoholu a 1 % hydroxidu amonného) za zisku pevné látky, která byla rozpuštěna v methanolu. Byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 59 ve formě žluté pevné látky (30 mg, 23 %).

MS $(M+H)^+$ 518.

Příklad 60



Dihydrochlorid 7-(4-chlorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

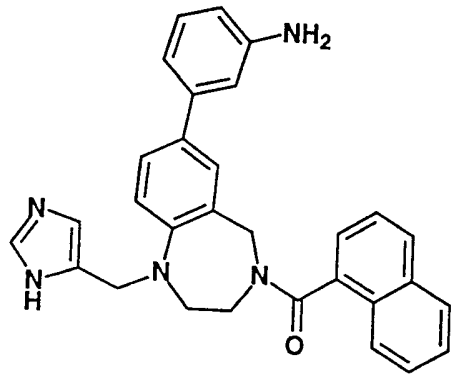
Roztok sloučeniny A příkladu 37 (0,142 g, 0,2 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) byl 5 minut odplyňován argonem. Bylo přidáno tetra-

kis(trifenylfosfin)palladium (0,10 g, 0,08 mmol) a roztok byl 20 minut odplyňován argonem. Dále byl přidán uhličitan sodný (0,11 g, 0,8 mmol) v odplyněné vodě (2 ml), s následným přidáním kyseliny 4-chlorbenzen-borité (0,17 g, 1,1 mmol). Výsledný roztok byl 14 hodin zahříván na 110 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno, odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu (15 ml) a roztok byl zpracován s trimethylsilanem (3 ekviv.) a kyselinou trifluoroctovou (10 ekviv.). Rozpouštědlo byla odpařeno a zbytek byl čištěn preparativní HPLC a převeden na hydrochlorid jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 48 za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 60 (40 mg, 40 %) ve formě šedé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 493.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): d 2,95 (široký m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (široký s, 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,15-8,10 (m, 13H), 8,85 (s, 1H).

Příklad 61



Trihydrochlorid 7-(3-aminofenol)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

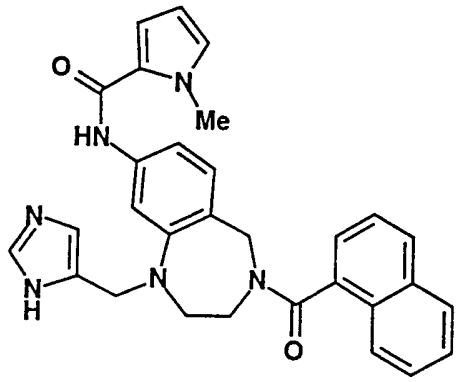
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 61 byla připravena jako šedá pevná látka ve 45% výtěžku ze sloučeniny

A příkladu 37 a kyseliny 3-aminobenzenborité (0,17 g, 1,1 mmol) jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 60.

MS $(M+H)^+$ 474.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): d 2,95 (široký m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (široký s, 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,15-8,10 (m, 13H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 62



Trihydrochlorid 1-methyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-1H-pyrrol-2-karboxamidu

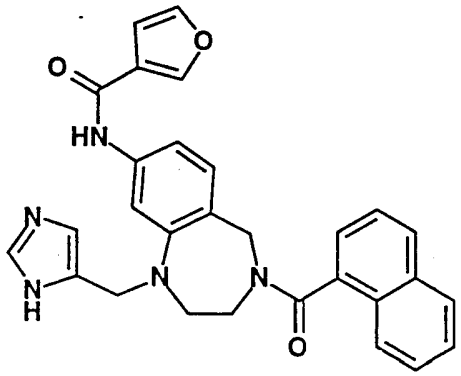
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 26 (0,050 g, 0,12 mmol) byla přidána do roztoku EDC (0,071 g, 0,37 mmol) a kyseliny 1-methyl-2-pyrrolkarboxylové (0,046 g, 0,37 mmol) v dimethylformamidu (1 ml). Po 16 hodinách míchání byla směs rozředěna trichlormethanem (10 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 ml) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn na sloupci silikagelu s vymýváním trichlormethanem následovaném trichlormethanem/methanolem (19/1). Pro-

dukt byl zpracován s roztokem chlorovodíku v etheru za zisku žluté pevné látky, která byla několikrát rozetřena s etherem a vysušena ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 62 (0,007 g, 11 %) jako světle hnědé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 505.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,88 (d, 1H, J = 21Hz), 8,07-7,9 (m, 2,5H), 7,72-7,4 (m, 5H), 7,3 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 7,23 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 7,16 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 7,0 (m, 0,5H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,7 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 6,15-6,1 (m, 1H), 5,92 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5-4,9 (m, 2H), 4,65-4,15 (m, 4H), 3,98-3,9 (d, 3H, J = 10), 3,43-3,3 (m, 2,5H), 3,05-2,87 (m, 1H).

Příklad 63



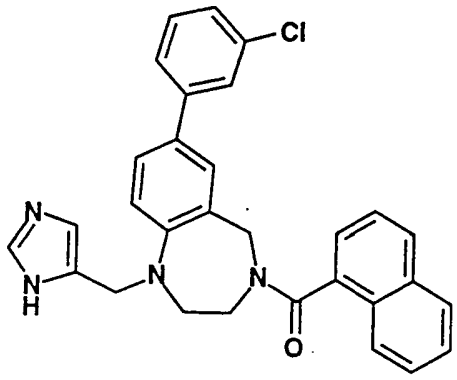
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepin-yl]-3-furankarboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako žlutá pevná látka ze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 a kyseliny 3-furoové jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 62.

MS $(M+H)^+$ 492.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,88 (d, 1H, J = 20 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 16 Hz), 8,13-7,38 (m, 9H), 7,38 (d, 0,5H, J = 6 Hz), 7,25 (0,5H, J = 6 Hz), 7,19 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 6,95 (d, 0,5H, J = 17 Hz), 6,72-6,68 (m, 1H), 5,93 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5-4,9 (m, 2H), 4,66-3,91 (m, 3,5H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,05-2,89 (m, 1H).

Příklad 64



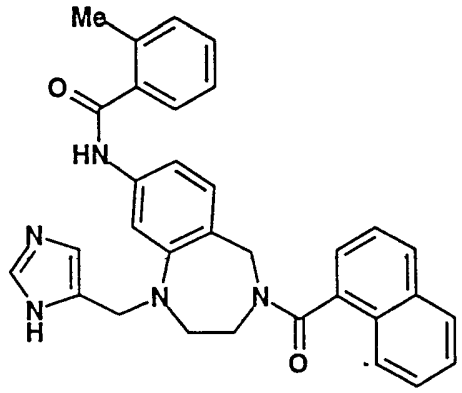
Dihydrochlorid 7-(3-chlorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako šedá pevná látka v 55% výtěžku ze sloučeniny A příkladu 37 a kyseliny 3-chlorbenzenborité (0,17 g, 1,1 mmol) jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 60.

MS $(M+H)^+$ 493.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): d 2,95 (široký m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (široký s, 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,15-8,10 (m, 13H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 65



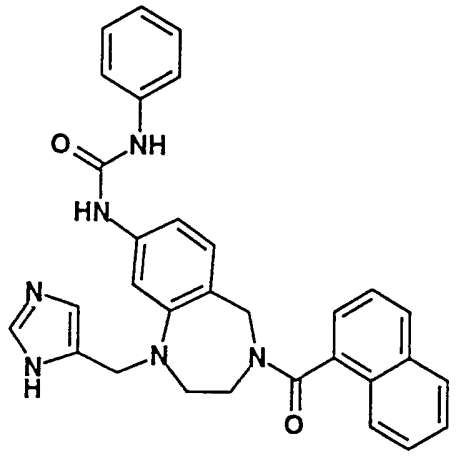
Dihydrochlorid 2-methyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-benzamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako světle žlutá pevná látka ve 23% výtěžku z o-toluoylchloridu a sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 56.

MS $(M+H)^+$ 516.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,8 (d, 1H, J = 20 Hz), 8,05-7,2 (m, 13,5H), 7,1 (d, 0,5H, J = 6 Hz), 6,7 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,95 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,1-4,9 (m, 2H), 4,7-3,9 (m, 3H), 3,45-3,3 (m, 2H), 3,8-2,9 (m, 1H), 2,5-2,4 (d, 3H, J = 15 Hz).

Příklad 66



Dihydrochlorid N-fenyl-N'-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]močoviny

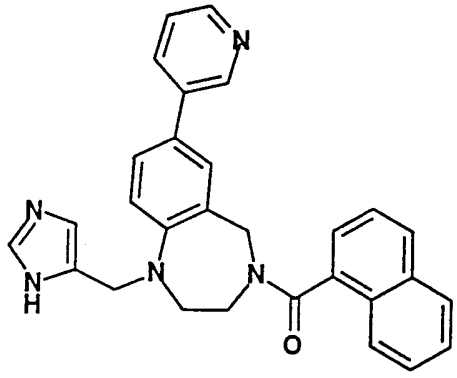
Fenylisokyanát (0,016 ml, 0,15 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 (0,050 g, 0,12 mmol) a triethylaminu (0,020 ml, 0,15 mmol) v dichlormethanu (1 ml). Po 16 hodinách míchání byla reakční směs rozpuštěna v trichlormethanu (10 ml) a roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována trichlormethanem (2 x 200 ml).Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn na silikagelu as vymýváním (19/1) trichlormethanem/methanolem. Vhodné frakce byly odpařeny a odparek byl zpracován s roztokem chlorovodíku v etheru. Pevná látka byla vícekrát rozetřena s etherem a vysušena pod vakuem za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 66 (0,018 g, 25 %) ve formě světle žluté látky.

MS $(M+H)^+$ 517.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): d 8,83 (d, 1H, J = 19 Hz), 8,07-7,89 (m, 2H), 7,68-7,2 (m, 11,5H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,85 (d, 0,5H, J = 6 Hz), 6,4 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,89 (d,

0,5H, J = 8 Hz), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,69-3,9 (m, 4H), 3,45-3,3 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 1H).

Příklad 67

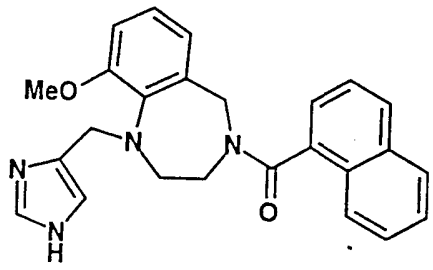


Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(3-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako žlutá pevná látka s 8% výtěžkem ze sloučeniny A příkladu 37 a 3-(tributylcín)pyridinu jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 37.

MS $(M+H)^+$ 460.

Příklad 68



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-9-methoxy-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

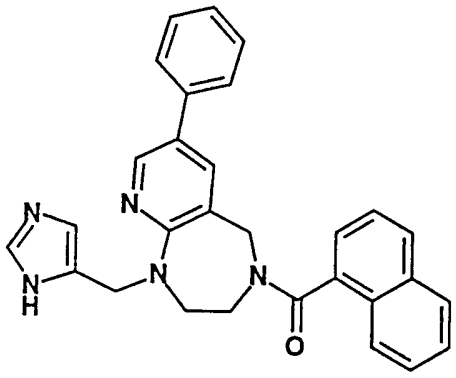
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 68 byla připravena jako světle žlutá pevná látka z anhydridu kyseliny

isatové a hydrochloridu ethylesteru glycinu jak je popsáno následující sekvencí kroků: sloučenina A příkladu 1, redukce byla provedena varem roztoku dionu v tetrahydrofuranu s 5 ekviv. boranu v tetrahydrofuranu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin, ochlazením na 0 °C, okyselením pomocí 3N kyseliny chlorovodíkové, zahříváním na 100 °C po dobu 30 minut, neutralizací 5N hydroxidu sodného s následnou extrakcí methylenchloridem, sloučenina C příkladu 2, sloučenina D příkladu 1.

MS $(M+H)^+$ 413.

IR: (bromid draselný):-2926, 2837, 1732, 1630, 1580, 1474, 1252, 1078, 804, 781 cm^{-1}.

Příklad 69



Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-diazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-brom-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-5-diazepinon

Do roztoku sloučeniny A příkladu 23 (100 mg, 0,61 mmol) v kyselině octové (10 ml) byl přidán brom (32 µl, 0,61 mmol). Směs byla 30 minut míchána a poté byl přidán další ekvivalent bromu (32 µl) pro dovedení reakce do konce. Po dalších 30 minutách byla reakční směs rozpuštěna 30

ml vody a neutralizována na pH 7 pomocí 5N hydroxidu sodného. Směs byla extrahována diethyletherem (50 ml), poté dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny promyty roztokem chloridu sodného a vysušeny síranem sodným. odpaření poskytlo sloučeninu A ve formě pevné látky (116 mg, 79 %). MS $(M+CH_3CN)^+$ 283.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenyl-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-5-diazepinon

Roztok sloučeniny A (27 mg, 0,11 mmol), $PhB(OH)_2$ (34 mg, 0,28 mmol) a fosforečnanu draselného (59 mg, 0,28 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (0,6 ml) byl odplyněn probubláváním proudem dusíku po dobu 1 hodiny. Do tohoto roztoku byl přidán rekrystalovaný $Pd(PPh_3)_4$ a roztok byl 30 hodin zahříván na 65 °C. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a rozředěna dichlormethanem (6 ml). Tato byla dále extrahována 10% chloridem lithným a vodná vrstva byla zpětně extrahována dichlormethanem (6 ml). Organické vrstvy byly spojeny a promyty 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organické vrstvy byly odloženy a pH vodné vrstvy bylo upraveno na zásadité pomocí 5N hydroxidu sodného a vrstva byla extrahována dichlormethanem (3 x 10 ml). Tyto organické vrstvy byly ještě jednou promyty 10% roztokem chloridu lithného, vysušeny síranem sodným a odpařeny za zisku bílé pevné látky (18 mg, 70 %). MS $(M+H+CH_3CN)^+$ 281.

C. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenyl-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-diazepin

Sloučenina C byla připravena jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 23, s varem pod zpětným chladičem po dobu 60 hodin. Surová látka byla zpracována rychlou chromatografií (oxid křemičitý, 230 až 400 mesh, 5-10% methanol/trichlormethan) za zisku Sloučeniny C jako pevné bílé látky (34 %). MS $(M+H+CH_3CN)^+$ 267

D. Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-diazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 69 byla připravena jako chmýřovitá bílá látka v 36% celkovém výtěžku ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 23 a sloučeninu D příkladu 23, s celkem 6 alikvotními podíly aldehydu a hydridu nutnými k dovedení reakce do konce.

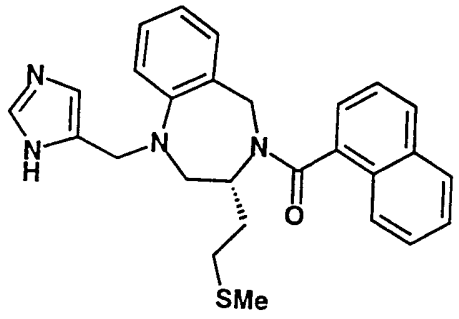
MS $(M+H)^+$ 460

Analýza počítána pro $C_{29}H_{25}N_5O \cdot 3\ HCl$.

Vypočítáno: C, 61,22; H, 4,96; N, 12,31.

Nalezeno: C, 61,50; H, 5,21; N, 12,29.

Příklad 70



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako žlutá pevná látka z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu o-methylesteru L-methioninu jak je popsáno následujícími kroky: sloučenina A příkladu1, s varem pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, odpaření rozpouštědla a rozdělení mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou a dichlormethan, sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 17 kromě pokračování s volnou bazí, sloučenina C příkladu 2, s

rychlou chromatografií na oxidu křemičitém s vymýváním ethylacetatem:hexanem 1:2, sloučenina D příkladu 1, teplota tání 145 až 150 °C.

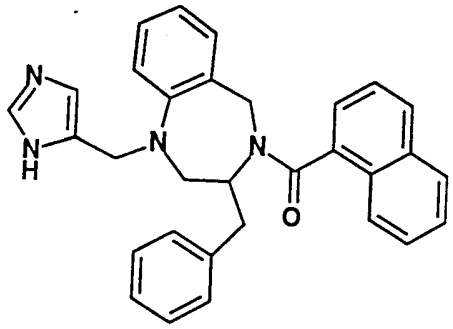
MS $(M+H)^+$ 456.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{28}N_4OS \cdot 1,6\ H_2O \cdot 1,3\ HCl$.

Vypočítáno: C, 60,86; H, 6,15; N, 10,51; S, 8,65; Cl, 6,02.

Nalezeno: C, 60,96; H, 5,67; N, 10,14 S, 8,39; Cl, 5,68.

Příklad 71



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(naftalenylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako žlutá pevná látka z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu o-methylesteru D,L-fenylalaninu jak je popsáno pro sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 70, teplota tání 78 až 80 °C.

MS $(M+H)^+$ 473.

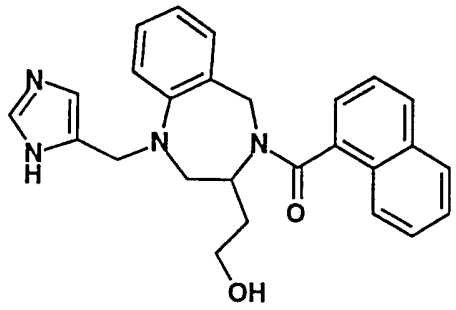
Analýza počítána pro $C_{31}H_{28}N_4O \cdot 1,6\ H_2O \cdot\ 1,8\ HCl$.

Vypočítáno: C, 65,66; H, 5,87; N, 9,87; Cl, 11,25.

Nalezeno: C, 65,85; H, 5,68; N, 9,64; Cl, 11,55.

09.07.99

Příklad 72



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-3-(2-hydroxyethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 72 byla připravena jako bílá pevná látka z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu o-dimethylesteru D,L-aspartatu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 70, kromě toho že bylo použito 5 ekvivalentů tetrahydrohlinitanu lithného v redukčním kroku, a koncový produkt byl čištěn preparativní HPLC (gradient vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 155 až 160 °C.

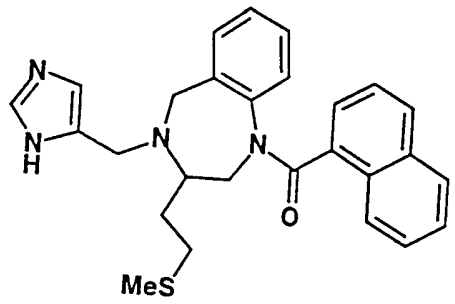
MS $(M+H)^+$ 427.

Analýza počítána pro $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 1,0\ H_2O \cdot 1,3$ TFA.

Vypočítáno: C, 57,95; H, 4,98; N, 9,45; Cl, 11,25.

Nalezeno: C, 58,09; H, 4,71; N, 9,32; Cl, 11,55.

Příklad 73



Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 73 byla připravena z 2,3,4,5-tetrahydro-3-[2-(methylthio)ethyl]-1H-1,4-benzodiazepinu (připraven z hydrochloridu o-methylesteru D,L-methioninu jak je popsáno v příkladu 70) následujícím postupem: sloučenina A příkladu 4, sloučenina C příkladu 2, provedeno bez čištění, sloučenina C příkladu 4, sloučenina D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC (gradient vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 130 až 135 °C.

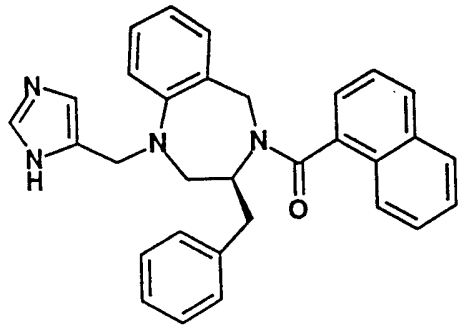
MS $(M+H)^+$ 456.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{28}N_4OS \cdot 1,5\ H_2O \cdot 1,3$ TFA.

Vypočítáno: C, 56,27; H, 5,15; N, 8,87; S, 5,07; F, 11,73.

Nalezeno: C, 56,24; H, 4,84; N, 8,74; S, 5,10; F, 12,05.

Příklad 74



Trifluoracetat (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(naftalenylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako bílá pevná látka z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu o-methylesteru L-fenylalaninu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 70, s konečným čištěním preparativní HPLC (gradient vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 152 až 154 °C.

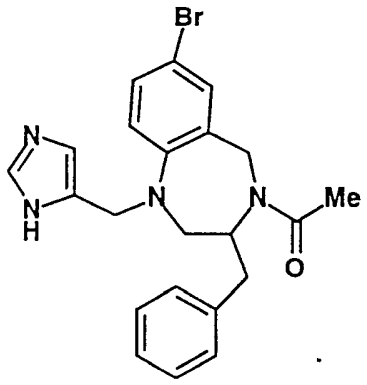
MS $(M+H)^+$ 473.

Analýza počítána pro $C_{31}H_{28}N_4O \cdot 1,0\ H_2O \cdot 1,2$ TFA.

Vypočítáno: C, 63,94; H, 5,01; N, 8,93; Cl, 10,90.

Nalezeno: C, 64,12; H, 4,87; N, 8,73; Cl, 11,01.

Příklad 75



Hydrochlorid 4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-2,5-diazepinon

Směs anhydridu kyseliny isatové (2,93 g, 12,1 mmol), hydrochloridu o-methylesteru D,L-fenylalaninu (2,62 g, 12,1 mmol), dimethylaminopyridinu (100 mg, katalytický) a pyridinu (50 ml) byla 48 hodin vařena pod zpětným chladičem a atmosférou argonu (teplota lázně zhruba 140 °C). Roztok byl odpařen ve vakuu na polotuhou látku a odparek byl suspendován v 1N kyselině chlorovodíkové (200 ml) a dichlormethanu (200 ml). Výsledná sraženina byla odfiltrována, promyta dichlormethanem (50 ml) a 18 hodin sušena ve vakuu při 50 °C za zisku sloučeniny A (1,1 g, 26 %) jako šedé pevné látky.

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny A (500 mg, 1,45 mmol) v dimethyletheru ethylenglykolu (bezvodý, 50 ml) byl pod argonem při 0 °C pomalu přidán roztok borohydrid:tetrahydrofuran (20 ml, 1M roztok v tetrahydrofuranu). Roztok byl ponechán ohřát na teplotu místnosti, 18 hodin zahříván pod zpětným chladičem k varu, ochlazen na °C, reakce přerušena methanolem (5 ml) a roztok odpařen ve vakuu na olej. Olej byl 2 hodiny zpracováván na parní lázni se 6M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), během kterých nastalo částečné rozpuštění. Směs byla ochlazena na 0 °C a pomocí pevného hydroxidu sodného bylo upraveno pH na hodnotu 10. Výsledná směs byla rozdělena v ethylacetatu (200 ml) a extrahována ethylacetatem (2 x 100 ml), vysušena (síranem sodným) a odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny B jako pevné hnědé látky (300 mg, 0,94 mmol, 65 %).

C. 4-Acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Směs sloučeniny B (200 mg, 0,63 mmol), dichlormethanu (5 ml) a vodného roztoku hydroxidu sodného (1 ml, 1N) byla ochlazena na 0 °C. Byl přidán acetylchlorid (66 ml, 0,94 mmol) a po 2 hodinách míchání při 0 °C byly přidány vodný roztok hydroxidu sodného (20 ml, 1N) a dichlormethan (50 ml), s následnou extrakcí dichlormethanem (50 ml). Organické podíly byly spojeny, vysušeny (síranem sodným) a odpařeny na surový olej (230 mg, 100 %).

D. 4-Acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 75 byla připravena ve formě pevné bílé látky ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s čištěním koncového produktu preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 112 °C.

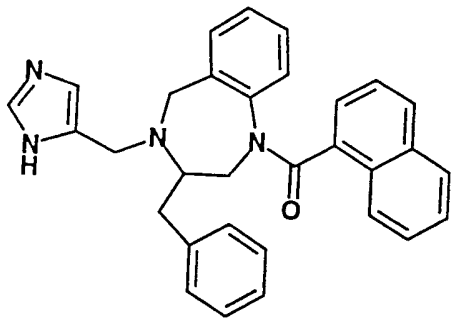
MS $(M+H)^+$ 440.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{23}N_4OBr \cdot 0,5\ H_2O \cdot 1,3$ TFA.

Vypočítáno: C, 49,53; H, 4,27; N, 9,39; F, 12,42.

Nalezeno: C, 49,44; H, 4,07; N, 9,34; F, 12,32.

Příklad 76



1,5 Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako pevná bílá látka z 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno v příkladu 71) následujícím postupem: Sloučenina A příkladu 4, Sloučenina C příkladu 2, s katalýzou pyridinem a čištěním na oxidu křemičitém s vymýváním hexanem:ethylacetatem (4:1), sloučenina C příkladu 4, sloučenina D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 117 až 120 °C.

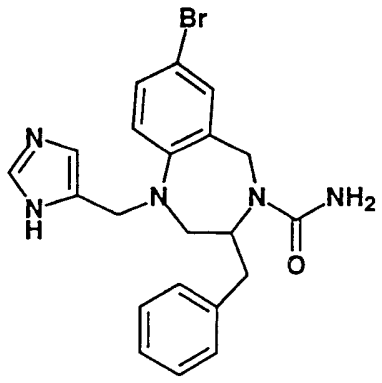
MS $(M+H)^+$ 473.

Analýza počítána pro $C_{31}H_{28}N_4OBr \cdot 0,8\ H_2O \cdot 1,25$ TFA.

Vypočítáno: C, 61,92; H, 4,75; N, 8,48; F, 13,12.

Nalezeno: C, 62,31; H, 4,40; N, 8,09; F, 12,76.

Příklad 77



Trifluoracetat 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

A. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamid

Směs sloučeniny B příkladu 75 (200 mg, 0,63 mmol), tetrahydrofuranu (20 ml) a trimethylsilylisokyanátu (0,13 ml, 0,95 mmol) byla 18 hodin míchána při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Do roztoku byla přidána voda (5 ml), s dále vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (20 ml, 1N). Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 100 ml), organické extrakty byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu za zisku sloučeniny A ve formě žluté pevné látky (200 mg, 88 %).

B. Trifluoracetat 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karbox-amidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 77 byla připravena ve formě bílé pevné látky ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 162 až 165 °C.

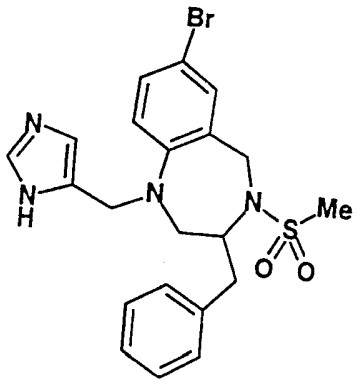
MS $(M+H)^+$ 440.

Analýza počítána pro $C_{21}H_{22}N_5OBr \cdot 0,3\ H_2O \cdot 1,2$ TFA.

Vypočítáno: C, 48,24; H, 4,12; N, 12,02; Br, 13,72; F, 11,74.

Nalezeno: C, 48,23; H, 3,91; N, 11,95; Br, 13,63; F, 11,39.

Příklad 78



Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Směs sloučeniny B příkladu 75 (1,0 g, 3,15 mmol), tetrahydrofuranu (20 ml), DIEA (0,6 ml, 6,3 mmol) a methansulfonylchloridu (0,5 ml, 6,3 mmol) byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti pod argonem. Směs byla rozdělena mezi vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (100 ml, 1N) a ethylacetat (100 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetatem (2 x 100 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným) a odpařeny ve vakuu za zisku oleje. Olej byl podroben rychlé chromatografii (50 g oxidu křemičitého s vymýváním hexanem:ethylacetatem (3:1)) za zisku sloučeniny A ve formě čirého oleje (330 mg, 27 %).

B. Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-diazepinu

Do míchaného roztoku sloučeniny A (330 mg, 0,84 mmol), formylimidazolu (120 mg, 1,26 mmol), dichlormethanu (10 ml) a kyseliny octové (2 ml) byl při teplotě místnosti přidán natriumtriacetoxyborhydrid (267 mg, 1,26 mmol). Roztok byla 1 hodinu míchán, rozředěn ethylacetatem (20 ml) a hydroxidem amonným (2 ml, konc.) a míchán dalších 18 hodin. Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 25 ml) a spojené organické extrakty byly promyty vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml, nasycený roztok) a chloridem amonným (25 ml, nasycený vodný roztok), vysušeny (síranem sodným) a odpařeny ve vakuu na polotuhou látku. Surový materiál byla čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou) a lyofilizován za zisku trifluoracetatu sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu

78 ve formě pevné bílé látky (330 mg, 83 %), teplota tání 118 až 120 °C. Tato látka byla rozpuštěna v methanolu (3 ml) a byla přidána 1M kyselina chlorovodíková. Roztok byl odpařen a odparek rozetřen s methylenchloridem za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 78 jako pevné bílé látky, teplota tání 178 až 180 °C.

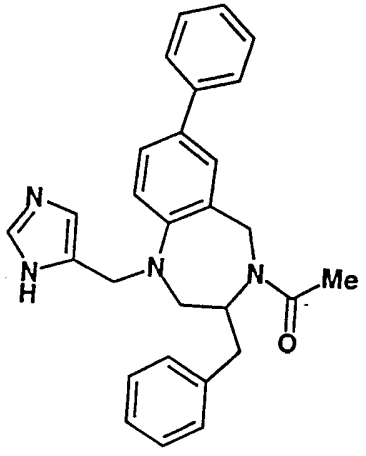
MS $(M+H)^+$ 476.

Analýza počítána pro $C_{21}H_{23}N_4O_2SBr \cdot 0,25\ H_2O \cdot 1,2\ HCl$.

Vypočítáno: C, 48,17; H, 4,75; N, 10,70; S, 6,12; Cl, 8,12; Br, 15,26.

Nalezeno: C, 48,53; H, 4,60; N, 10,25; S, 6,95; Cl, 8,27; Br, 14,93.

Příklad 79



Trifluoroctan 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku Sloučeniny C příkladu 75 (500 mg, 1,39 mmol) v toluenu (20 ml) a hydrogenuhličitanu sodného (5 ml, nasycený roztok) bylo pod atmosférou argonu přidán roztok kyseliny fenylborité (340 mg, 2,8 mmol, ve 2 ml ethanolu).

Do směsi bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,42 mg, 0,07 mmol) a směs byla přivedena k varu a po dobu 3 hodin vařena pod argonem pod zpětným chladičem. Směs byla vlita do vodného roztoku chloridu sodného, extrahována ethylacetatem (2 x 100 ml), organické podíly spojeny a vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu za zisku surového červeného oleje, který byl čištěn rychlou chromatografií (50 g oxidu křemičitého vymývaného hexanem:ethylacetátem 1:1 za zisku sloučeniny A jako pevné bílé látky (290 mg, 59 %).

B. Trifluoroctan 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 79 byla připravena jako pevná bílá látka v 79% výtěžku ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou). Teplota tání 120 až 123 °C.

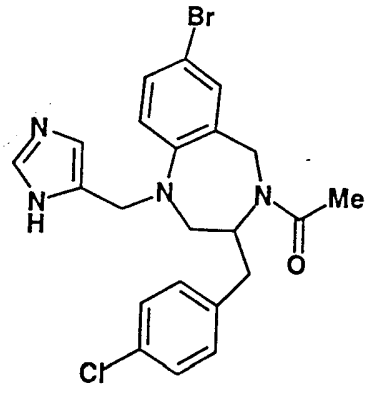
MS $(M+H)^+$ 437.

Analýza počítána pro $C_{28}H_{28}N_4O \cdot 1,3\ H_2O \cdot 1,05$ TFA.

Vypočítáno: C, 62,36; H, 5,50; N, 9,66; F, 10,32.

Nalezeno: C, 62,42; H, 5,17; N, 9,61; F, 10,24.

Příklad 80



Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(4-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. D,L,-N-(2-Amino-5-brombenzoyl)-4-chlorfenylalanin

D,L-4-Chlorfenylalanin (připravený z N-Boc-D,L-4-chlorfenylalaninu a 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu s dimethylsulfidem) a anhydrid kyseliny 6-bromisatové (1,0 g, 4,15 mmol) byly smíseny v pyridinu (50 ml) a směs byla 4 hodiny vařena pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena, odpařena a zbytek byl rozdělen mezi vodu (200 ml) a ethylacetat (200 ml). Organická vrstva promyta vodou (3 x 100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za zisku sloučeniny A ve formě nažloutlé sklovité látky (450 mg, 27 %), MS $(M+H)^+$ 398.

B. 7-Brom-3-[(4-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodi-2,5-azepindion

Sloučenina A (450 mg, 1,13 mmol), EDC (737 mg, 3,85 mmol) a HOBt (519 mg, 3,85 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (10 ml) a najednou byl přidán DIEA (0,52 ml, 2,96 mmol). Směs byla 16 hodin míchána, vlita do vody (10 ml) a produkt byl extrahován ethylacetatem (2 x 50 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy byly promyty vodou (3 x 100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny B ve formě hnědé sklovité látky (200 mg, 46 %), MS $(M+H)^+$ 380.

C. 7-Brom-3-[(4-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B (200 mg, 0,53 mmol) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán boran (1M v tetrahydrofuranu, 4 ml, 4 mmol). Roztok byl 3 hodiny vařen od zpětným chladičem a poté ochlazen n teplotu místnosti. Byl přidán methanol (5 ml) a roztok byl odpařen. Do koncentrátu byla

přidána 5N kyselina chlorovodíková (10 ml) a směs byla 4 hodiny vařena pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, neutralizována na pH 6 pomocí 50% hydroxidu sodného a extrahována methylenchloridem (3 x 50 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty vodným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny C jako slabě žluté sklovité látky (60 mg, 32 %), MS $(M+H)^+$ 352.

D. 4-Acetyl-7-brom-3-[(4-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina D (60 mg, 0,17 mmol) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (5 ml) a byl přidán DIEA (30 µl, 0,17 mmol) a dále následovalo přidání acetylchloridu (12 µl, 0,17 mmol). Roztok byl 30 minut míchán, odpařen, znovu rozpuštěn v ethylacetatu (50 ml) a promyt vodou (3 x 20 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem sodným) a odpařena za zisku sloučeniny D ve formě světle hnědé sklovité látky.

E. Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(4-chlorfenyl)-methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

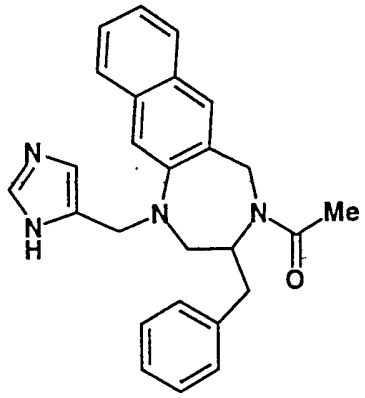
Sloučenina příkladu E byla připravena ze sloučeniny D jako bílá pevná látka v 13% výtěžku jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC (kolona YMC S-5 ODS-A, 30 x 250 mm, rozpouštědlo A, 0,1 % kyselina trifluoroctová v 90 % vody, 10 % methanolu, rozpouštědlo B, 0,1 % kyselina trifluoroctová v 10 % vody, 90 % methanolu, 20 až 100 % B během 60 minut, průtoková rychlost 25 ml/min) a převedením na hydrochlorid přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové do methanolického roztoku trifluoracetatu a lyofilizací.

MS $(M+H)^+$ 475.

09.07.99

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) d 8,85 (1H, s), 7,49-7,15 (7H, m), 6,81 (1H, m), 4,60 (2H, m) 4,49-4,35 (2H, m), 3,63 (1H, m), 2,84-2,63 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,94 (3H, s).

Příklad 81



Hydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-di-2,5-azepindion

Roztok 2,3-naftylového analogu anhydridu kyseliny isatové (připravený z kyseliny 3-amino-2-naftoové, 2,3 ekviv. trifosgenu a triethylaminu v acetonitrilu), D,L-fenylalaninu (0,77 g, 4,7 mmol) a hydrochloridu pyridinu (540 mg, 4,7 mmol) v pyridinu (60 ml) byl 20 hodin zahříván k varu pod zpětným chladičem po atmosférou dusíku, s následným odpařením na olejovitou látku. Poté byla přidána voda (100 ml) a roztok byl rozetřen za zisku hnědé pevné látky. Tato látka byla filtrována a sušena ve vysokém vakuu za zisku 1,3 g, (87 %) sloučeniny A jako hnědé pevné látky. MS $(M+H)^+$ 317.

B. Hydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 81 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky ze sloučeniny A následujícím postupem: sloučenina C příkladu 80, sloučenina

09.07.98

D příkladu 80, s mícháním po dobu 1 hodiny a čištěním rychlou chromatografií na oxidu křemičitém pomocí ethylacetatu:hexanů (1:5 až 1:1), sloučenina E příkladu 80.

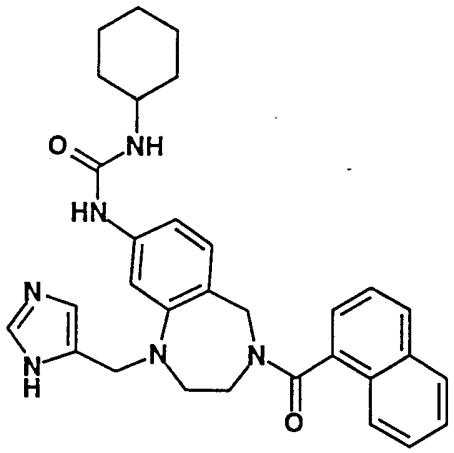
MS $(M+H)^+$ 411.

Analýza počítána pro $C_{26}H_{26}N_4O \cdot 1,19\ H_2O \cdot 1,5\ HCl$.

Vypočítáno: C, 64,44; H, 6,17; N, 11,02; Cl, 10,71.

Nalezeno: C, 64,04; H, 6,38; N, 11,40; Cl, 10,90.

Příklad 82



Dihydrochlorid N-cyklohexyl-N'-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodi-8-azepinyl]močoviny

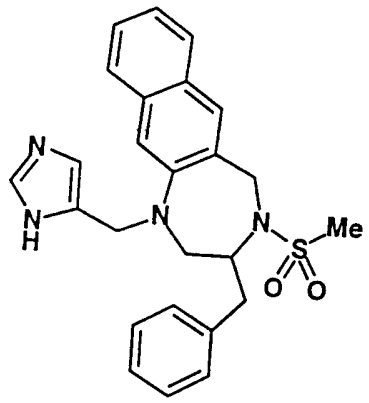
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena z cyklohexylisokyanátu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 66, se sloupcovou chromatografií provedenou trichlormethanem/methanolem (19/1, poté 9/1).

MS $(M+H)^+$ 523.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,83 (d, 1H, J = 19 Hz), 8,0-7,89 (m,2,5H), 7,63-7,3 (m, 6,5H), 7,23 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 6,8 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 6,31 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 5,83 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 4,8 (s, 1H), 4,6-3,8 (m, 4H),

3,6-3,5 (m, 1H), 3,45-3,3 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 1H), 1,9-1,58 (m, 5H), 1,48-1,13 (m, 5H).

Příklad 83



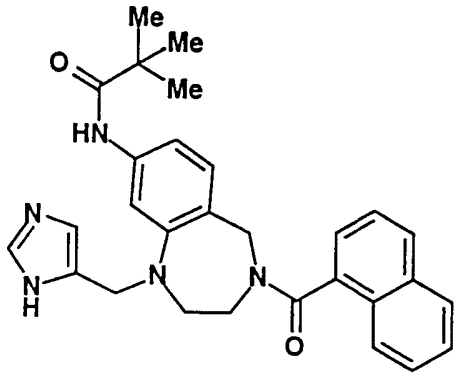
Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako špinavě bílá pevná látka z 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepinu (připraveného jak je popsáno v příkladu 81) podle popisu v příkladu 78.

MS $(M+H)^+$ 447.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) d 8,72 (1H, m), 7,7-7,1 (12H, m), 5,01 (1H, m), 4,43 (1H, s), 4,41 (1H, s), 3,62 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,3 (3H, s).

Příklad 84



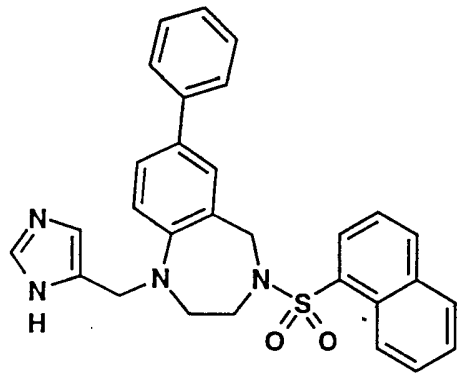
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodi-8-azepinyl]propanamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena z příkladu 26 a pivaloylchloridu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 27.

MS $(M+H)^+$ 482.

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD): d 8,88 (d, 1H, J = 20Hz), 8,05-7,89 (m, 2H), 7,8-7,4 (m, 6,5H), 7,35 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 7,22 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 7,1 (d, 0,5 H, J = 8 Hz), 6,6 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,9 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 4,6 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,22-3,9 (m,2H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,05-2,85 (q, 1H), 1,3 (d, 9H, J = 16 Hz).

Příklad 85



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylsulfonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenylsulfonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B příkladu 12 (500 mg, 2,2 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byly přidány 1-naftylsulfonylchlorid (500 mg, 2,2 mmol) a triethylamin (0,31 ml, 2,2 mmol). Roztok byl 1 hodinu míchán a odpařen. Zbytek byl rozdělen mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a ethylacetat (40 ml). Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 30 ml), vodou (1 x 30 ml), 1M vodným roztokem hydrogensíranu draselného (3 x 30 ml), vysušen (síranem sodným) a odpařen za zisku 800 mg (88 %) sloučeniny A jako pevné bílé látky. MS $(M+H)^+$ 415,2.

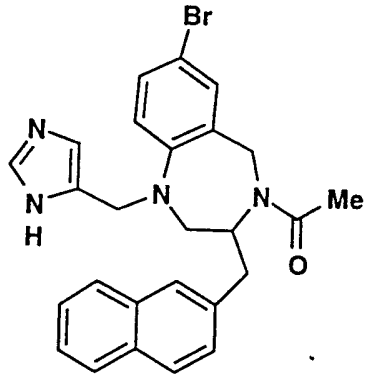
B. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylsulfonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 85 byla připravena jako špinavě bílá pevná látka v 83% výtěžku ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1.

MS $(M+H)^+$ 415.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 8,83 (1H, s), 8,5 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 8,11 (1H, J = 8 Hz), 7,94)1H, m), 7,61-7,25 (9H, m), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 4,61 (2H, s), 4,41 2H, s), 3,52 (2H, m), 3,09 (2H, m).

Příklad 86



Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(2-naftalenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

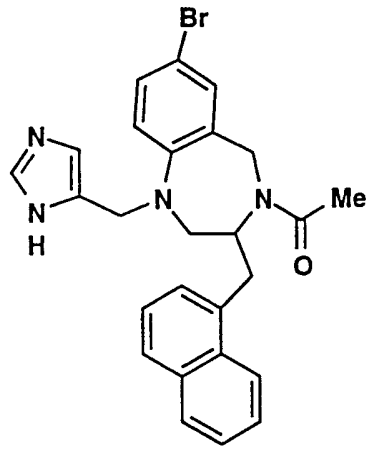
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako pevná bílá látka z D,L-2-naftylalaninu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 80.

MS $(M+H)^+$ 475.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) d 8,81 (1H, s), 7,84 (4H, m), 7,70 (1H, m), 7,50-7,25 (5H, m), 6,87 (1H, m), 4,73-4,54 (3H, m), 4,43 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,05 (3H, s).

09.07.99

Příklad 87



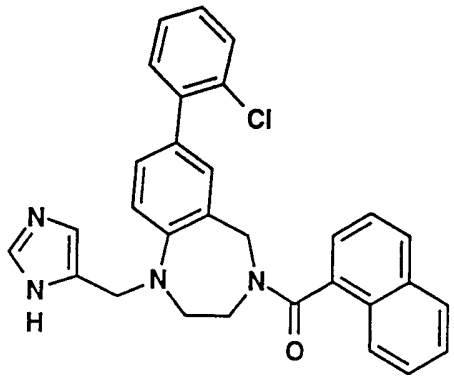
Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(1-naftalenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako pevná bílá látka z D,L-1-naftylalaninu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 80.

MS $(M+H)^+$ 475.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) d 8,53 (1H, s), 7,87 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,55-7,23 (8H, m), 6,74 (1H, m), 4,57-4,43 (2H, m), 4,15 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,48 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,06 (2H, m), 2,01 (3H, s).

Příklad 88



Dihydrochlorid 7-(2-chlorfenyl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. Kyselina 2-chlorbenzenboritá

Boran - tetrahydrofuran (100 ml, 100 mmol) byl pomalu přidán do směsi 2-bromchlorbenzenu (5,4 ml, 46 mmol) a hořčík (páska, 1,12 g, 46 mmol). Láhev byla umístěna do vodní lázně a přes noc míchána ultrazvukem. Poté byla pomalu přidána voda (30 ml) pro odstranění přebytku boranu. Vodný roztok byl 2 hodiny vařen pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl neutralizován pomocí vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok byl extrahován etherem (2 x 50 ml), vysušen (síranem sodným) a odpařen za zisku sloučeniny A (6,24 g, 86 %).

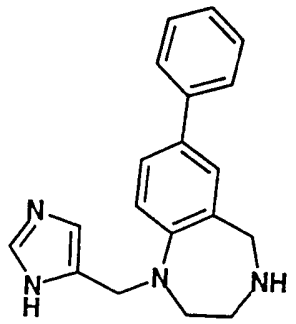
B. Dihydrochlorid 7-(2-chlorfenyl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako pevná šedá látka v 55% výtěžku ze sloučeniny A a sloučeniny A příkladu 37, jak je popsáno pro příklad 60.

MS $(M+H)^+$ 493.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) d 2,95 (široký m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (široký s 1H), 4,20 (široký s, 1H), 4,40 (široký d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,15-8,10 (m, 13H), 8,85 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 89



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-diazepinu

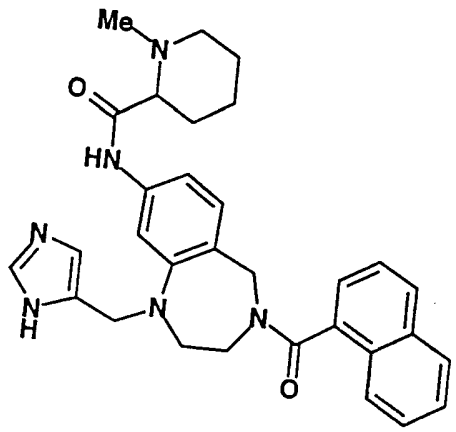
Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(1,1-dimethyloxy)-karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného ze sloučeniny B příkladu 12 jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 4, 0,20 g) a 4-formylimidazolu (0,52 g, 5,6 mmol) v dichlormethanu (10 ml) a kyselině octové (2 ml) byl 40 minut míchán. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid 0,9 g, 6 mmol) a míchání pokračovalo další 4 hodiny. Poté byly přidány hydrogenuhličitan sodný (nasycený roztok, 5 ml) a hydroxid amonný (konc., 5 ml) a směs byla míchána po další 3 hodiny. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty 1N hydroxidem sodným (2 x 10 ml) a koncentrovaným hydroxidem amonným (10 ml), vysušeny (síranem sodným) a odpařeny. Zbylá pevná látka byla přes noc míchána v methanolu (5 ml) a roztoku chlorovodíku v dioxanu (4M, 10 ml). Rozpouštědlo bylo

odpařeno a odparek byl rozetřen s trichlormethanem za zisku pevné látky (0,35 g), která byla čištěna preparativní HPLC (gradient methanol/voda s 0,1% kyselinou trifluoroctovou) a převeden na hydrochlorid lyofilizací z 1M kyseliny chlorovodíkové (5 ml) za zisku sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 89 (0,12 g, 57 %) jako špinavě bílé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 305.

^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,26 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,2-7,8 (m, 10H), 8,95 (s, 1H).

Příklad 90



Trihydrochlorid 1-methyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-2-piperidinkarboxamidu

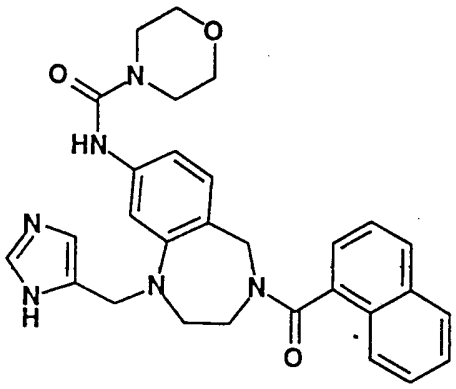
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako světle žlutá pevná látka z příkladu 26 a kyseliny N-methyl-pipekolové jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 62.

MS $(M+H)^+$ 523.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 8,9 (d, 1H, J = 22 Hz), 8,08-7,88 (m, 2,5H), 7,7-7,2 (m, 6H), 6,8 (d, 0,5H), 5,9 (m, 0,5H), 5,0 (m, 1,5H), 4,6 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,3-4,1 (m, 1H), 4,05-3,9 (m, 1H), 3,6-2,7 (m, 8H), 2,3 (t, 1H), 2,05-1,56 (m, 3H), 1,5-0,8 (m, 3H).

06.07.99

Příklad 91



Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-4-morfolinkarboxamidu

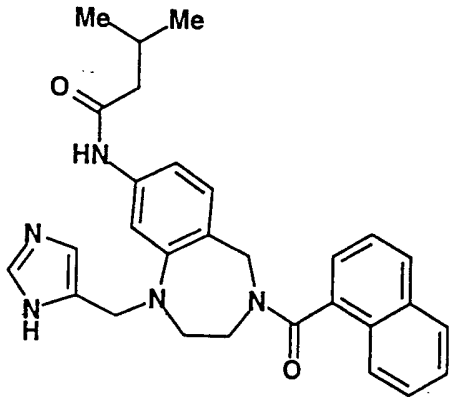
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako světle žlutá pevná látka ze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 a morfolin N-karbonylchloridu jak je popsáno pro příklad 27.

MS $(M+H)^+$ 511.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 8,88 (q, 1H), 8,1-7,88 (m, 2,5H), 7,7-7,3 (m, 6,5H), 7,2 (t, 0,5H), 6,9 (d, 0,5H), 6,5 (d, 0,5H), 5,85 (d, 0,5H), 5,08-4,9 (m, 2H), 4,6-4,15 (m, 4H), 3,7-3,65 (m, 3H), 3,6-3,4 (m, 4H), 3,4-3,28 (m, 2H), 3,15-2,8 (m, 1H).

06.07.99

Příklad 92



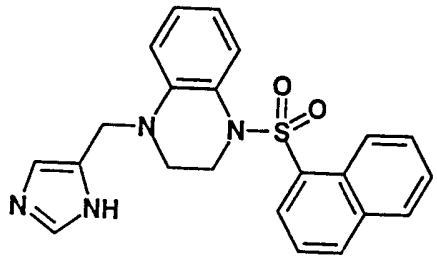
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-3-methylbutanamid

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako světle žlutá pevná látka v 67% výtěžku ze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 a isobutyryl-chloridu jak je popsáno pro příklad 27, kromě toho, že reakční směs byla odpařena poté co již nebyla nalezena výchozí látka, odparek byl 30 minut zpracováván s methanolem a 1N hydroxidem sodným a následně po zpracování byl produkt zpracován s roztokem chlorovodíku v etheru.

MS $(M+H)^+$ 482.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) d 8,88 (q, 1H, J = 21 Hz), 8,08-7,9 (m, 2,5H), 7,7-7,19 (m, 6,5H), 6,81 (d, 0,5H), 5,9 (d, 0,5H), 4,9 (m, 1H), 4,6-3,9 (m, 4H), 3,6-3,08 (m, 2H), 3,0-2,76 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,05-1,5 (m, 3H), 1,45-0,8 (m, 3H).

Příklad 93



Dihydrochlorid 1,2,3,4-Tetrahydro-4-[(1H-4-imidazolyl)-methyl]-1-(1-naftalenylsulfonyl)chinoxalinu

A. 1,2,3,4,-Tetrahydro-1-(1-naftalenylsulfonyl)chinoxalin

Do roztoku sloučeniny A příkladu 3 (270 mg, 2 mmol) v dichlormethanu (8 ml) byl při teplotě místnosti pod atmosférou argonu přidán triethylamin (0,42 ml, 3 mmol) a naftalensulfonylchlorid (500 mg, 2,2 mmol). Po 18 hodinách byla směs postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného (10 ml každý), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Do zbývající žluté pevné látky byl přidán dichlormethan (1,0 ml) a sloučenina A byla krystalizována. Roztok byl čištěn na sloupcové chromatografii vymýváním 30% ethylacetatem v hexanech za zisku další sloučeniny A, celkový výtěžek 560 mg, 87%.

MS $(M+H)^+$ 325.

B. Dihydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-4-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-1-(1-naftalenylsulfonyl)chinoxalinu

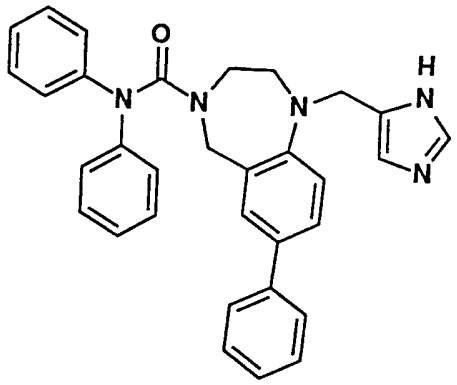
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 93 byla připravena jako bledě žlutá pevná látka ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Čištění rychlou chromatografií na sloupci silikagelu s vymýváním 9:1 trichlormethan:methanol poskytlo pevnou látku, která byla převedena

na hydrochlorid zpracováním s 1M roztokem chlorovodíku v etheru (95 mg, 80 %).

MS $(M+H)^+$ 405.

^{1}H-NMR (volná báze)($CDCl_3$) d 8,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,49 (2H, t, J = 8 Hz), 7,39 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,26 (1H, s), 7,02 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,0 (1H, s), 4,0 (2H, s), 3,83 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,85-3,83 (2h, t, J = 5,3 Hz).

Příklad 94



Dihydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-N,N,7-trifenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako slabě růžový prach z N,N-difenylkarbamoylchloridu jak je popsáno pro příklad 35, teplota tání >200 °C.

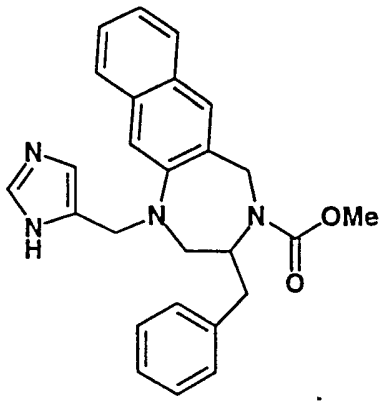
MS $(M+H)^+$ 500.

Analýza počítána pro $C_{32}H_{29}N_5O \cdot 0,4\ H_2O \cdot 1,0$ HCl.

Vypočítáno: C, 70,75; H, 5,71; N, 12,89; Cl, 6,53.

Nalezeno: C, 70,89; H, 5,53; N, 12,77; Cl, 6,65.

Příklad 95



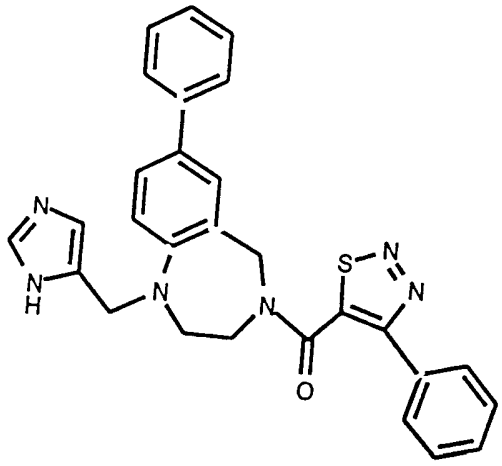
Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepin-4-karboxylové

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 95 byla připravena jako špinavě bílá pevná látka z methylchlorformiátu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 83.

MS $(M+H)^+$ 427.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) d 8,72 (1H, m), 7,7-7,1 (12H, m), 5,01 (1H, m), 4,43 (1H, s), 4,41 (1H, s), 3,62 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,6 (3H, s).

Příklad 96



Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[(4-fenyl-1,2,3-thia-5-diazolyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 96 byla připravena jako bílý lyofilizát v 50% výtěžku ze 4-fenyl-5-karboxy-1,2,3-thiadiazolu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 34, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou).

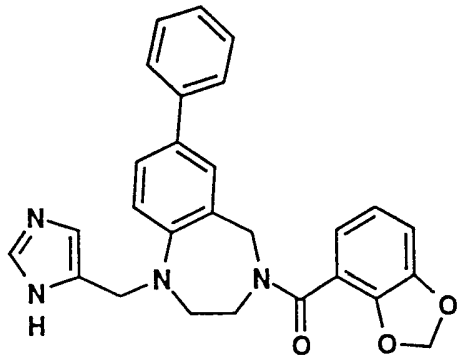
MS $(M+H)^+$ 493.

Analýza počítána pro $C_{28}H_{24}N_6OS \cdot 0,11\ H_2O \cdot 1,6$ TFA.

Vypočítáno: C, 55,35; H, 3,84; N, 12,41.

Nalezeno: C, 55,28; H, 3,71; N, 12,37.

Příklad 97



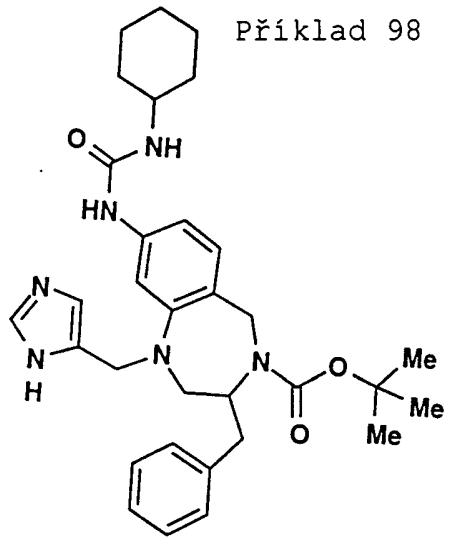
Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[(4-fenyl-1,2,3-thia-5-diazolyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 97 byla připravena jako bílý lyofilizát v 6% výtěžku z kyseliny 2,3-methylendioxybenzoové jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 34, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1% kyselinou trifluoroctovou).

MS $(M+H)^+$ 493.

^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,11 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,87 (široký m, 2H), 4,61-4,64 (m, 2H), 5,81, 6,06 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,68-7,69 (m, 12H), 8,42 (m, 1H), 8,89 (m, 1H).

Příklad 98



1,1-Dimethylethylester kyseliny 8-{[(cyklohexylamino)karbonyl]amino}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-8-nitro-1H-1,4-benzo-2,5-diazepindion

Sloučenina A byla připravena z anhydridu kyseliny 7-nitroisatové a fenylalaninu, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 1, kromě toho že po 1 denním varu pod zpětným chladičem byla směs odpařena. Byl přidán dimethylacetamid a směs byla 4 hodiny zahřívána na 150 °C, odpařena a byla přidána voda. Získaná olivově zelená pevná látka byla filtrována a sušena vzduchem za zisku sloučeniny A v 80% výtěžku. MS $(M+H)^+$ 312.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-8-1H--1,4-benzodiazepin

Boran v tetrahydrofuranu (1M, 86 ml) byl přidán do sloučeniny A (7,5 g, 24,01 mmol) a směs byla 2 dny vařena

pod zpětným chladičem, ochlazena na teplotu místnosti, okyselena 3N kyselinou chlorovodíkovou a 30 minut zahřívána párou. Pevná látka byla filtrována a vysušena za zisku sloučeniny B (3,75 g, 95 %) ve formě olivově zelené pevné látky. MS $(M+H)^+$ 254. Filtrát byl upraven na zásaditý 5N hydroxidem sodným (pH 8-9) a extrahován trichlormethanem, vysušen síranem hořečnatým, filtrován a odpařen za zisku 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinu (1,1 g, 21 %).

C. 1,1-Dimethylethylester kyseliny 8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Anhydrid Boc (1,5 g, 7,0 mmol) byl pod atmosférou argonu přidán do roztoku sloučeniny B (2,0 g, 7,0 mmol) a triethylaminu (0,71 g, 7 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml). Po 6 hodinách míchání byla směs extrahována trichlormethanem (3 x 70 ml). Spojené extrakty byly promyty vodou (2 x 50 ml) a roztokem chloridu sodného (1 x 50 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl rozetřen s hexanem /trichlormethanem za zisku sloučeniny C ve formě olivově zelené pevné látky (0,89 g, 34 %). MS $(M-H)^-$ 382.

D. 1,1-Dimethylethylester kyseliny ¨8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Sloučenina D byla připravena ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s mícháním po dobu 15 hodin. MS $(M+H)^+$ 464.

E. 1,1-Dimethylethylester kyseliny ¨8-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Do roztoku sloučeniny D (1,0 g, 2,15 mmol) v AcOH/voda (16 ml, 1:1) byl přidán 16% vodný roztok chloridu titanité-

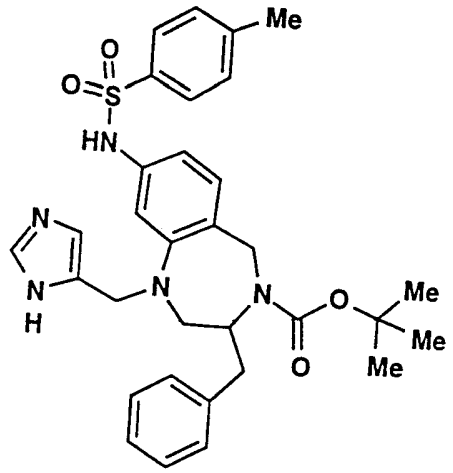
ho (2,66 g, v 15 ml vody). Po 15 minutách míchání bylo pH směsi upraveno na zásadité pomocí hydroxidu sodného, směs byla 30 minut míchána a extrahována 10% isopropanolem/dichlormethanem. Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována 10% isopropanolem/dichlormethanem a spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny E (0,70 g, 75 %). MS $(M+H)^+$ 434.

F. 1,1-Dimethylethylester kyseliny 8-{[(cyklohexylamino)-karbonyl]amino}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Sloučenina F byla připravena ze sloučeniny E podle postupu popsaného pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 27 a použitím cyklohexylisokyanátu. Reakční směs byla odpařena a odparek byl zpracován s 1N hydroxidem sodným a methanolem. Po 30 minutách míchání byla reakční směs rozředěna trichlormethanem a hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla dvakrát reextrahována trichlormethanem. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou, vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 98 jako světle žluté pevné látky. MS $[M+H]^+ = 559^+$.

MS $(M+H)^+$ 559.

Příklad 99

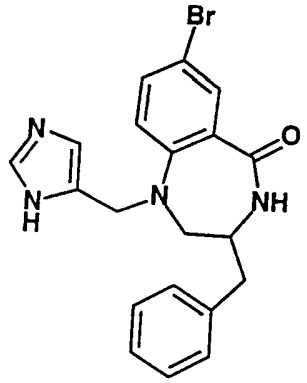


1,1-Dimethylethylester kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-8-{[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

p-Toluensulfonylchlorid (0,054 g, 0,34 mmol) byl pod atmosférou argonu při 0 °C přidán do roztoku 1,1-dimethylethylesteru kyseliny 8-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové (připravené jak je popsáno pro sloučeninu E příkladu 98, 0,125 g, 0,28 mmol) a triethylaminu (0,048 ml, 0,34 mmol) v dichlormethanu (1 ml). Po 16 hodinách míchání byla směs odpařena a zbytek byl zpracován s 1N hydroxidem sodným (0,6 ml) a methanolem (1 ml). Po 30 minutách míchání byla reakční směs rozředěna trichlormethanem (5 ml) a hydrogenuhličitanem sodným (3 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva reextrahována trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (1 x 5 ml), vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 99 (0,15 g, 89 %) ve formě světle žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 588.

Příklad 100



Dihydrochlorid 7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-5H-1,4-benzodi-5-azepinonu

A. 7-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodi-5-azepinonu

Do suspenze 0,5 g (1,45 mmol) sloučeniny A příkladu 75 v 5 ml tetrahydrofuranu byly při teplotě místnosti pod atmosférou argonu přidány 3 ml (3 mmol) 1M boranu v tetrahydrofuranu. Během přidávání byl získán čirý, jasně žlutý roztok. Míchání pokračovalo přes noc, po které byly přidány další dva ml (2 mmol) 1M boranu v tetrahydrofuranu a míchání pokračovalo dalších 8 hodin. Po hydrolýze přebytku boranu provedené přikapáním methanolu byla reakce odpařena do sucha, odparek byl rozředěn 0,5 ml methanolu a 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok byl 2 hodiny zahříván pod zpětným chladičem k varu, ochlazen na teplotu místnosti a odpařen do sucha. Odparek byl ještě třikrát odpařen z methanolu, rozpuštěn v ethylacetatu a roztok byl promyt vodným roztokem chloridu sodného, vysušen a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku viskózního žlutého oleje. Rychlá chromatografie na silikagelu s 50% ethylacetatem-hexanem poskytla 205 mg (0,62 mmol, 43 %) sloučeniny A jako pevné bílé látky.

B. Dihydrochlorid 7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-3-(fenylmethyl)-5H-1,4-benzodi-5-azepinonu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 100 byla připravena jako téměř bílá pevná látka v 60% výtěžku ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1 % kyselinou trifluoroctovou) a převedením na hydrochlorid zpracováním s methanolickým roztokem chlorovodíku.

MS $(M+H)^+$ 411.

Analýza počítána pro $C_{20}H_{19}N_4OBr \cdot 0,5\ C_2H_{10}O \cdot\ 1,5\ HCl$.

Vypočítáno: C, 52,53; H, 5,11; N, 11,14.

Nalezeno: C, 52,82; H, 4,71; N, 11,52.

Příklady 101 až 201

Kuplování každé karboxylové kyseliny na sloučeninu B příkladu 33 bylo provedeno s užitím standardního kuplování zprostředkovaného HOAt/DIC. Tento způsob byl automatizován s využitím zařízení Hamilton 2200 Liquid Handler. Automatická pracovní stanice Zymark Benchmate® byla použita pro provedení vážení testovacích trubiček a pro čištění výsledných amidových produktů. Řídící program pro pracovní stanici Zymark Benchmate® a psaní procedur Bechmatt byly provozovány na IBM PC. Standardní protokol pro přípravu amidů je objasněn následujícími příklady:

Trubička 16 x 100 mm byla naplněna vhodnou karboxylovou kyselinou (0,10 mmol, 1,0 ekviv.) a s touto trubičkou byly pomocí zařízení Liquid Handler provedeny následující kroky:

1) Přidáno 0,5 ml 0,2M roztoku 1-hydroxy--7-aza-benztriazolu (HOAt) v dimethylformamidu

2) Přidáno 0,5 ml sloučeniny B příkladu 33 (0,2M, 0,10 mmol, 1,0 ekviv.) v dimethylformamidu

3) Přidán 1,0 ml methylenchloridového roztoku diisopropylkarbodiimidu (0,016 ml, 0,10 mmol, 1,0 ekviv.)

4) Smíchání obsahu trubičky víření rychlostí 3 po dobu 30 s. Po 24 hodinách byla směs odpařena na zařízení Savant Speed Vac (přibližně 2 mm rtuťového sloupce po dobu 72 hodiny). Zbytek byl čištěn iontově-výměnnou chromatografií na patroně pro extrakci na pevné fázi zprostředkované automatizovanou pracovní stanicí Benchmate® s užitím následujícího protokolu:

1) Do reakční směsi přidáno 5,0 ml směsi methanolu a methylenchloridu (1:1)

2) promíchání obsahu trubičky víření rychlostí 3 po dobu 60 s

3) Úprava Varian kolony pro extrakci na pevné fázi (1,5 g, SCX kationová výměna) 10 ml směsi methanol/methylenchlorid při 0,15 ml/s

4) Vnesení reakčního obsahu na kolonu průtokem 0,02 ml/s

5) Promytí kolony 2 x 7,5 ml směsi methanol/methylenchlorid (1:1) průtokem 0,1 ml/s

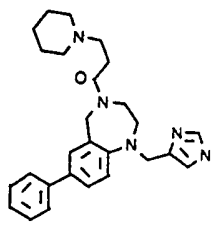
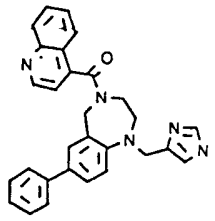
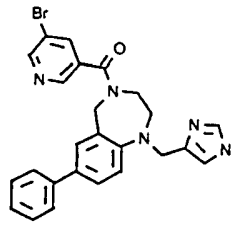
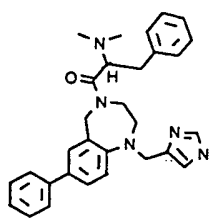
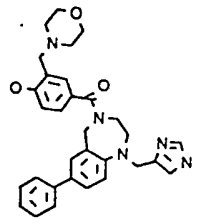
6) Promytí kolony 1 x 7,5 ml methanolu při průtoku 0,1 ml/s

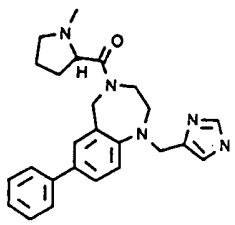
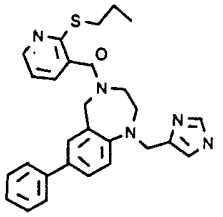
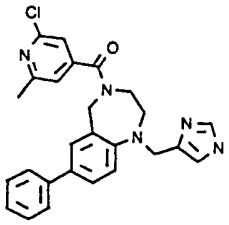
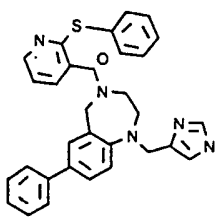
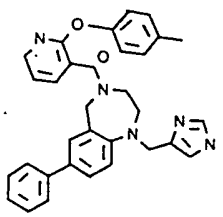
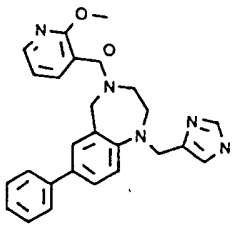
7) promytí kolony 0,01M amoniakem v methanolu

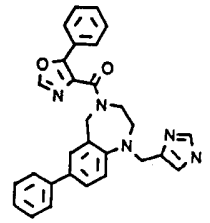
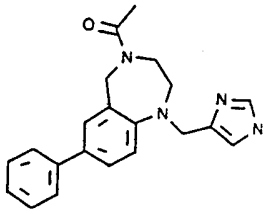
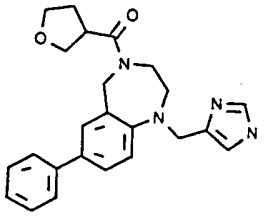
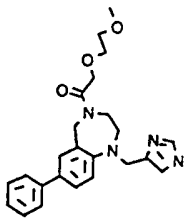
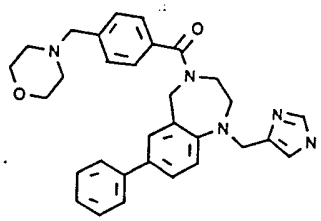
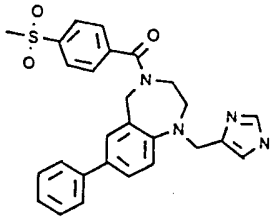
8) Vymytí kolony 7,5 ml 1M amoniaku v methanolu a zachycení do zvážené sběrné trubičky průtokem 0,05 ml/s.

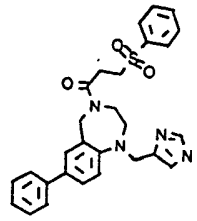
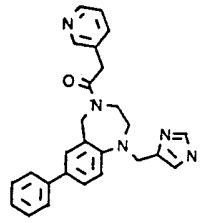
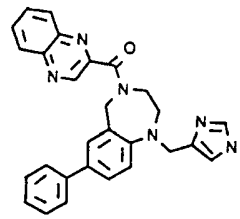
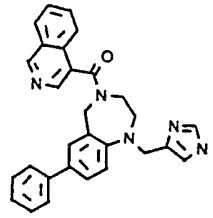
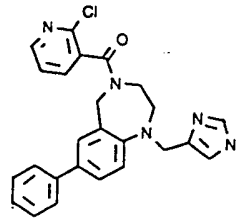
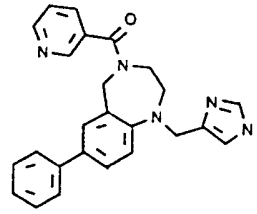
Všechny přídavky roztoků/rozpouštědel byly následovány 1,0 ml vzduchu a 5s pozdržením tlaku po vnesení reakčního obsahu na kolonu pro iontovou výměnu. Roztok produktu odpařen na zařízení Savant Speed Vac (přibližně 2 mm rtuťového sloupce po dobu 20 hodin) za zisku cílové sloučeniny.

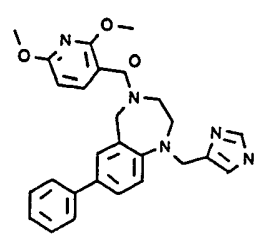
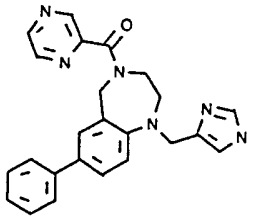
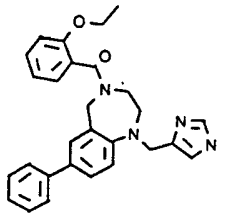
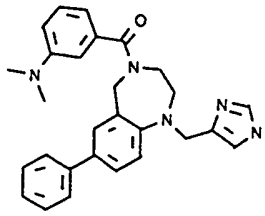
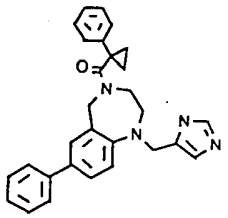
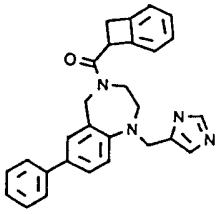
Syntézy vyžadující další čištění byly podrobeny preparativní HPLC (YMC SODS 50 x 100 mm, 30 ml/min, 10 minut gradientu 10 až 90% vodného methanolu s 0,12% kyselinou trifluoroctovou, sledováno při 220 nm). Vhodné frakce byly spojeny a odpařeny za vakua. Zbytky byly rozpuštěny v methanolu (5 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové a odpařeny na zařízení Savant Speed Vac (přibližně 2 mm rtuťového sloupce po dobu 20 hodin) za zisku cílové sloučeniny. Cílové sloučeniny byly charakterizovány analytickou HPLC a hmotnostní spektrometrií.

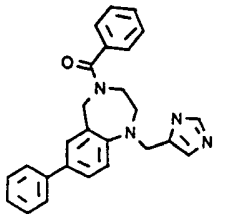
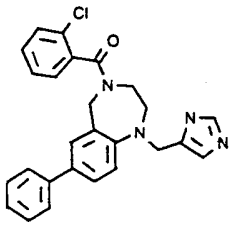
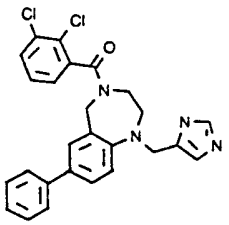
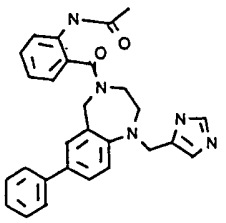
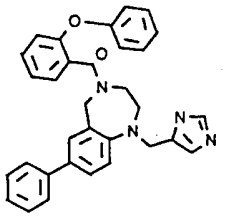
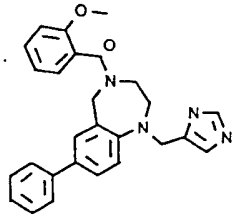
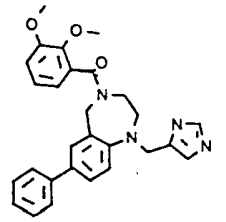
Příklad	struktury		Hmotnostní spektrum
101		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-[1-oxo-3-(1-piperidinyl)propyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 444 (M+H)
102		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(4-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+H)
103		Trihydrochlorid 4-[(5-brom-3-pyridinyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 489 (M+H)
104		Trihydrochlorid (S)-4-[2-(dimethylamino)-1-oxo-3-fenylpropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 480 (M+H)
105		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-[4-hydroxy-3-(4-morfolinylmethyl)-benzoyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 524 (M+H)

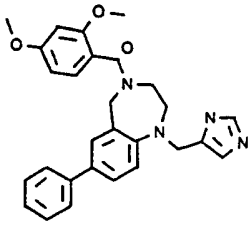
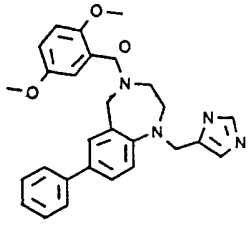
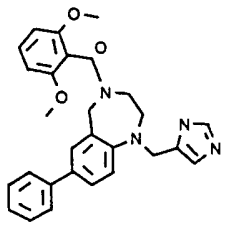
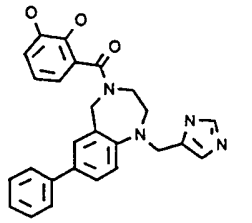
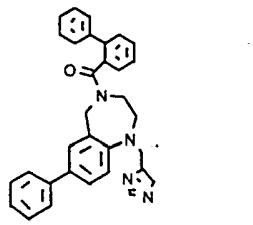
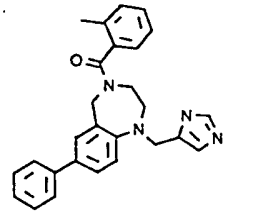
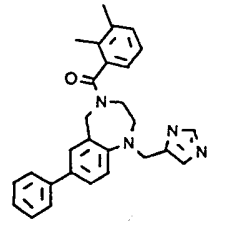
106		Trihydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methyl-2-pyrrolidinyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 416 (M+H)
107		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-{[2-(propylthio)-3-pyridinyl]-karbo-nyl}-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 484 (M+H)
108		Trihydrochlorid 4-[(2-chlor-6-methyl-4-pyridinyl) karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 458 (M+H)
109		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-{[2-(fenylthio)-3-pyridinyl]-karbonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 518 (M+H)
110		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-methylfenoxy)-3-pyridinyl]-karbonyl}-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 516 (M+H)
111		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-{[2-(propylthio)-3-pyridinyl]-karbonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 440 (M+H)

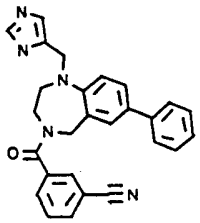
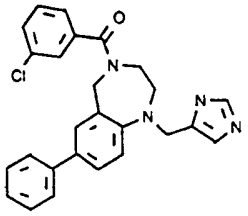
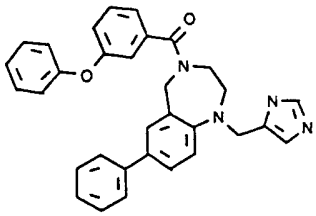
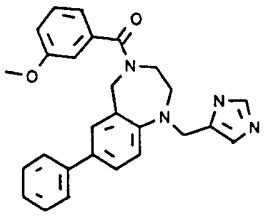
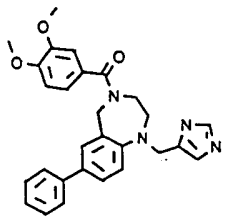
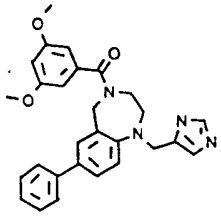
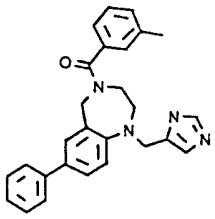
112		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[(5-fenyl-4-oxazolyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 476 (M+H)
113		Dihydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 347 (M+H)
114		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[(tetrahydro-3-furanyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 403 (M+H)
115		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-methoxyethoxy)acetyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 421 (M+H)
116		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[4-(4-morfolinylmethyl)benzoyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 508 (M+H)
117		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 487 (M+H)

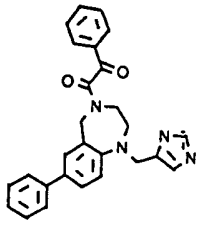
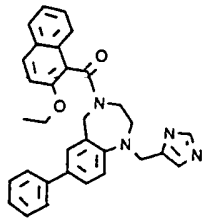
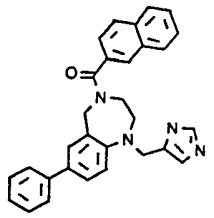
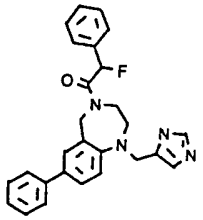
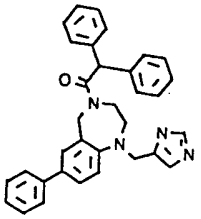
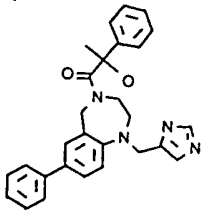
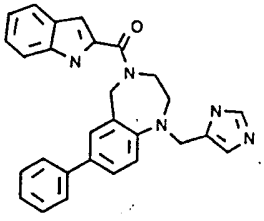
118		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-4-[1-oxo-(3-fenylsulfonyl)propyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 501 (M+H)
119		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl) -7-fenyl-4-(3-pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 424 (M+H)
120		Tetrahydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-7-fenyl-4-(2-chinoxalinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 461 (M+H)
121		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-4-(4-iso-chinolinylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+H)
122		Trihydrochlorid 4-[(2-chlor-3-pyridinyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 444 (M+H)
123		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-7-fenyl-4-(3-pyridinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 410 (M+H)

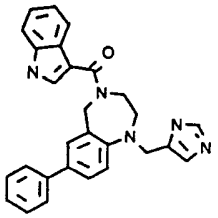
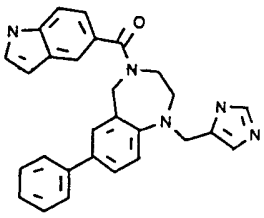
124		Trihydrochlorid 4-[(2,6-dimethoxy-3-pyridinyl)-karbonyl]-2,3,4,5-tetra-hydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 470 (M+H)
125		Tetrahydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-7-fenyl-4-(2-pyrazinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 411 (M+H)
126		Dihydrochlorid 4-(2-ethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 453 (M+H)
127		Trihydrochlorid 4-[3-(dimethylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 449 (M+H)
128		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imid-azolylmethyl)-7-fenyl-4-[(1-fenylcyklopropyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 449 (M+H)
129		Dihydrochlorid 4-[(bicyklo-(4.2.0)-okta-1,3,5-7-trienyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetra-hydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 435 (M+H)

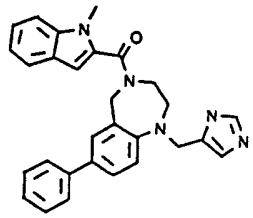
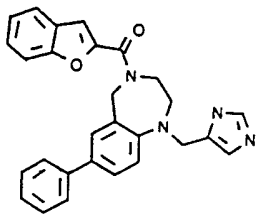
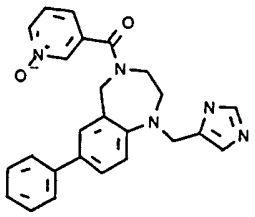
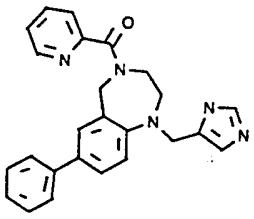
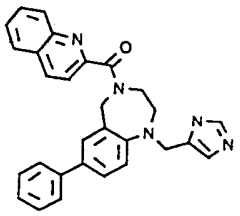
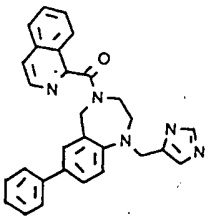
130		Dihydrochlorid 4-benzoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 409 (M+H)
131		Dihydrochlorid 4-(2-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 443 (M+H)
132		Dihydrochlorid 4-(2,3-dichlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 478 (M+H)
133		Dihydrochlorid N-{2-[[-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodi-4-azepinyl]-karbonyl]fenyl}acetamidu4	m/z 466 (M+H)
134		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-fenoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 439 (M+H)
135		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-methoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 439 (M+H)
136		Dihydrochlorid 4-(2,3-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 469 (M+H)

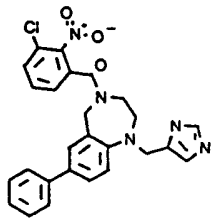
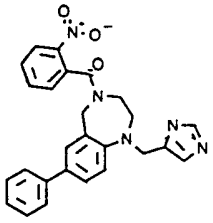
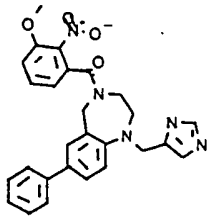
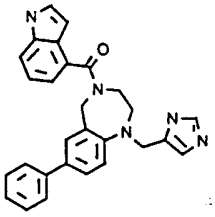
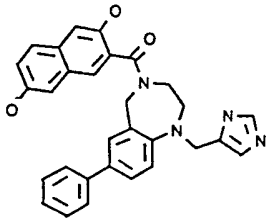
137		Dihydrochlorid 4-(2,4-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 469 (M+H)
138		Dihydrochlorid 4-(2,5-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 469 (M+H)
139		Dihydrochlorid 4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 469 (M+H)
140		Dihydrochlorid 4-(2,3-dihydroxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 439 (M-H)
141		Dihydrochlorid 4-[(1,1'-bifenyl)-2-ylkarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 485 (M+H)
142		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-methylbenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 423 (M+H)
143		Dihydrochlorid 4-(2,3-dimethylbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 437 (M+H)
144		Dihydrochlorid 4-(3-kyanobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-	m/z 434

		1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	(M+H)
145		Dihydrochlorid 4-(3-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 443 (M+H)
146		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-fenoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 501 (M+H)
147		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-methoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 439 (M+H)
148		Dihydrochlorid 4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 469 (M+H)
149		Dihydrochlorid 4-(3,5-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 469 (M+H)
150		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-methylbenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 423 (M+H)
			

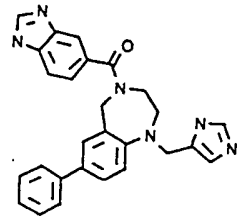
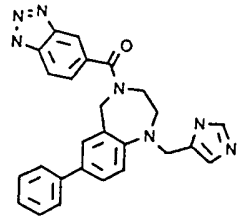
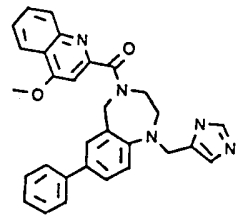
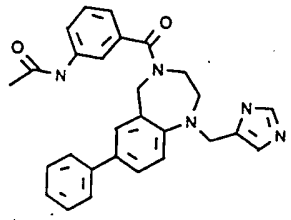
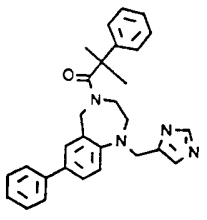
151		Dihydrochlorid 4-(1,2-dioxo-2-fenylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 437 (M+H)
152		Dihydrochlorid 4-[(2-ethoxy-1-naftalenyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 503 (M+H)
153		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)4-(2-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 459 (M+H)
154		Dihydrochlorid 4-(fluorfenacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 441 (M+H)
155		Dihydrochlorid 4-(difenylacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 499 (M+H)
156		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(2-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 453 (M+H)
157		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1H-2-indolylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 448 (M+H)

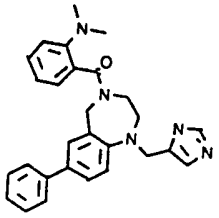
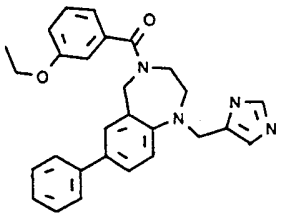
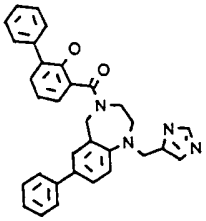
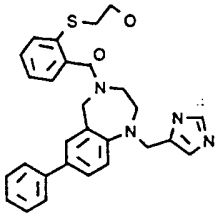
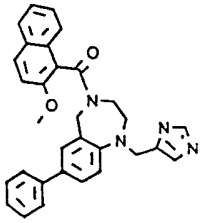
158		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-(1H-3-indolyl-karbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 448 (M+H)
159		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-(1H-5-indolyl-karbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 448 (M+H)

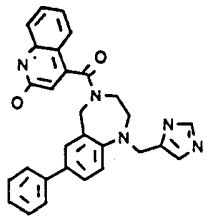
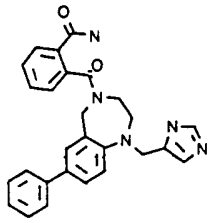
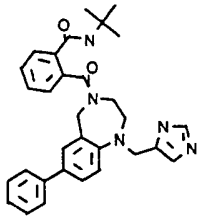
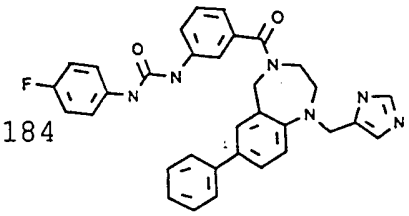
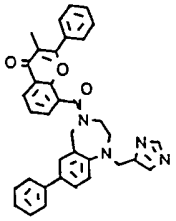
160		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methyl-1H-2-indolylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 462 (M+H)
161		Dihydrochlorid 4-(2-benzofuranylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 449 (M+H)
162		N-Oxid dihydrochloridu 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(3-pyridinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 426 (M+H)
163		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(2-pyridinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 410 (M+H)
164		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(2-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+H)
165		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(1-isochinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+H)

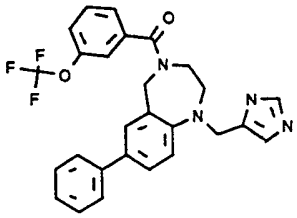
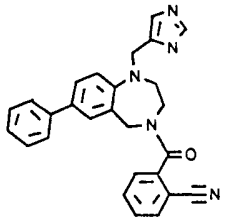
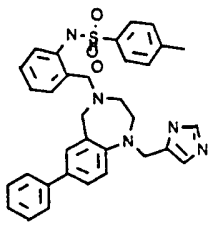
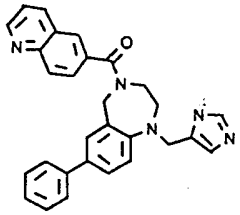
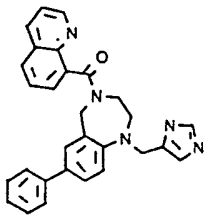
166		Dihydrochlorid 4-(3-chlor-nitrobenzoyl)-2,3,4,5-tetra-hydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 488 (M+H)
167		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-(2-nitrobenzo-yl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 454 (M+H)
168		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-(3-methoxy-2-nitrobenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 484 (M+H)
169		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-(1H-4-indolyl-karbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 448 (M+H)
170		Dihydrochlorid 4-[(2,6-dihydroxy-3-naftalenyl)-karbonyl]- 2,3,4,5-tetra-hydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 491 (M+H)

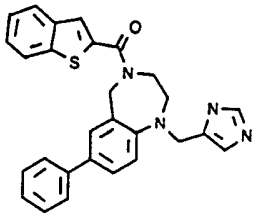
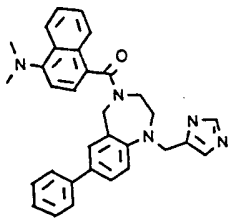
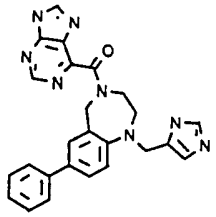
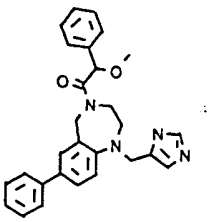
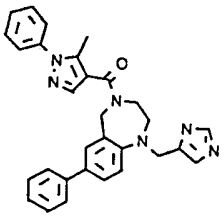
04.07.99

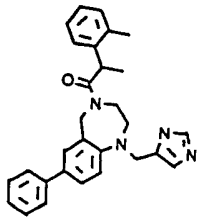
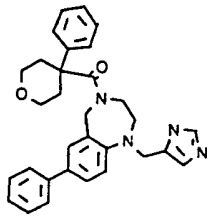
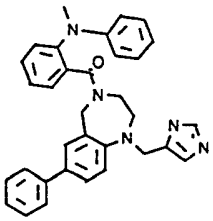
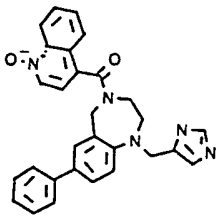
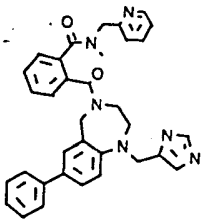
171		Trihydrochlorid 4-(1H-5-benzimidazolylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 449 (M+H)
172		Dihydrochlorid 4-(1H-5-benzotriazolylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 450 (M+H)
173		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-methoxy-2-chinolinyl)-karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 490 (M+H)
174		Dihydrochlorid N-{3-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-4-benzodiazepinyl]-karbonyl]fenyl}-acetamidu	m/z 466 (M+H)
175		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-methyl-1-oxo-2-fenylpropyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 451 (M+H)

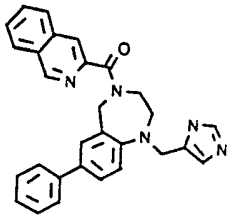
176		Trihydrochlorid 4-[2-(dimethylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 452 (M+H)
177		Dihydrochlorid 4-(3-ethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 453 (M+H)
178		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(2-hydroxy(1,1'-bisfenyl)-3-ylkarbonyl)-1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 501 (M+H)
179		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-{2-[(2-hydroxyethyl)thio]benzoyl}-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 485 (M+H)
180		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-methoxy-1-naftalenyl)-karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 489 (M+H)

181		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(2-hydroxy-4-chinolinyl)karbonyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 476 (M+H)
182		Dihydrochlorid {[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-4-benzodiazepinyl]karbonyl}-benzamidu	m/z 452 (M+H)
183		Dihydrochlorid N-(1,1-dimethyl)-2-{[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-4-benzodiazepinyl]karbonyl}-benzamidu	m/z 508 (M+H)
184		Dihydrochlorid N-(4-fluorfenyl)-N'-{3-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-4-benzodiazepinyl]karbonyl]fenyl}močoviny	m/z 561 (M+H)
185		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(3-methyl-4-oxo-2-fenyl-4H-8-benzopyranyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 567 (M+H)

186		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[3-(trifluormethoxy)benzoyl]-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 493 (M+H)
187		Dihydrochlorid 4-(2-kyanobenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-4-benzodiazepinu	m/z 434 (M+H)
188		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{2-[[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]-benzoyl}-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 578 (M+H)
189		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl—4-(6-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+H)
190		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(8-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+H)

191		Dihydrochlorid 4-(benzo(b)-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 465 (M+H)
192		Trihydrochlorid 4-{[4-(dimethylamino)-1-naftalenyl]karbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 502 (M+H)
193		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(1H-6-purinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 449 (M+H)
194		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methoxyfenacetyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 453 (M+H)
195		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(5-methyl-1-fenyl-1H-4-pyrazolyl)-karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 489 (M+H)

196		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-[2-(2-methyl-fenyl)-1-oxopropyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 451 (M+H)
197		Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-7-fenyl-4-[(tetrahydro-4-fenyl-2H-4-pyranyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 493 (M+H)
198		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-[2-(methylfenyl-amino)benzoyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 531 (M+18)
199		N-Oxid dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-7-fenyl-4-(4-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 476 (M+H)
200		Trihydrochlorid N-methyl-(2-pyridinylmethyl)-2-{[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-4-benzodiazepinyl]-karbonyl}-benzamidu	m/z 557 (M+H)

201		Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-isochinolinylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 460 (M+18)

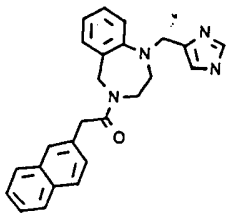
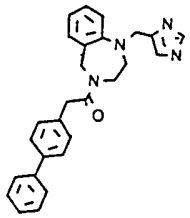
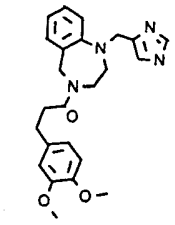
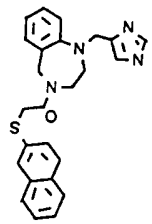
Příklady 202 až 219

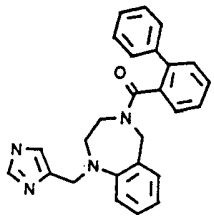
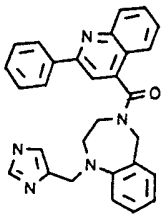
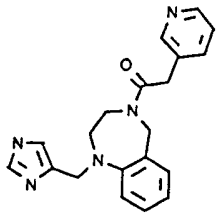
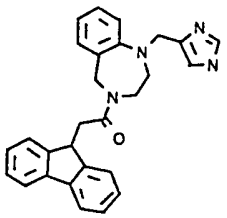
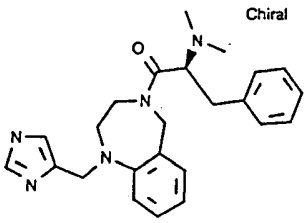
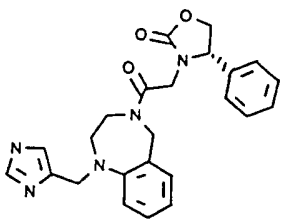
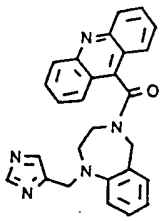
Do směsi sloučeniny A z příkladu 4 (3,83 g, 15,4 mmol) a 4-imidazolkarboxaldehydu (2,22 g, 23,1 mmol) v 120 ml dichlormethanu a 3 ml AcOH byl při teplotě místnosti přidán natriumtriacetoxyborhydrid (4,89 g, 23,1 mmol). Směs byla 1,5 hodiny míchána, rozředěna 200 ml dichlormethanu a promyta 5% hydrogenuhličitanem sodným. Organická fáze byla vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena ve vakuu. Rychlá chromatografie zbytku na oxidu křemičitém (vymývání 5% methylalkoholu/dichlormethanu a stopami hydroxidu amonného) poskytlo 2,1 g (40 %) 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin. Dalších 0,42 g (8 %) produktu bylo získáno mícháním 1,5 g látky s vysokým retenčním faktorem v 1:1:1 tetrahydrofuran/methanol/hydroxid amonný, následovaném extrakcí ethylacetatem a rychlou chromatografií.

Hydroxymethylová pryskyřice (3,5 g, 6,58 mmol, 1,88 mmol/g) byla 45 minut ponechána při teplotě místnosti nabobtnat s 50 ml 1,2-dichlormethanu ve 125ml třepací láhvi. Do této pryskyřice byl přidán paraformaldehyd (0,15 g, 5,0 mmol). Směsí byl 15 minut probubláván plynný chlorovodík. Poté byl do reakční směsi přidán další paraformaldehyd (0,15 g, 5,0 mmol). Směsí byl 4 hodiny probubláván plynný chlorovodík. 1,2-Dichlorethan byl odstraněn a pryskyřice byla přelita 1,2-dichlormethanem (4 x 20 ml).

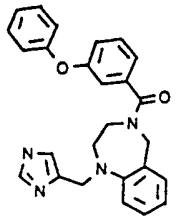
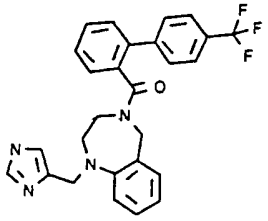
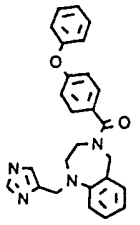
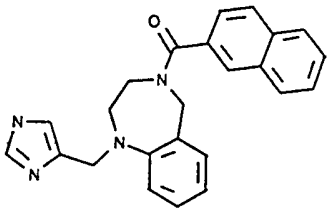
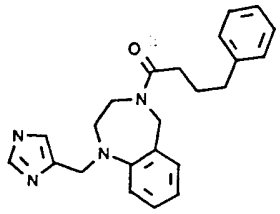
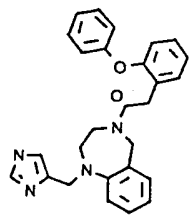
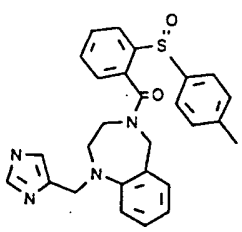
Pryskyřice byla suspendována v 20 ml 1,2-dichlormethanu a poté zpracována s roztokem 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2,23 g, 6,78 mmol) ve 25 ml 1,2-dichlormethanu a 6 ml DIEA. Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 12 hodin. Dále byl přidán methanol (2,0 ml) a směs byla třepána po další 1,5 hodiny. Rozpouštědlo bylo odstraněno a pryskyřice byla postupně

přelita 1,2-dichlormethanem (2 x 20 ml), dimethylformamidem (2 x 20 ml) a methanolem (2 x 20 ml). Látka byla vysušena ve vakuu za zisku 4,58 g (67 %) pryskyřice obsahující 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin navázaný přes imidazol. (% N = 4,39). Do 150 mg (0,135 mmol, 0,90 mmol/g) této pryskyřice v 5ml polypropylenové injekční nádobce bylo přidáno 1,5 ml 3% EtSiH v dichlormethanu a 0,5 ml kyseliny trifluoroctové. Trubička byla umístěna ve vakuové komoře (kapacita pro 24 injekčních nádobek) a celým zařízením bylo 3 hodiny třepáno v třepačce s kruhovým pohybem. Rozpouštědlo bylo odpařeno a pryskyřice byla postupně promyta 2 ml každého z následujících: dichlormethan, 25% triethylamin/dichlormethan, methanol, dimethylformamid a dichlormethan. Pryskyřice byla ponechána nabobtnat s 0,5 ml roztoku dimethylformamidu obsahujícího 1 M DIEA a 0,5 M HOBT. K této směsi bylo přidáno 50 mg karboxylové kyseliny, následované 1,5 ml roztoku dichlormethanu obsahujícího 0,2 M EDC. Směs byla 18 hodin třepána. Rozpouštědlo bylo odpařeno a pryskyřice byla postupně přelita 2 ml každé z následujících látek: dichlormethan, 25% triethylenamin/dichlormethan, methanol, dimethylformamid a dichlormethan. Kuplovací postup byl opakován. Produkty byly odděleny od pryskyřice pomocí 18 hodinového třepání za přítomnosti roztoku bromovodík/kyselina trifluoroctová/thioanisol (připraveného smícháním 45 ml kyseliny trifluoroctové, 1,25 ml thioanisolu a 5 ml 30% bromovodíku/HOAc). Rozpouštědlo bylo odpařeno a pryskyřice byla přelita methanolem (3 x 3 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a odparek byl čištěn pomocí HPLC (C18, 50 x 100 mm, 10% až 90% methanol s přísadou 0,1 % kyseliny trifluoroctové, gradient 10 minut, 20 ml/min.). Cílové sloučeniny byly charakterizovány pomocí analytické HPLC a hmotnostní spektrometrie.

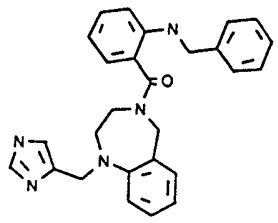
Příklad	struktury		Hmotnostní spektrum
202		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-naftalenylthio)acetyl]-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 429 (M+H)
203		Trifluoracetat 4-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 421 (M+H)
204		Trifluoracetat 4-[4-(1,1'-bifenyl)ylacetyl]- 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 423 (M+H)
205		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-naftalenylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 397 (M+H)

206		Trifluoracetat 4-[2-(1,1'-bifenyl)ylkarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 409 (M+H)
207		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-4-fenylchinolinyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu, (3:1)	m/z 460 (M+H)
208		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (3:1)	m/z 348 (M+H)
209		Trifluoracetat 4-(9H-9-fluorenylacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 435 (M+H)
210		Trifluoracetat (S)-4-[2-(dimethylamino)-1-oxo-3-fenylpropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (3:1)	m/z 404 (M+H)
211		Trifluoracetat (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-oxo-4-fenyl-3-oxazolidinyl)acetyl]-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 432 (M+H)
212		Trifluoracetat 4-(9-akridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (3:1)	m/z 434 (M+H)

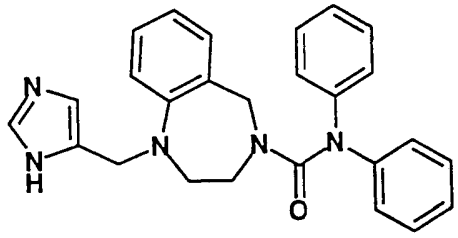
09.07.99

213		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-fenoxybenzoyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 425 (M+H)
214		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[4'-(trifluormethyl)-2-(1,1'-bifenyl)yl]karbonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 477 (M+H)
215		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-fenoxybenzoyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 425 (M+H)
216		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 383 (M+H)
217		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-oxo-4-fenylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 375 (M+H)
218		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-fenoxyfenyl)acetyl]-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 439 (M+H)
219		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{2-[(4-methylfenyl)sulfinyl]benzoyl}-1H-1,4-benzodiazepinu, (2:1)	m/z 471 (M+H)

09.07.99

220		Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{2-[(fenylmethyl)amino]benzoyl}-1H-1,4-benzodiazepinu, (3:1)	m/z 438 (M+H)

Příklad 221



Hydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako světle žlutá pevná látka z N,N-difenylkarbamoylchloridu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 9.

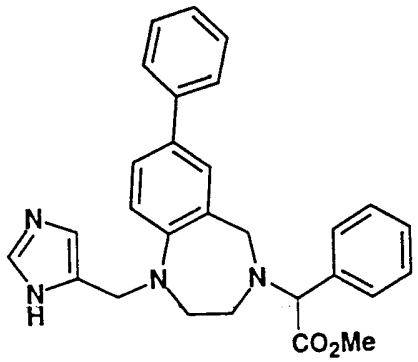
MS $(M+H)^+$ 424.

Analýza počítána pro $C_{26}H_{25}N_5O \cdot 2,2\ H_2O \cdot 2,2\ HCl$.

Vypočítáno: C, 57,47; H, 5,87; N, 12,89; Cl, 14,35.

Nalezeno: C, 57,25; H, 5,78; N, 13,25; Cl, 14,73.

Příklad 222



Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-a,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-octové

Do míchané suspenze sloučeniny B příkladu 12 (220 mg, 1,0 mmol) v methanolu za přítomnosti pevného uhličitanu draselného, byl při teplotě místnosti pod atmosférou argonu přidán methylbromfenylacetat (0,18 ml, 1,1 mmol). Směs byla 18 hodin míchána, rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl čištěn pomocí rychlé sloupcové chromatografie (3:2, hexany a ethylacetat) za zisku methylesteru kyseliny 1,2,3,5-tetrahydro-a,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-octové ve formě oleje (220 mg, 63 %). Tato látka ponechána reagovat způsobem popsaným pro sloučeninu D příkladu 1, za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 222 jako žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 453.

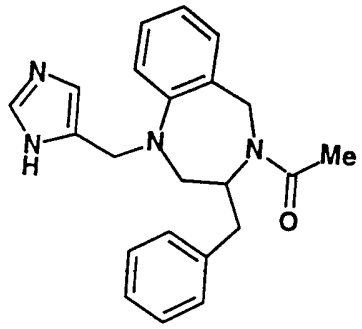
Analýza počítána pro $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 0,2\ H_2O \cdot 2,5\ HCl$.

Vypočítáno: C, 61,44; H, 5,69; N, 10,24; Cl, 16,19.

Nalezeno: C, 61,33; H, 5,88 N, 9,94; Cl, 16,00.

09.07.99

Příklad 223



Hydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 223 byla připravena jako žlutohnědá pevná látka z anhydridu kyseliny isatové a hydrochloridu methylesteru D,L-fenylalaninu-O jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 71, kromě toho, že byl použit acetylchlorid (0,25 ekviv.) namísto naftoylchloridu.

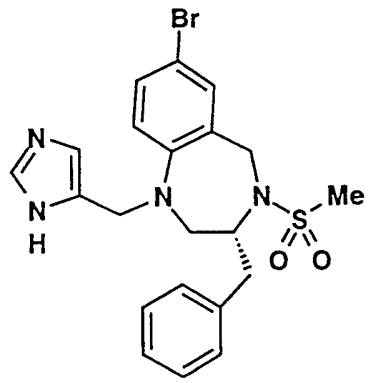
MS $(M+H)^+$ 453.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{24}N_4O \cdot 1,25\ H_2O \cdot\ 1,2\ HCl$.

Vypočítáno: C, 61,74; H, 6,26; N, 13,26; Cl, 9,49.

Nalezeno: C, 61,80; H, 6,62; N, 13,10; Cl, 9,12.

Příklad 224



Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-2,5-benzodiazepindion

Míchaný roztok anhydridu kyseliny bromisatové (150g, 0,62 mol) a hydrochlorid methylesteru D-fenylalaninu (127,3 g, 0,59mol) v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu (2 g) v pyridinu (1500 ml) byl 3 dny zahříván k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu. Pyridin byl odpařen ve vakuu a odparek byl rozpuštěn v methylenchloridu (3,0 l). Tento roztok byl promyt 10% roztokem chlorovodíku a vodným roztokem chloridu sodného. Organický roztok byl vysušen a odpařen ve vakuu na malý objem. Takto vzniklá pevná látka byla shromážděna a vysušena za zisku 152 g (71 %) sloučeniny A, teplota tání 242 až 243 °C.

B (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Míchaný roztok sloučeniny A (30 g, 87 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (870 ml) byl pod atmosférou argonu při teplotě místnosti zpracován s roztokem boran-tetrahydrofuranovým komplexem (440 ml 1M roztoku, 440 mmol). Roztok byl pomalu zahříván k varu a pod zpětným chladičem zahříván po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazena na 0 °C a byl přidán methanol (150 ml) pro rozložení přebytku borohydridu. Výsledný roztok byl odpařen ve vakuu, odparek byl rozpuštěn v methanolu (250 ml) a byl přidán 7N roztok chlorovodíku (50 ml). Tato směs byla 2 hodiny zahřívána na parní lázni. Vzniklá pevná látka byla shromážděna, znovu suspendována ve vodě (400 ml) a pH vodné suspenze bylo upraveno na pH 11 pomocí 5N roztoku hydroxidu sodného a extrahován ethylacetatem (2 x 300 ml). Tyto organické extrakty byly spojeny, vysušeny, odpařeny ve vakuu a zbytek

byl krystalizován z methanolu a vody (9:1) za zisku 25 g sloučeniny B ve formě pevné bílé látky (91 %), teplota tání 135 až 138 °C.

C (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchaného roztoku sloučeniny B (1,5 g, 4,73 mmol), pyridinu (3 ml) a DIEA (1,6 ml, 9,46 mmol) byl při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu přidán methansulfonylchlorid (0,55 ml, 7,11 mmol). Výsledná směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 0 °C a poté byl přidán 1N roztok hydroxidu sodného. Směs byla 2 hodiny míchána a organická vrstva byla oddělena, promyta 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 100 ml), vysušena a odpařena ve vakuu za zisku 1,7 g, sloučeniny C ve formě žluté pevné látky (91 %).

D Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku sloučeniny C (18 g, 45,6 mmol) v kyselině octové (50 ml) a dichlormethanu (200 ml) byl při teplotě místnosti přidán 4-formylimidazol (6,6 g, 68,5 mmol). Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 30 minut. Do výsledného roztoku byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (14,5 g, 68,5 mmol). Směs byla při teplotě místnosti 18 hodin míchána, zředěna ethylacetatem (4500 ml) ochlazena na 0 °C, a pH bylo upraveno na pH 9 koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného. Směs byla 2 hodiny míchána a rozdělena mezi ethylacetat a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena a promyta koncentrovaným roztokem chloridu amonného, vysušena síranem sodným a odpařena ve vakuu. Odparek byl krystalizován z methanolu za zisku pevné bílé látky (14 g, 65 %). Pevná látka byla rozpuštěna v ethylacetatu a byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru (60 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno

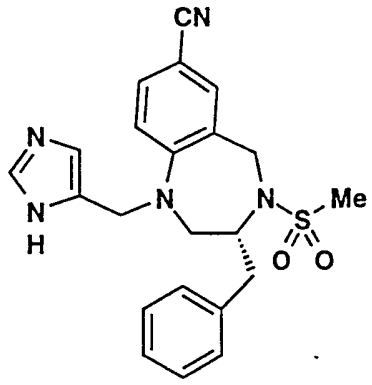
09.07.99

ve vakuu a pevná látka byla vysušena v sušárně za vakua za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 224 jako bílé pevné látky, teplota tání 180 až 185 °C.

MS $(M+H)^+$ 476.

[a]D20: +58 ° (c = 0,4, methanol).

Příklad 225



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu-7-karbonitril

Míchaný roztok sloučeniny C příkladu 224 (6,9 g, 17,5 mmol) a kyanidu měďného (4,0 g, 44,0 mmol) v N-methyl-pyrrolidinonu (90 ml) byl 5 hodin zahříván na teplotu 200 °C. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a vlita do 10% vodného roztoku ethylendiaminu (800 ml). Výsledná suspenze byla při teplotě místnosti 2 hodiny míchána a extrahována ethylacetatem (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty byly promyty 5% roztokem hydroxidu amonného (2v x 100 ml), vodným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (ethylacetat, hexany, 1:1) za zisku sloučeniny A ve formě pěny (4,5 g, 75 %).

B. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

K míchanému roztoku sloučeniny A (4,7 g, 13,8 mmol) v kyselině octové (30 ml) a dichlormethanu (120 ml) byl při teplotě místnosti přidán 4-formylimidazol (2,1 g, 22 mmol). Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 30 minut. K výslednému roztoku byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (4,4 g, 22 mmol). Směs byla při teplotě místnosti míchána 2 hodiny a ke směsi byl přidán 4-formylimidazol (1,3 g, 13,5 mmol), směs byla dále míchána po dobu 30 minut a poté byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (3,0 g, 14 mmol. Tento cyklus byl dvakrát opakován do úplného spotřebování výchozí látky. Zpracování a izolace produktu byly provedeny způsobem popsaným pro sloučeninu D příkladu 224 za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 225 jako bílé pevné látky (4,1 g, 65 %). Teplota tání 165 °C.

MS $(M+H)^+$ 422.

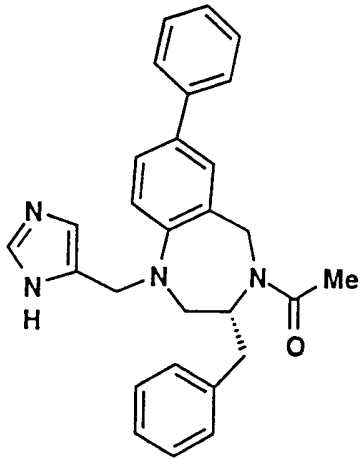
[a]D20: +218 ° (c = 0,23, methanol).

Analýza počítána pro $C_{22}H_{23}N_5O_2S \cdot 1,7\ H_2O \cdot 1,0\ HCl$.

Vypočítáno: C, 54,08; H, 5,65; N, 14,33; Cl, 7,26.

Nalezeno: C, 54,04; H, 5,38; N, 14,33; Cl, 7,27.

Příklad 226



Hydrochlorid (R)-4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. Kyselina 2-amino-5-fenylbenzoová

Kyselina 2-amino-5-brombenzoová (30,0 g, 139 mmol), kyselina benzenboritá (18,6 g, 153 mmol) a uhličitan draselný (48,0 g, 348 mmol) byly smíšeny v ve směsi vody (300 ml) a tetrahydrofuranu (300 ml). Směs byla hodinu intenzivně probublávána argonem do odplynění a poté byl během jedné hodiny přikapán roztok palladiumacetatu (2,52 g, 11,2 mmol) v odplyněném tetrahydrofuranu (50 ml). Směs byla 16 hodin při teplotě místnosti míchána probubláváním argonem. Směs byla odpařena, filtrována vrstvou celitu a lyofilizována pro odstranění vody. Lyofilizát byl rozetřen v 90 % dichlormethanu a 10 % methanolu (500 ml). Filtrát byl odpařen a rekrystalizován ze směsi ethylacetatu/hexanu za zisku sloučeniny A jako hnědé pevné látky (25 g, 84 %), MS $(M+H)^+$ 214.

B. 6-Fenyl-3,1-oxazin-2,4(1H)-dion

Do roztoku sloučeniny A (25,0 g, 0,117 mol) a trifosgenu (25,0 g, 0,084 mol) v acetonitrilu (250 ml) při 0 °C pod dusíkem byl během hodiny přikapán roztok triethylaminu (3,0 g, 4,1 ml, 0,029 mol) v acetonitrilu (50 ml). Směs byla 16 hodin míchána při teplotě místnosti a pevná látka byla odfiltrována.Filtrační koláč byl promyt dichlormethanem a vysušen ve vakuu za zisku sloučeniny B ve formě světle hnědé pevné látky (17,8 g, 63 %), MS $(M+H)^+$ 241.

C. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Sloučenina B (9,40 g, 0,0392 mol), D-Phe (6,5 g, 0,0392 mol) a pyridin·HCl (22,6 g, 0,196 mol) byly rozpuštěny v pyridinu (100 ml). Roztok byl 4 hodiny vařen pod zpětným chladičem, ochlazen a odpařen. Odparek byl rozdělen

mezi vodu (200 ml) a ethylacetat (200 ml). Organická vrstva promyta vodou (3 x 100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařen za zisku sloučeniny C nažloutlé sklovité látky (6,0 g, 45 %), MS $(M+H)^+$ 343.

D. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina C (6,0 g, 0,017 mol) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (100 ml) a byl přidán boran (1M v tetrahydrofuranu, 50 ml, 50 mmol). Roztok byl 4 hodiny vařen pod zpětným chladičem a poté ochlazen na teplotu místnosti. Methanol (50 ml) byl přidán pro rozložení zbytkového boranu a roztok byl odpařen. Ke zbytku byla přidána 1N kyselina chlorovodíková (100 ml) a směs byla 4 hodiny vařena pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, okyselena na pH 2 pomocí 1N roztoku hydroxidu sodného (110 ml) a extrahována dichlormethanem (3 x 200 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty vodným roztokem chloridu sodného (300 ml), vysušeny (síranem sodným) a odpařeny za zisku sloučeniny D jako slabě žluté sklovité látky (5,5 g, 99 %), MS $(M+H)^+$ 315.

E. (R)-4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina D (5,0 g, 0,016 mol) byla rozpuštěna v dichlormethanu (300 ml) a v jedné dávce byl přidán DIEA (2,06 g, 2,8 ml, 0,016 mol). Poté byl během 30 minut přikapán roztok anhydridu kyseliny octové (1,46 g, 1,35 ml, 0,0143 mol) v dichlormethanu (20 ml). Roztok byl 30 minut míchán, promyt koncentrovaným hydrogenuhličitanem sodným (3 x 100 ml), vodou (3 x 100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušen (síranem sodným) a odpařen za zisku sloučeniny E ve formě světle hnědé sklovité látky (5,0 g, 88 %).

09.07.99

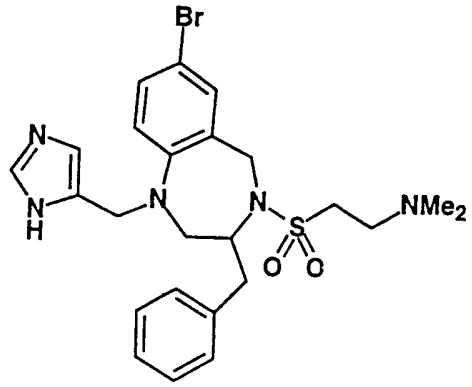
F. Hydrochlorid (R)-4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina E (5,0 g, 14,0 mmol) a 4-formylimidazol (4,45 g, 46,3 mmol) byly rozpuštěny v 1,2-DCE (100 ml) a kyselině octové (50 ml). Poté byl naráz přidán natriumtriacetoxyborhydrid (4,45 g, 21,0 mmol) a směs byla při teplotě místnosti 1 hodinu míchána. Byl přidán koncentrovaný hydrogenuhličitan sodný (50 ml) s následným přidáním hydroxidu amonného (50 ml). Směs byla 2 hodiny míchána, odpařena a odparek byl rozdělen mezi vodu (100 ml) a ethylacetat (200 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušena (síranem sodným), odpařena a zpracována chromatografií (silikagel, 5,1 x 15 cm, 95 % dichlormethanu, 5 % methanolu) za zisku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 225 jako hnědé pevné látky (4,9 g). Tato hnědá pevná látka byla dále čištěna pomocí preparativní HPLC (kolona YMC S-15 ODS, 50 x 500 mm, rozpouštědlo A, 0,1% kyseliny trifluoroctové v 90 % vody, 10 % methanolu; rozpouštědlo B, 0,1% kyseliny trifluoroctové v 10 % vody, 90 % methanolu: 20 až 100 % B během 60 minut, průtoková rychlost 25 ml/min.). Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány. Tento lyofilizát byl rozpuštěn v acetonitrilu (50 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (50 ml). Tato směs byla odpařena a lyofilizována. Tento postup je opakován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 226 ve formě pevné žluté látky (2,3 g, 35 %).

MS $(M+H)^+$ 437.

^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 8,95 (1H, m), 7,68-7,30 (13H, m), 7,04 (1H, m), 5,21-5,10 (1H, m), 4,78-4,63 (2H, m), 4,63-4,48 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,81-3,76 (1H, m), 3,28-3,15 (1H, m), 2,98-2,93 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,09 (2H, s), 1,62 (1H, s).

Příklad 227



Trifluoracetat 7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

A. 7-brom-4-(ethenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Do směsi sloučeniny B příkladu 224 (250 mg, 0,79 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) byly postupně přidány 2-chlorethansulfonylchlorid (0,1 ml, 0,95 mmol) a DIEA (0,18 ml, 1,98 mmol). Roztok byl 18 hodin míchán při teplotě místnosti pod argonem, rozdělen mezi vodný roztok chlorovodíku (100 ml, 1N) a ethylacetat (100 ml) a extrahována ethylacetatem (2 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu za zisku surového oleje, který byl čištěn chromatografií (oxid křemičitý, hexan: ethylacetat 3:1) za zisku sloučeniny A ve formě čirého oleje (85 mg, 26 %).

B. 7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny A (85 mg, 0,21 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) byl přidán roztok dimethylaminu (2 ml, 2M v tetrahydrofuranu). Roztok byl 48 hodin zahříván na teplotu 60 °C v uzavřené tlakové láhvi, ochlazen na teplotu místnosti a odpařen pod vakuem za zisku surové sloučeniny B ve formě oleje.

09.07.96

C. Trifluoracetat 7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Do míchaného roztoku sloučeniny B (90 mg, surová, předpokládáno 0,21 mmol), 4-formylimidazolu (30 mg, 0,32 mmol), dichlormethanu (4 ml) a kyseliny octové (2 ml) byl při teplotě místnosti přidán natriumtriacetoxyborhydrid (67 mg, 0,32 mmol). Roztok byl 48 hodin míchán, rozředěn ethylacetatem (20 ml) a hydroxidem amonným (5 ml, konc.) a poté míchán dalších 18 hodin. Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 25 ml) a spojené organické extrakty byly promyty vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml, nasycený roztok) a poté chloridem amonným (25 ml, nasycený vodný roztok), vysušeny síranem sodným a odpařeny ve vakuu na polotuhou látku. Surová látka byla čištěna preparativní HPLC (gradient vodného methanolu s obsahem 0,1 % trifluoroctové kyseliny, kolona C-18) a lyofilizována za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 227 jako pevné bílé látky (50 mg, 44% výtěžek vzhledem ke sloučenině A), teplota tání 118 až 120 °C.

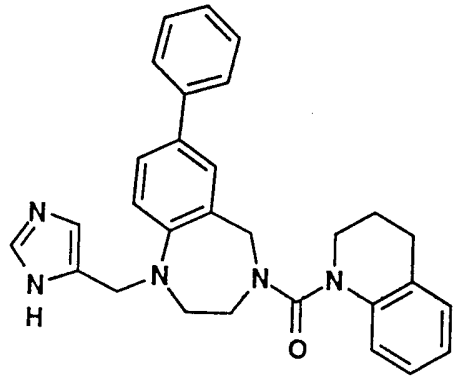
Analýza počítána pro $C_{24}H_{30}N_5O_2SBr \cdot 1,0\ H_2O \cdot\ 2,0$ TFA.

Vypočítáno: C, 43,20; H, 4,40; N, 9,00; S, 4,12; Br, 10,26.

Nalezeno: C, 43,85; H, 4,00; N, 8,35; S, 4,39; Br, 9,43.

09.07.99

Příklad 228



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[(1,2,3,4,-tetrahydro-1-chinolinyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena z N-chlorkarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 35, vyjma toho, že produkt acylace byl podroben chromatografii (oxid křemičitý, 8:2 chloroform:ethylacetat).

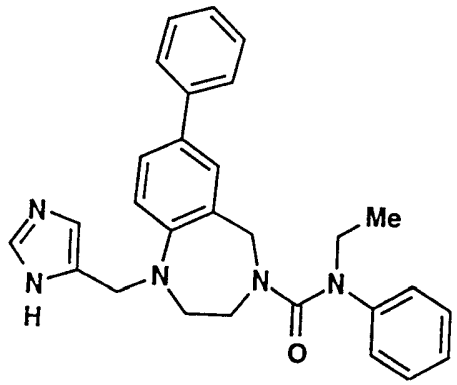
MS $(M+H)^+$ 464.

Analýza počítána pro $C_{29}H_{29}N_5O \cdot 1,0\ H_2O \cdot\ 1,1\ HCl \cdot 0,25$ ether.

Vypočítáno: C, 66,70; H, 6,46; N, 12,96; Cl, 7,22.

Nalezeno: C, 66,88; H, 6,36; N, 12,62; Cl, 7,30.

Příklad 229



Hydrochlorid N-ethyl-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena z N-chlorkarbonyl-N-ethyl-anilinu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 35. Hydrochlorid byl připraven rozpuštěním produktu v methanolu, přidáním 4N chlorovodíku v dioxanu, odpařením, opětovným rozpuštěním v methanolu a vysrážením pomocí etheru.

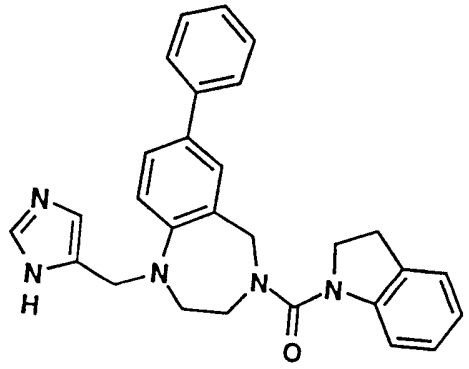
MS $(M+H)^+$ 452.

Analýza počítána pro $C_{28}H_{29}N_5O \cdot 0,4\ H_2O \cdot 1,2\ HCl \cdot 0,25$ ether.

Vypočítáno: C, 66,85; H, 6,48; N, 13,44; Cl, 8,16.

Nalezeno: C, 66,78; H, 6,38; N, 13,49; Cl, 8,05.

Příklad 230



Hydrochlorid 4-[(2,3-dihydro-1H-1-indolyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 230 byla připravena z N-chlorkarbonyl-indolinu jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 229, teplota tání 156 až 166 °C.

09.07.99

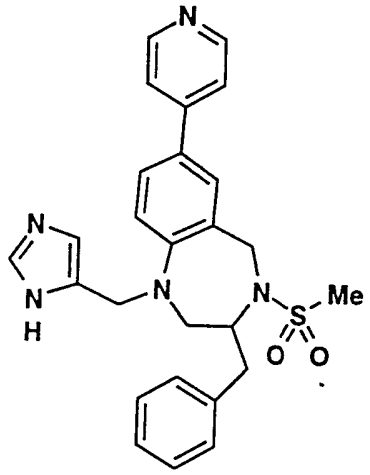
MS $(M+H)^+$ 450.

Analýza počítána pro $C_{28}H_{27}N_5O \cdot 0,5\ H_2O \cdot 1,5\ HCl$.

Vypočítáno: C, 65,52; H, 5,79; N, 13,65; Cl, 10,36.

Nalezeno: C, 65,40; H, 5,74; N, 13,47; Cl, 10,49

Příklad 231



Trihydrochlorid 2,3,4,5,-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5,-Tetrahydro-1-(trifluoracetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepin

Anhydrid kyseliny trifluoroctové (1,2 mmol, 165 ml) byl přidán do roztoku sloučeniny A příkladu 78 (0,3 mmol) a triethylaminu (2,75 mmol, 384 ml) v dichlormethanu (4 ml) a homogenní roztok byl ponechán 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla odpařena a čištěna rychlou chromatografií (40% ethylacetat/Hexan) za vzniku sloučeniny A jako chmýřovité bílé pevné látky (100 mg, 68 %). MS $(M+NH_4)^+$ 508.

B. 2,3,4,5,-Tetrahydro-1-(trifluoracetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepin

09.07.96

Směs sloučeniny A (0,15 mmol), 4-stannylpyridinu (0,3 mmol, 110 mg) a 15 % molárních $(Pd(PPh_3)_4$ (26 mg) v 3 ml tetrahydrofuranu byla odplyněna a pod argonem zahřívána pod zpětným chladičem k varu. Během 48 hodinách bylo přidáno dalších 20 % molárních katalyzátoru, až do úplného spotřebování výchozí látky. Reakční směs byla odpařena a čištěna rychlou chromatografií (ethylacetat) za zisku sloučeniny B ve formě žlutého oleje (46 mg, 63 %). MS $(M+H)^+$ 490.

C. Trihydrochlorid 2,3,4,5,-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydroxid sodný (5 kapek 2N vodného roztoku hydroxidu sodného) byl přidán do roztoku sloučeniny B (40 mg, 0,082 mmol) ve 3 ml methanolu a směs byla 20 minut ponechána při teplotě místnosti a poté odpařena. Odparek byl rozdělen mezi 2N hydroxid sodný (5 ml) a 10% isopropanol-dichlormethan (5 ml) a extrahován pomocí 10% isopropanolu v dichlormethanu (3 x 5 ml), vysušen síranem sodným a odpařen. Tato látka byla rozpuštěna v 1 ml 1:1 AcOH:dichlormethanu a zpracována se 4-formylimidazolem (0,66 mmol, 63 mg) a natriumtriacetoxyborhydridem (0,66 mmol, 140 mg) a směs byla 2 hodiny zahřívána na 50 °C a odpařena. Odparek byl rozdělen mezi roztok 2N hydroxidu sodného-roztok chloridu sodného-nasycený roztok hydroxidu amonného (10:10:0,3, 23 ml celkově) a roztok 10% isopropanolu-dichlormethanu (5 ml) a vodná fáze byla extrahována 10% isopropanolem-dichlormethanem (2 x 5 ml). Spojené organické fáze byly odpařeny a čištěny preparativní HPLC (kolona YMC S5 ODS 20 x 100 mm, gradientové vymývání 15 až 75 % pufru B během 60 minut, pufr A = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (10:90:0,1); pufr B = methanol:voda:kyselina trifluoroctová (90:10:0,1); průtoková rychlost 25 ml/min). Sůl kyseliny trifluoroctové byla převedena na hydrochlorid pomocí 1N kyseliny chlorovodíkové

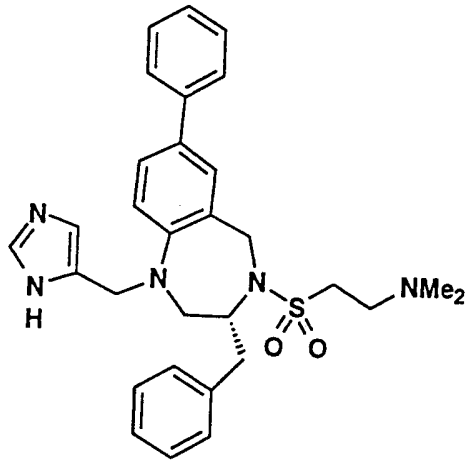
09.07.99

za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 231 jako žluté pevné látky (6,0 mg, 13 %).

MS $(M+H)^+$ 474.

^1H NMR (CD_3OD) d 8,9 (s. 1H), 8,7 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,0 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,8 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,65 (t, J = 14 Hz, 2H), 4,45 (široký s, 1H), 3,7 (dd, J = 7, 14 Hz, 1H), 3,4 (dd, J = 7, 5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14, 7Hz, 1H), 2,8 (dd, J = 14, 7Hz, 1H), 2,3 (s, 3H).

Příklad 232



Trifluoracetat (1:1) (R)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5,-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5,-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina A byla připravena ze sloučeniny A příkladu 224 jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 75.

B. (R)-7-Fenyl-2,3,4,5,-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do směsi sloučeniny A (500 mg, 1,58 mmol) v toluenu (20 ml) a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 ml, nasycený roztok) byl pod argonem pod argonem přidán roztok kyseliny fenylborité (385 mg v 5 ml absolutního ethanolu). Bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (91 mg) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem na teplotu asi 80 °C. Po 18 hodinách byla směs ochlazena na teplotu místnosti a rozdělena mezi vodný roztok hydroxidu sodného (100 ml, 3N) a ethylacetat (100 ml). Směs byla extrahován ethylacetatem (2 x 200 ml) a organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu na olej, který byl čištěn rychlou chromatografií (60 g oxidu křemičitého, 10:0,5:0,05 ethylacetat:methanol:hydroxid amonný) za zisku sloučeniny B (350 mg, 70 %) ve formě voskovité pevné látky.

C. (R)-4-Ethensulfonyl-2,3,4,5,-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do směsi sloučeniny B (45 mg, 0,14 mmol)v methylenchloridu (5 ml) a vodného roztoku hydroxidu sodného (1 ml, 1M roztok) byl přidán 2-chlorethansulfonylchlorid (0,8 ml, 0,07 mmol). Během následujících 6 hodin byly přidány další podíly 2-chlorethansulfonylchloridu (0,1 ml, 0,2 ml, 0,2 ml) a směs byla 18 hodin míchána, vlita do roztoku chloridu sodného a extrahována ethylacetatem (3 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu na olej, který byl čištěn s užitím preparativní HPLC (kolona ODS, gradient vodného methanolu obsahujícího kyselinu trifluoroctovou). Vhodné podíly obsahující produkt byly spojeny a odpařeny za vakua za zisku sloučeniny C (10 mg, 17 %) ve formě čirého oleje.

D. (R)-4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5,-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny D (20 mg, 0,025 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) byl přidán roztok dimethylaminu (1 ml, 2M v tetrahydrofuranu). Roztok byl 18 hodin zahříván v hermeticky uzavřené tlakové lahvi na teplotu 60 °C, poté byl ochlazen na teplotu místnosti a odpařen ve vakuu na olej.

E. Trifluoracetat (1:1) (R)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5,-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

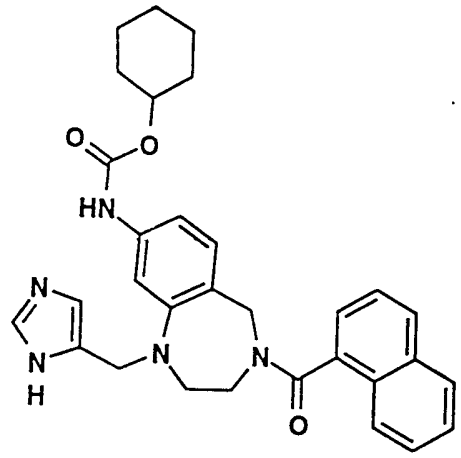
Roztok sloučeniny D (20 mg, surové, předpokládáno 0,05 mmol), 4-formylimidazolu (10 mg, 0,1 mmol) v dichlormethanu (4 ml) a kyseliny octové (2 ml) byl 30 min míchán při teplotě místnosti. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (22 mg, 0,1 mmol) a roztok byl míchán po dobu 48 hodin, rozředěn ethylacetatem (20 ml) a hydroxidem amonným (5 ml, konc.) a dalších 30 minut míchán. Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 25 ml) a spojené organické extrakty byly promyty vodným hydrogenuhličitanem sodným (25 ml, nasycený roztok) a poté chloridem sodným (25 ml, nasycený vodný roztok), vysušen (síranem sodným) a odpařen ve vakuu na polotuhou látku. Surový produkt byl čištěn preparativní HPLC (gradient vodného methanolu obsahujícího 0,1 % kyseliny trifluoroctové, kolona C-18) a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 232 jako bílé pevné látky (10 mg, 37% výtěžek vzhledem ke sloučenině C). Teplota tání 115 až 120 °C.

MS $(M+H)^+$ 530.

^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) d 8,8 (d, 1H), 7,7-7,4 (m, 12H), 7,1 (d, 1H), 4,9 (s, 6H), 3,4-3,1 (m, 8H), 3,8-3,2 (m, 8H), 2,7 (s, 6H).

09.07.99

Příklad 233



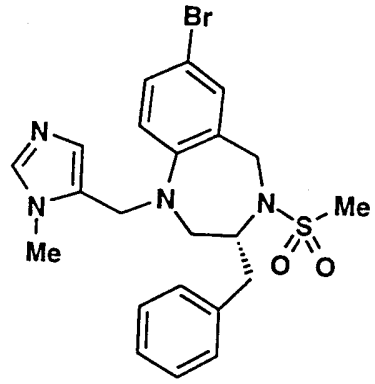
Dihydrochlorid cyklohexylesteru kyseliny [2,3,4,5,-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenyl-karbonyl)-1H-1,4-benzodi-8-azepinyl]karbamové

Roztok cyklohexanolu (0,14 ml, 0,137 g, 1,38 mmol) a fosgenu (0,14 ml, 2M roztok v tetrahydrofuranu) byl 2 hodiny míchán při teplotě 4 °C. Do tohoto chladného roztoku byl přidán triethylamin (0,19 ml, 0,14 g, 1,38 mmol) a sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 26 (0,050 g, 0,12 mmol). Po 16 hodinách míchání při teplotě 4 °C byla směs rozředěna chloroformem a roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (2 x 30 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty vodným roztokem chloridu sodného (1 x 30 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl 30 minut zpracováván s methanolem a 1N hydroxidem sodným. Surový produkt byl čištěn preparativní HPLC (gradient vodného methanolu obsahujícího 0,1 % kyseliny trifluoroctové, kolona C-18) a lyofilizován. Odparek byl zpracován s chlorovodíkem v etheru za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 233 (0,030g, 46 %) ve formě světle žluté látky.

MS $(M+H)^+$ 254.

^{1}H NMR (270 MHz, CD_3OD) d 8,0-6,9 (m, 11H), 6,81 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,85 (d, 0,5H, 9 Hz), 5,85 (m, 1H), 4,4-4,0 (m, 3H), 3,9-3,7 (m, 0,5H), 3,4-3,1 (m, 1,5H), 2,88 (m, 1H), 2,0-1,2 (m, 12H).

Příklad 234



Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5,-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-brom-2,3,4,5,-tetrahydro-1-{[[(1,1-dimethyl-ethoxy)karbonyl]-1H-4-imidazolyl]methyl}-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku 260 mg (0,55 mmol) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 224 v 10 ml methylenchloridu bylo přidáno 131 mg (0,60 mmol) anhydridu Boc a 3,0 mg (0,025 mmol) DMAP. Čirý bezbarvý roztok byl při teplotě místnosti míchán pod atmosférou argonu po dobu 3 hodin. Poté bylo přidáno dalších 40 mg anhydridu Boc a míchání pokračovalo přes noc. Směs byla bez dalšího zpracování vnesena na kolonu naplněnou 30 ml silikagelu a promyta ethylacetatem:hexanem za zisku 290 mg (0,55 mmol, 100 %) sloučeniny A jako pevné bílé pěny.

B. Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5,-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku 275 mg (0,48 mmol) sloučeniny A a 0,091 ml (0,52 mmol) DIEA v 5 ml methylenchloridu, bylo při teplotě -78 °C a pod atmosférou argonu přikapáno 0,059 ml (0,52 mmol) methyltrifluormethansulfonatu. Směs byla 3 hodiny ponechána ohřát na teplotu místnosti. Poté bylo přidáno dalších 0,091 ml (0,52 mmol) DIEA a 0,059 ml (0,52 mmol) methyltrifluormethansulfonatu. Míchání pokračovalo při teplotě místnosti přes noc. V jednohodinových intervalech bylo třikrát přidáno 0,091 ml (0,52 mmol) diisopropylethylaminu a 0,059 ml (0,52 mmol) methyltrifluormethansulfonatu. Reakční směs byla bez dalšího zpracování vnesena na kolonu obsahující 50 ml silikagelu. Vymývání pomocí trichlormethanu:methanolu (98:2) poskytlo 134 mg volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 234 ve formě bílé pěny. Do této látky ve formě roztoku ve 2 ml ethylacetatu bylo přikapáno 0,26 ml 1N chlorovodíku v etheru. Výsledná pevná látka byla filtrována za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 234 (102 mg, 38 %) ve formě pevné bílé látky.

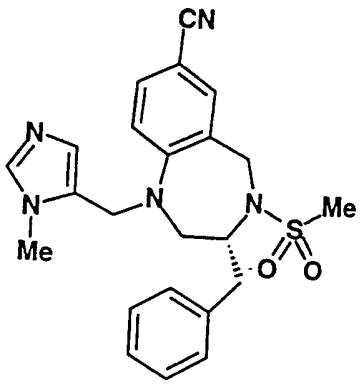
MS $(M+H)^+$ 489, 491.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{24}N_4O_2Cl \cdot 0,25$ EtOAc· 1,25 HCl.

Vypočítáno: C, 49,59; H, 5,11; N, 10,06.

Nalezeno: C, 49,97; H, 5,15; N, 9,90.

Příklad 235



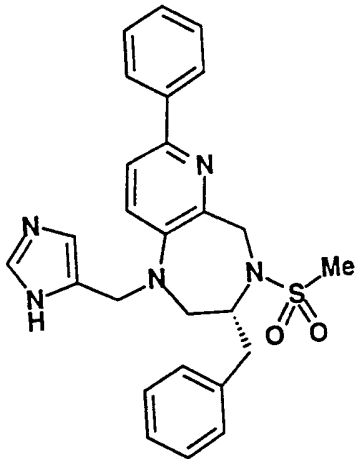
Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5,-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku 200 mg (0,38 mmol) (R)-7-kyan-2,3,4,5,-tetrahydro-1-{[[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-5-imidazolyl]methyl}-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin (připraveném ze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 224, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 225) ve 2 ml methylenchloridu, při teplotě -78 °C a pod atmosférou argonu, bylo přikapáno 59 µl (0,48 mmol) methyltrifluormethansulfonatu. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, během této doby byla získána bílá sraženina. Míchání pokračovalo při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, poté bylo přidáno 140 µl (0,8 mmol) DIEA a míchání při teplotě místnosti pokračovalo přes noc. Směs byla bez dalšího zpracování podrobena rychlé chromatografii na sloupci silikagelu o objemu 30 ml. Vymývání 2% methanolem v trichlormethanu poskytlo 122 mg (0,28 mmol, 74 %) čirého bezbarvého oleje, který stáním zkrystalizoval. Tato látka byla převedena na její hydrochlorid přidáním 0,28 ml 1M chlorovodíku v etheru do methylenchloridového roztoku (2 ml) volné báze. Byla získána bílá sraženina, filtrace poskytla 90 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 235 jako bílého prachu.

09.07.99

MS $(M+H)^+$ 436.

Příklad 236



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5,-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido-(3,2-e)-1,4-diazepinu, BMS-214693

A. 2-hydroxy-5-nitro-6-methylpyridin

Do suspenze směsi 2:1 2-amino-5-nitro-6-methylpyridinu a 2-amino-3-nitro-6-methylpyridinu (2,5 g, 16,3 mmol) v 15 ml vody byla při 0 °C přidána koncentrovaná kyselina sírová (5 ml), s následným přikapáním roztoku dusitanu sodného (2,25 g, 32,6 mmol) v 5 ml vody během 90 minut. Roztok byl 5 hodin míchán, během této doby se ohřál na teplotu místnosti a poté byl ochlazen na 0 °C a filtrován. Pevná látka byla promyta vodou (2 x) a pod vakuem vysušena za zisku 1,84 g směsi s poměrem >4:1 (pomocí HPLC) sloučeniny A a 2-hydroxy-3-nitro-6-methylpyridinu (73 %) jako nahnědlé pevné látky.

B. 2-Chlor-5-nitro-6-methylpyridin

Směs sloučeniny A, 2-hydroxy-3-nitro-6-methylpyridinu (0,93 g, 6,05 mmol) a pentachlorid fosforečný (48,9 g, 235 mmol) v toluenu (10 ml) byl 16 hodin zahříván na 92 °C a

poté ochlazen na 0 °C. Byl přidán led a směs byla míchána a rozdělena. Vodná vrstva byla promyta toluenem a spojené organické fáze byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny za zisku 1,03 g směsi sloučeniny B a 2-chlor-3-nitro-6-methylpyridinu (100 %) v poměru 6:1, ve formě červenohnědé krystalické polotuhé látky.

C. 2-Fenyl-5-nitro-6-methylpyridin

Směs sloučeniny B a 2-chlor-3-nitro-6-methylpyridinu (0,42 g, 2,40 mmol)v tetrahydrofuranu (10 ml) byla odplyněna pomocí dusíku. Bylo přidáno tetrakis(fenylfosfin)palladium (28 mg, 0,024 mmol) a směs byla 30 minut míchána. Byly přidány kyselina fenylboritá (0,44 g, 3,6 mmol) a 2M uhličitan sodný (1,8 ml) a směs byla 17 hodin zahřívána na 75 °C a poté při teplotě místnosti míchána po dobu 48 hodin. Byl přidán methylenchlorid a směs byla filtrována celitem a rozdělena. Směs byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena (síranem hořečnatým), filtrována a odpařena za zisku 0,77 g hnědé pevné látky. Rychlá chromatografie (oxid křemičitý, ethylacetat/hexany) poskytla 0,37 g sloučeniny C (72 %) jako špinavě bílé pevné látky a 0,05 g 2-fenyl-3-nitro-6-methylpyridinu (10 %) ve formě oleje.

D. 2-fenyl-5-amino-6-methylpyridin

Do suspenze sloučeniny C (3,0 g, 14 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (30 ml) byl během 45 minut v několika dávkách přidán dihydrát chloridu cínatého (9,91 g, 44,0 mmol). Roztok byl po dobu 2 hodin ponechán ohřát na teplotu místnosti, poté zahříván na 75 °C po dobu 15 minut, ochlazen na 0 °C, neutralizován pomocí 4M hydroxidu sodného a extrahován methylenchloridem (3 x). Spojené organické podíly byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny za zisku 2,62 g sloučeniny D

09.07.96

(100 %) ve formě žlutého oleje který stáním vykrystalizoval.

E. 2-Fenyl-5-(fenylsulfonylamino)-6-methylpyridin

Směs 2-fenyl-5-amino-6-methylpyridinu (2,29 g, 12,4 mmol) a benzensulfonylchlorid (1,65 ml, 12,9 mmol) byla zahřívána na 88 °C po dobu 15 hodin. Směs byla ochlazena a výsledná sklovitá látka byla rozpuštěna ve směsi methylenchloridu/10% hydroxidu sodného. Směs byla rozdělena, organická fáze byla promyta 10% roztokem hydroxidu sodného a spojené organické fáze byly okyseleny koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahovány methylenchloridem (2x). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a odpařeny za zisku 3,40 g sloučeniny D (85 %) ve formě pevné světle žluté krystalické látky.

F. N-Oxid 2-fenyl-5-(fenylsulfonylamino)-6-methylpyridinu

Do suspenze sloučeniny E (3,0 g, 9,24 mmol) v kyselině octové (28 ml) byl přidán 30% vodný roztok peroxidu vodíku (9,25 ml). Směs byla 4 hodiny zahřívána na 72 °C a 22 hodin na 62 °C. Poté byly přidány další 3 ml peroxidu vodíku a směs byla 20 hodin zahřívána na 54 °C a po této době byla směs nalita na led.Směs byla ponechána stát přes noc, bylo přidáno 200 ml vody a výsledná pevná látka byla oddělena filtrací, promyta vodou a etherem a poté vysušena ve vakuu za zisku 1,43 g (46 %) sloučeniny F ve formě žluté pevné látky znečištěné sloučeninou E. Spojené vodné a etherové promývací kapalné fáze byly extrahovány methylenchloridem za zisku 1,0 g směsi sloučeniny E a sloučeniny F v poměru přibližně 4:1.

MS $(M+H)^+$ 341,1.

G. 2-Fenyl-5-(fenylsulfonylamino)-6-acetoxymethyl-pyridin

Roztok surové sloučeniny F (0,50 g, <1,47 mmol) a anhydridu kyseliny octové (2,5 ml) v kyselině octové (5 ml) byl 4 hodiny zahříván na 90 °C, ochlazen a nalit na led. Směs byla ponechána v klidu přes noc a poté byla dvakrát extrahována methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny G (0,60 g, >100 %) ve formě žluté pěnovité gumy.

H. 2-Fenyl-5-(fenylsulfonylamino)-6-hydroxymethyl-pyridin

Směs sloučeniny G (0,60 g, <1.47 mmol) v roztoku 2M hydroxidu sodného (2 ml) byla zahřívána 2,25 hodiny na 50 °C a poté ochlazena na 0 °C. Byl přidán methylenchlorid, následovaný koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou až do rozpuštění tuhé látky. Poté byl přidáván pevný monohydrogenfosforečnan sodný až pH vodné fáze dosáhlo hodnotu 7 a směs byla rozdělena. Vodná fáze byla extrahována methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií na oxidu křemičitém pomocí 50% ethylacetatu/hexanů za zisku 0,09 g sloučeniny F a 0,24 g sloučeniny H (48% výtěžek vzhledem k surové sloučenině F) ve formě gumovité látky.

I. 2-Fenyl-5-(fenylsulfonylamino)pyridin-6-karboxaldehyd

Do roztoku surové sloučeniny H (0,70 g, 2,06 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl přidán oxid manganičitý (0,36 g, 4,11 mmol). Směs byla při teplotě místnosti míchána a byl přidáván další oxid manganičitý podle uvedeného rozpisu: 1. hodina 0,36 g, 2. hodina 0,36 g, 3. hodina 0,36 g, 7,5. hodina 0,72 g, 22,5. hodina 0,72 g, 32. hodina 0,72 g. Po 32,5 hodinách míchání byla směs filtrována skrze celit, filtrační vložka byla třikrát promyta celitem a filtrát byl odpařen za zisku 0,55 g sloučeniny I (79 %) jako oranžové pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 339,0.

J. Methylester D-{N-[2-fenyl-5-(fenylsulfonylamino)-6-pyridinylmethyl]fenylalaninu}

Suspenze sloučeniny I (0,55 g, 1,62 mmol), hydrochloridu methylesteru D-fenylalaninu (1,05 g, 4,88 mmol), Octanu sodného (0,40 g, 4,88 mmol) a 10% Pd/C (50 mg) v 4 ml methanolu/2 ml kyseliny octové byla 18 hodin hydrogenována pod vodíkovým balónkem a poté filtrována skrze celit. Filtrační vložka byla dvakrát přelita methanolem a filtrát byl odpařen. Odparek byl rozdělen mezi fosfátový pufr pH 7 a methylenchlorid. Vodná fáze byla extrahována methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny J (1,21 g, >100 %).

K. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-2-diazepinon

Směs sloučeniny J (1,21 g, <1,62 mmol) a kyseliny polyfosforečné (16 g) byla 5 hodin zahřívána na 100 °C. poté by přidán led a methylenchlorid a směs byla zchlazena, pomocí 4N hydroxidu sodného upraveno pH na zásadité a směs byla rozdělena. Vodná fáze byla dvakrát promyta methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií na oxidu křemičitém pomocí 75% ethylacetatu/hexanů za zisku 0,31 g sloučeniny K (58% výtěžek vzhledem ke sloučenině I) ve formě špinavě bílé pevné látky. MS $(M+H)^+$ 330,0.

L. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-2-diazepinon

Do roztoku sloučeniny K (117 mg, 0,36 mmol) a TEA (0,06 ml, 0,43 mmol) v methylenchloridu (3 ml) byl při teplotě 0 °C přidán methansulfonylchlorid (0,033 ml, 0,43 mmol). Roztok byl 30 minut míchán při teplotě 0 °C a při

teplotě místnosti po dobu 90 minut. Poté byly přidány další TEA (0,06 ml) a methansulfonylchlorid (0,032 ml) a roztok byl 1 hodinu míchán a poté rozdělen mezi vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a methylenchlorid obsahující malé množství isopropanolu (<10 %). Vodná vrstva byla promyta methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým),filtrovány a odpařeny za zisku 145 mg sloučeniny L jako pevné látky (100%).

MS $(M+H)^+$ 408,1.

M. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-diazepin

Do roztoku sloučeniny L (53 mg, 0,13 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) byl při teplotě 0 °C přidán 1M roztok boranu v tetrahydrofuranu (0,39 ml). Roztok byl přes noc ponechán ohřát na teplotu místnosti, byl přidán methanol a směs byla odpařena. Odparek byl rozpuštěn v malém množství 10% kyseliny chlorovodíkové a methanolu, směs byla zahřívána až do vzniku čirého roztoku a methanol byl odpařen. Byl přidán methylenchlorid s následnou úpravou pH na hodnotu 11 pomocí pevného uhličitanu draselného. Směs byla rozdělena a vodná vrstva promyta methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny. Zbytek byl podroben preparativní TLC na oxidu křemičitém pomocí 50% ethylacetatu/hexanů. Hlavní skupina se středním retenčním faktorem byla odříznuta a extrahována methylenchloridem obsahujícím pár kapek methanolu, za zisku 25 mg sloučeniny M ve formě světle žluté pěny. (49 %).

N. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-diazepinu

Do roztoku sloučeniny M (24 mg, 0,06 mmol) a imidazol-4-karboxaldehydu (17 mg, 0,18 mmol) v dichlormethanu (1 ml)/kyselině octové (0,5 ml) byl přidán natriumtriacetoxy-

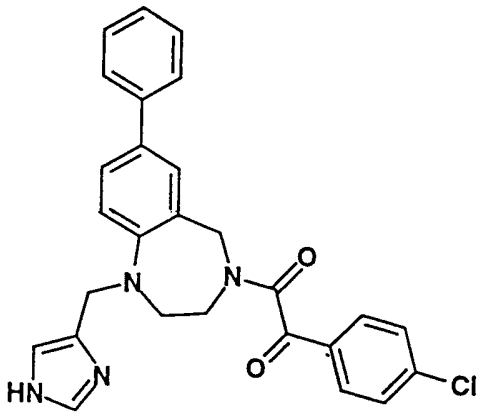
09.07.99

borhydrid (32 mg, 0,15 mmol). Roztok byl míchán po dobu jedné hodiny a poté bylo přidáno další množství aldehydu (16 mg) a hydridu (16 mg). Roztok byl 45 minut míchán a poté byl přidán další hydrid (16 mg). Po přidání hydroxidu amonného (0,5 ml) následovalo přidání ethylacetatu a vodného hydrogenuhličitanu sodného. Směs byla rozdělena, vodná vrstva byla promyta ethylacetatem a spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny za zisku volné báze sloučeniny N (25 mg, 89 %) ve formě bílé pěnovité gumy. Tato látka byla rozpuštěna v methylenchloridu a roztok byl filtrován skelnou vatou a odpařen. Odparek byl rozpuštěn v methanolu, poté bylo přidáno 0,5 ml 1M roztoku chlorovodíku v etheru a směs byla odpařena. Zbytek byl odpařen z methanolu, rozpuštěn ve 2 ml methanolu a roztok filtrován skelnou vatou. Filtrát byl odpařen a odparek byl rozpuštěn v 0,5 ml methanolu. Do roztoku byl přidán ether (10 ml) a výsledná sraženina byla odfiltrována, přelita etherem a vysušena za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 236 (24 mg), ve formě žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 474,3.

^{1}H NMR (CD_3OD) d 2,18 (3H, s), 2,76-2,92 (2H, m), 3,65 (1H, dd, J = 4,7, 15,2 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 10,6, 15,2 Hz), 4,75 (1H, m,), 5,18 (1H, d, J = 18,8 Hz), 7,26-7,40 (5H, m), 7,58-7,61 (4H, m), 7,76-7,90 (4H, m).

Příklad 237



Hydrochlorid 4-[2-(4-chlorfenyl)-1,2-dioxoethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok HOAt (0,013 g, 0,092 mmol) v dimethylformamidu (0,5 ml) byl přidán ke kyselině 2-(4-chlorfenyl)-2-oxo-octové (0,017 g, 0,092 mmol). Do směsi byly přidány roztoky sloučeniny B příkladu 33 (0,M, 0,46 ml, 0,092 mmol) a DIC (0,2M 0,014 ml, 0,092 mmol), oba v dimethylformamidu, a směs byla 16 hodin míchána po dobu 16 hodin. Směs byla čištěna iontově výměnnou chromatografií na náplni pro extrakci na pevné fázi s užitím následujícího postupu:

1) Úprava kolony Varian pro extrakci na pevné fázi (1,5 g, SCX kationová výměna) 10 ml směsi methanol/dichlormethan.

2) Vnesení směsi na kolonu s použitím 10 ml stříkačky pro natlakování soustavy.

3) Promytí kolony 3 x 7,5 ml směsi methanol/dichlormethan (1:1).

4) Promytí kolony 1 x 7,5 ml 0,01N amoniaku v methanolu.

5) Vymytí kolony 7,5 ml 1,0N amoniaku v methanolu a zachycení do vytárované sběrné trubice.

09.07.99

Produkt byl odpařen na zařízení Savant Speed Vac (přibližně 2 mm rtuťového sloupce po dobu 20 hodin). Odparek byl rozpuštěn v CH_3CN (2 ml), 1N kyselině chlorovodíkové (0,10 ml) a vodě (1,0 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 237 (0,042 g, 86 %), ve formě bílého lyofilizátu.

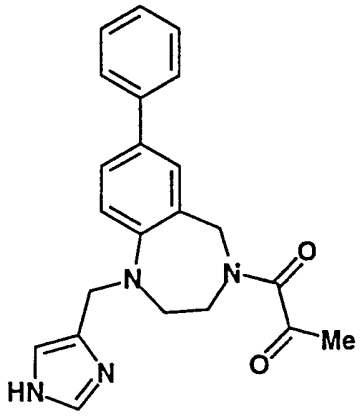
MS $(M+H)^+$ 471.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{23}N_4O_2Cl \cdot 0,15\ CH_3CN \cdot 1,0\ HCl \cdot 0,84\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 61,40; H, 4,93; N, 10,88.

Nalezeno: C, 61,41; H, 5,02; N, 11,28.

Příklad 238



Hydrochlorid 4-(1,2-dioxopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena z kyseliny 2-oxopropanové, jak je popsáno pro příklad 237.

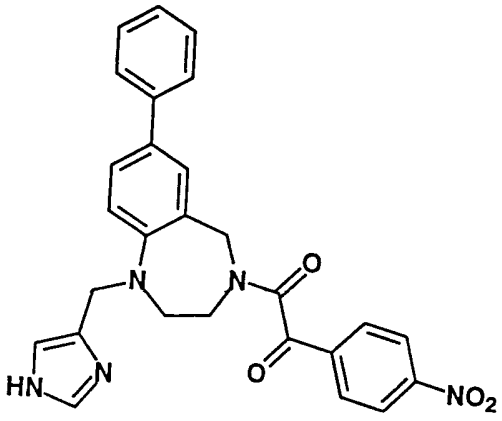
MS $(M+H)^+$ 237.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{22}N_4O_2 \cdot 1,0\ HCl \cdot 0,67\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 62,47; H, 5,80; N, 13,25.

Nalezeno: C, 62,46; H, 5,59; N, 13,28.

Příklad 239



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[2-(4-nitrofenyl)-1,2-dioxoethyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena z kyseliny 4-nitrofenyl-2-oxopropanové jak je popsáno pro příklad 237.

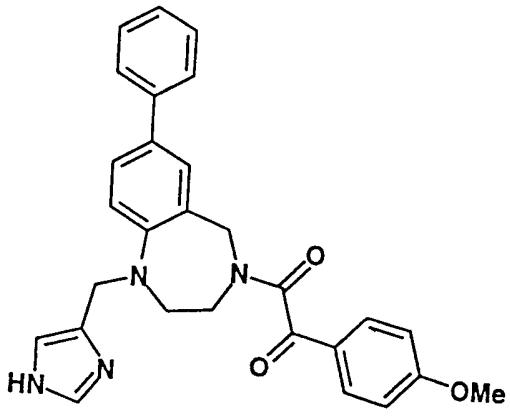
MS $(M+H)^+$ 482.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 0,38\ H_2O \cdot 1,0$ HCl.

Vypočítáno: C, 61,79; H, 4,76; N, 13,34.

Nalezeno: C, 61,80; H, 4,72; N, 13,54.

Příklad 240



09.07.99

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[2-(4-methoxyfenyl)-1,2-dioxoethyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 240 byla připravena z kyseliny 4-methoxyfenyl-2-oxopropanové jak je popsáno pro příklad 237.

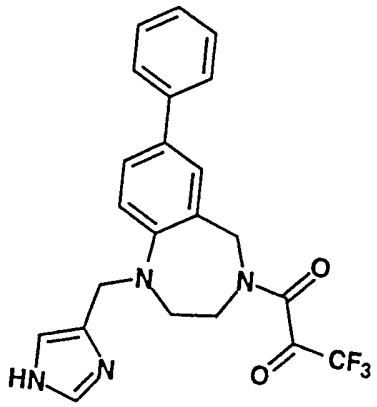
MS $(M+H)^+$ 467.

Analýza počítána pro $C_{28}H_{26}N_4O_3 \cdot 0,79\ H_2O \cdot 1,0\ HCl$.

Vypočítáno: C, 65,02; H, 5,57; N, 10,83.

Nalezeno: C, 65,01; H, 5,66; N, 10,75.

Příklad 241



Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(3,3,3-trifluor-1,2-dioxopropyl)-1H-1,4-benzo-diazepinu (2:1)

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 241 byla připravena z kyseliny trifluor-2-oxopropanové jak je popsáno pro příklad 237, s užitím methylenchloridu jako spolurozpouštědla. Čištění bylo provedeno preparativní HPLC s obrácenými fázemi ((vodný methanol, 0,1 % kyseliny trifluoroctové).

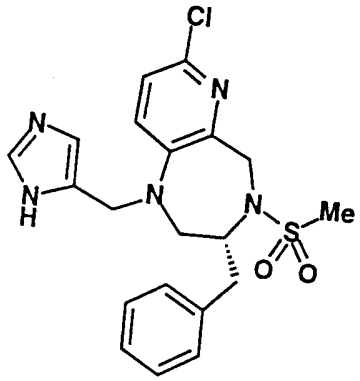
MS $(M+H)^+$ 429.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{16}N_4O_2F_3 \cdot 1,5$ TFA· 0,81 H_2O.

Vypočítáno: C, 48,90; H, 3,63; N, 9,12.

Nalezeno: C, 48,90 H, 3,58; N, 9,13.

Příklad 242



Hydrochlorid (R)—7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-diazepinu

A. 2-Chlor-5-(fenylsulfonylamino)-6-methylpyridin

Sloučenina A byla připravena ze sloučeniny B příkladu 236 jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 236 a sloučeninu E příkladu 236.

B. 2-Chlor-5-(fenylsulfonylamino)-6-methylpyridin-N-oxid

Do suspenze sloučeniny A (3,0 g, 10,6 mmol) v kyselině trifluoroctové (12,5 ml) byl přidán 30% vodný roztok peroxidu vodíku (2,2 ml). Směs byla 80 minut zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Poté bylo přidáno dalších 2,5 ml peroxidu vodíku a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem k varu po dobu 95 minut. Bylo přidáno dalších 2,5 ml peroxidu vodíku a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem k varu po dobu 1 hodiny a poté nalita na led. Směs byla

ponechána stát přes noc a poté byla zfiltrována. Pevná látka byla promyta vodou a rozpuštěna v 10% isopropanolu/methylenchloridu a roztok byl sušen za zisku 2,44 g sloučeniny B znečištěné sloučeninou A. Dalších 0,33 g nečisté sloučeniny B se posléze vysráželo z vodného filtrátu s celkovým výtěžkem 2,77 g (88%).

$(M+H)^+$ 298,9.

C. 2-Chlor-5-(fenylsulfonylamino)-6-hydroxymethylpyridin

Sloučenina C byla připravena jako gumovitá látka ze sloučeniny B jak je popsáno pro sloučeniny G a H příkladu 236. $(M+H)^+$ 299,0.

D. 2-Chlor-5-(fenylsulfonylamino)pyridin-6-karboxaldehyd

Do roztoku surové sloučeniny C (2,45 g, 8,20 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl přidán oxid manganičitý (1,43 g, 16,4 mmol). Směs byla míchána při teplotě místnosti a další množství oxidu manganičitého byla přidána v dále uvedených časech: 1 hodina 2,86 g, 28 hodin 2,86 g. Po míchání po dobu 21 hodin byla směs podrobena přímo rychlé chromatografii (25% ethylacetat/hexany) za zisku 0,82 g surové sloučeniny D.

E. Methylester D-[N-(2-chlor-5-(fenylsulfonylamino)-6-pyridinmethyl)fenylalaninu]

Do roztoku surové sloučeniny D (0,81 g, 2,73 mmol), hydrochloridu methylesteru D-fenylalaninu (0,88 g, 4,10 mmol) a Octanu sodného (0,67 g, 8,20 mmol) v 15 ml methylenchloridu/3 ml kyseliny octové byl v několika podílech během 90 minut přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,87 g, 4,10 mmol). Směs byla 90 minut míchána a rozdělena mezi fosfátový pufr pH 7 a methylenchlorid. Vodná fáze byla extrahována methylenchloridem a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny

za zisku sloučeniny E (1,62 g, >100 %) ve formě oranžové gumovité látky.

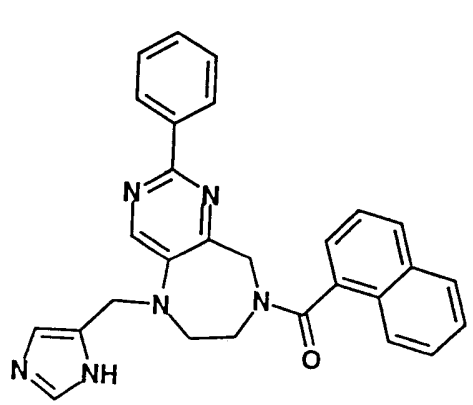
F. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-chlor-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-diazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 242 byla připravena ze sloučeniny E jak je popsáno následující posloupností: sloučenina K příkladu 236, sloučenina L příkladu 236, sloučenina M příkladu 236, sloučenina N příkladu 236. Hydrochlorid byl vysrážen z isopropanolu etherem za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 242 jako velmi hygroskopické pěny.

MS $(M+H)^+$ 432,1.

^{13}C ($CDCl_3$, volná báze) d 37,96, 39,60, 47,97, 48,34, 55,73, 59,27, 118,66, 122,59, 124,89, 126,91, 128,64, 129,16, 135,59, 137,15, 138,88, 139,63, 144,10, 144,54, 182,64 ppm.

Příklad 243



Hydrochlorid 6,7,8,9-tetrahydro-5-(1H-4-imidazolylmethyl)-8-(1-naftalenylkarbonyl)-2-fenyl-5H-pyrimido-(5,4-e)(1,4)diazepinu

A. Kyselina 2-fenyl-5-brom-4-pyrimidinkarboxylová

Do roztoku kyseliny mukobromičné (16 g, 62 mmol) v 800 ml vody byl přidán hydrát hydrochloridu benzamidinu (26 g,

166 mmol) a Tritonu B (100 ml, 40% ve vodě). Roztok byl 23 hodin míchán, filtrací oddělen od malého množství tmavé pevné látky a okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Gumovitá sraženina byla filtrována a rekrystalizována ze směsi 4:1 ethanol:vodě za zisku 5,87 g (34 %) sloučeniny A ve formě pevné hnědé krystalické látky. Zakoncentrování matečného roztoku poskytlo dalších 1,72 g (44% celkový výtěžek).

B. Kyselina 2-fenyl-5-(2-aminoethylamino)-4-pyrimidinkarboxylová

Směs 3,0 g (10 mmol) sloučeniny A a 300 mg síranu měďnatého v 15 ml vody (každý) a ethylendiaminu byla 3 hodin zahřívána na teplotu 100 °C. Tmavý roztok byl odpařen do sucha a polotuhý zbytek byl rozpuštěn vodou za zisku objemné bílé sraženiny, která byla odfiltrována, dobře promyta vodou a sušena na vzduchu přes noc za zisku 2,45 g sloučeniny B ve formě světle nahnědlé pevné látky. Filtrát byl odpařen byl odpařen do sucha a odparek byl rozpuštěn vodou. Stání při teplotě místnosti poskytlo dalších 0,6 g sloučeniny B. Látky byly spojeny a sušeny přes noc při teplotě 60 °C pod vakuem za zisku 2,85 g (přibližně 100 %) sloučeniny B jako světle žluté pevné látky.

C. 6,7,8,9-Tetrahydro-2-fenyl-5H-pyrimido-(5,4-e)(1,4)-9-diazepinon

Do suspenze 2,8 g (10,8 mmol) sloučeniny B ve 100 ml pyridinu bylo přidáno 3,1 g (16,3 mmol) EDC a 2,2 g (16,3 mmol) HOBT a řídká suspenze byla při teplotě místnosti míchána pod atmosférou argonu po dobu 36 hodin. Výsledný kalný roztok byl odpařen do sucha a polotuhý zbytek byl rozpuštěn směsí 10 % isopropanolu ve vodě a promyt roztokem chloridu sodného. Během promývání se ve vodné vrstvě vytvořila ostře žlutá sraženina. Filtrace této látky poskytla 1,9 g surové sloučeniny C. Tato látka byla rozmíchána

v methanolu a zahřívána na parní lázni. Zbývající nerozpustné látky byly odstraněny filtrací a filtrační koláč byl znovu extrahován methanolem. Spojené filtráty byly odpařeny do sucha za zisku 1,53 g (59 %) sloučeniny C ve formě světle žlutého prachu.

C. 6,7,8,9-Tetrahydro-2-fenyl-5H-pyrimido-(5,4-e)(1,4)-diazepin

Do míchaného roztoku 100 mg (0,42 mmol) sloučeniny C v 2 ml 1,2-dimethoxyethanu bylo přidáno 85 mg (2,1 mmol) tetrahydridohlinitanu lithného a reakční směs byla 18 hodin zahřívána pod zpětným chladičem k varu. Do reakční směsi bylo přidáno 0,5 ml pyridinu a 80 mg LAH a zahřívání pokračovalo při teplotě 85 °C po dalších 18 hodin. Tato směs byla přerušena přidáním 5 ml ethylacetatu, následovaného 0,5 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného. Výsledná suspenze byla filtrována, filtrační koláč byl dobře promyt ethylacetatem. Filtrát byl odpařen do sucha a výsledný surový produkt byl použit v následujících reakcích bez dalšího čištění. Tato látka může být též zpracována rychlou chromatografií na oxidu křemičitém pomocí směsi 10 % methanolu v ethylacetatu za zisku čisté sloučeniny D ve formě oranžové krystalické látky.

E. 6,7,8,9-Tetrahydro-8-(1-naftalenylkarbonyl)-2-fenyl-5H-pyrimido-(5,4-e)(1,4)-diazepin

Do roztoku 80 mg (předpokládáno 0,35 mmol) surové sloučeniny D ve 3 ml methylenchloridu a 3 ml 1N hydroxidu sodného bylo přidáno 60 µl (0,4 mmol) 1-naftoylchloridu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 0 °C. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu amonného, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Odparek byl podroben rychlé chromatografii na silikagelu. Vymývání směsí ethylacetatu a hexanu (3:1) poskytlo 40

mg (25 % vzhledem ke sloučenině C) sloučeniny E ve formě pěny.

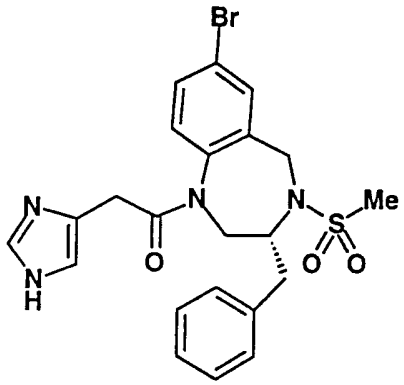
F. Hydrochlorid 6,7,8,9-tetrahydro-5-(1H-4-imidazolylmethyl)-8-(1-naftalenylkarbonyl)-2-fenyl-5H-pyrimido-(5,4-e)(1,4)diazepinu

Do roztoku 23 mg (0,062 mmol) sloučeniny E v 1 ml methylenchloridu a 0,2 ml kyseliny octové bylo přidáno 10 mg (1,0 mmol) 4-formylimidazolu. Reakční směs byla 15 minut ponechána k promíchání a bylo přidáno 21 mg (1,0 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu. Další dávky 10 mg imidazolu a 21 mg hydridu byly přidány způsobem popsaným výše po 1,2,3 a 4 hodinách míchání. Míchání pokračovalo přes noc. Reakční směs byla rozředěna methanolem a bez dalšího zpracování podrobena preparativní HPLC na koloně YMC ODS-A S10 s gradientovým vymýváním pomocí 0 až 100 % rozpouštědla B (A: 10% methanol ve vodě + 0,1 % kyseliny trifluoroctové, B: 10% roztok vody v methanolu + 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vhodné frakce byly spojeny a odpařeny. Odparek byl převeden na hydrochlorid rozpuštěním v methanolickém roztoku chlorovodíku a odstraněním rozpouštědla za zisku 31 mg žluté pevné látky. Tato látka byla rozpuštěna v malém množství methanolu a přikapáním etheru bylo vysráženo 12 mg (39 %) čisté sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 243 ve formě žlutého prachu.

MS $(M+H)^+$ 461.

^{1}N NMR (CD_3OD): d 3,69(2H, široký), 3,90 (22H, m), 4,20 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,82 (1H, m), 5,49 (1H, m), 7,32-8,30 (11H, m), 8,43 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, m), 9,11 (1H, s).

Příklad 244



Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylacetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku 250 mg (0,79 mmol) sloučeniny B příkladu 224 v 5 ml methylenchloridu bylo přidáno při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu 192 mg (0,88 mmol) anhydridu Boc ve formě roztoku v 1 ml methylenchloridu. Po jedné hodině bylo přidáno dalších 100 mg anhydridu Boc a míchání pokračovalo další 0,5 hodiny. Reakční směs byla bez dalšího zpracování podrobena rychlé chromatografii na koloně s obsahem 50 ml silikagelu. Vymývání pomocí směsi 20 % ethylacetatu v hexanu poskytlo 319 mg (96 %) sloučeniny A jako pevné bílé látky.

B. (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-4-trifenylmethylimidazolylacetyl)-4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do suspenze 2,2 g (6,0 mmol) kyseliny trifenylmethyl-4-imidazolyloctové v 50 ml tetrahydrofuranu bylo při teplotě místnosti a pod argonem přidáno 836 µl (6,0 mmol) trie-

thylaminu. Výsledný kalný roztok byl ochlazen na -30 °C a bylo přidáno 839 µl (6,6 mmol) isobutylchlorfomiátu. Po 0,5 hodině míchání při teplotě -30 °C byl přikapán roztok 1,2 mmol sloučeniny A v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti po dobu 3 hodin a míchání pokračovalo přes noc. Výsledná černá reakční směs byla rozředěna ethylacetatem a promyta vodným roztokem chloridu sodného (2 x), vysušena (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo bylo odpařena za zisku černého pěnovitého zbytku, který byl podroben rychlé chromatografii na silikagelu. Vymývání pomocí 25% ethylacetatu v hexanu poskytlo 367 mg (40 %) sloučeniny B ve formě šedé pevné pěny, a 264 mg sloučeniny A.

C. Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-4-trifenylmethylimidazolylacetyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok 370 mg (0,48 mmol) sloučeniny B ve 2 ml 1M roztoku chlorovodíku v kyselině octové byl při teplotě místnosti míchán po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla odpařena do sucha při nízké teplotě a odparek byl rozpuštěn ethylacetatem. Filtrace výsledné pevné látky poskytla 280 mg (83 %) sloučeniny C.

D. Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-4-trifenylmethylimidazolylacetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku 280 mg (0,4 mmol) sloučeniny C v 3 ml methylenchloridu bylo při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidáno 167 µl (1,2 mmol) triethylaminu a po něm 46 µl (0,6 mmol) methansulfonylchloridu. Po 0,5 hodině míchání bylo přidáno dalších 167 µl triethylaminu a 46 µl methansulfonylchloridu a míchání pokračovalo další 0,5 hodiny. Roztok byl bez dalšího zpracování podroben rychlé chromatografii na koloně 50 ml silikagelu. Vymývání směsí 50 %

ethylacetatu a hexanu poskytlo 165 mg (55 %) sloučeniny D ve formě pevné bílé pěny.

E. Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylacetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku 80 mg (0,11 mmol) sloučeniny D ve 2 ml methylenchloridu bylo přidáno 0,5 ml triethylsilanu a 1 ml kyseliny trifluoroctové a roztok byl při teplotě místnosti míchán pod atmosférou argonu po dobu 3 hodin. Reakční směs byla odpařena do sucha za zisku bílého pevného zbytku, který byl rozpuštěn etherem a 0,5 hodiny míchán. Rozpouštědlo bylo dekantováno a zbylé nerozpustné látky dvakrát promyty etherem. Zbylá pevná látka byla převedena do ethylacetatu a promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo odpařeno za zisku 54 mg pevné bílé pěny. Tato látka byla rozpuštěna v minimálním množství methylenchloridu a bylo přikapáno 90 µl 1M roztoku chlorovodíku v etheru. Reakční směs byla rozředěna dalším etherem a výsledná suspenze byla za chlazení ponechána stát přes noc. Pevná látka byla pod atmosférou dusíku filtrována za zisku 36 mg (62 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 244 ve formě bílého prachu.

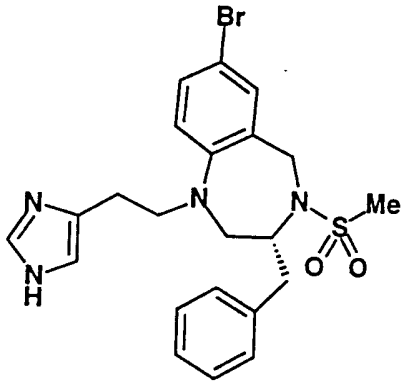
MS $(M+H)^+$ 503.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{23}N_4O_3S \cdot 1,5\ HCl$.

Vypočítáno: C, 47,35; H, 4,42; N, 10,04.

Nalezeno: C, 47,55; H, 4,41; N, 9,92.

Příklad 245



Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-1H-4-imidazolylethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

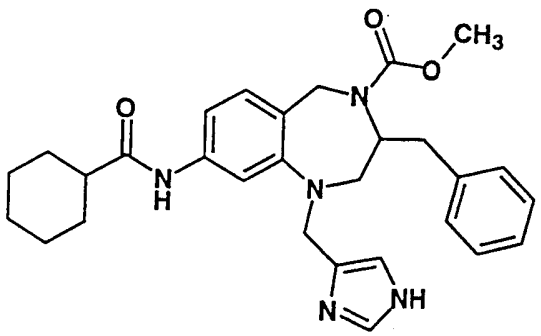
Do roztoku 80 mg (0,107 mmol) volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 244 v 0,5 ml tetrahydrofuranu byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidán 1 ml 1M boranu v tetrahydrofuranu. Čirý bezbarvý roztok byl 2 hodiny zahříván pod zpětným chladičem k varu, bylo přidáno 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zahřívání pokračovalo při teplotě 65 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla rozředěna vodou a dvakrát promyta ethylacetatem. Spojené organické vrstvy byly jedenkrát promyty zpětným tokem vodného roztoku chloridu sodného, vysušeny a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku čirého olejovitého zbytku, který byl podroben rychlé chromatografii na koloně 30 ml silikagelu. Vymývání směsí obsahující trichlormethan:methanol:hydroxid amonný (v poměrech 95:5:0,5) poskytlo 112 mg oleje. Tato látka byla rozpuštěna v 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a znovu 2 hodiny zahřívána na 80°C. Po ochlazení na teplotu místnosti byla reakční směs rozředěna vodou a dvakrát extrahována ethylacetatem. Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku 30mg zbytku. Rozetření této látky s etherem poskytlo bílou pevnou látku, která byla rozpuštěna v 0,2 ml methanolu a vysrážena přikapáním

etheru. Filtrace výsledné pevné látky poskytla 12 mg (21 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 245 ve formě bílého prachu.

MS $(M+H)^+$ (vysoké rozlišení): vypočteno, 489,0957. Nalezeno 489,096.

^{13}C NMR (67,8 MHz, CD_3OD): 24,7, 39,2, 40,3, 47,3, 53,3, 58,1, 60,8, 113,3, 118,1, 118,8, 128,3 130,1, 130,8, 131,0, 132,4, 134,0, 135,3, 139,8, 149,9 ppm.

Příklad 246



Dihydrochlorid methylesteru kyseliny 8-[(cyklohexyl-karbonyl)amino]-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

A. Dimethylester kyseliny 8-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-diazepin-4-karboxylové

Sloučenina A byla připravena ve formě pevné bílé látky ze sloučeniny D příkladu 98 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 26. Surová volná báze byla zpracována dále. MS $(M+H)^+$ 434.

B. Sloučenina B byla připravena ve formě bílé pěnovité pevné látky ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 27. Surová volná báze byla zpracována dále. MS $(M+H)^+$ 544.

C. N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-8-benzodiazepinyl]cyklohexanamid

Sloučenina C byla připravena ve formě světle hnědé pevné látky ze sloučeniny B, zpracováním se směsí chlorovodíku a dioxanu v methanolu při teplotě místnosti. MS $(M+H)^+$ 444.

D. Dihydrochlorid methylesteru kyseliny 8-[(cyklohexylkarbonyl)amino]-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

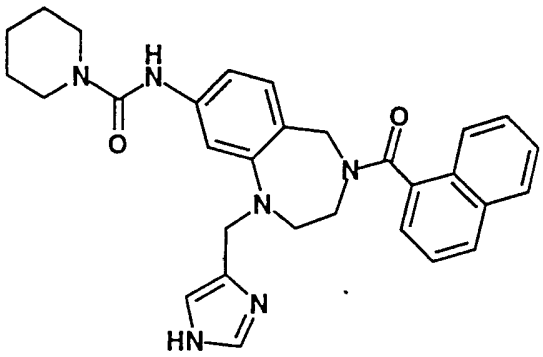
Do míchaného roztoku sloučeniny C (0,05 g, 0,09 mmol) v dichlormethanu byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidán methylchlorformiat (0,05 g, 0,09 mmol). Po třech dnech míchání byla směs rozdělena mezi trichlormethan (5 ml) a roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Vodná vrstva byla oddělena extrahována trichlormethanem (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty vrstvy byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn preparativní HPLC, gradientem 50 až 100% vodného methanolu, obsahujícím 0,1 % kyseliny trifluoroctové, a hydrochlorid byl vytvořen zpracováním s 1M roztokem chlorovodíku v etheru.

MS (M+H)+ 502.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,8 (s, 1H), 7,45-7,1 (m, 7,5H), 7,05 (m, 1H), 6,8 (m, 0,5 H), 4,67-4,35 (m, 4H), 4,58 (s, 3H), 3,4-3,0 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,9-1,2 (m, 10H).

09.07.99

Příklad 247



Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-1-piperidinkarboxamidu

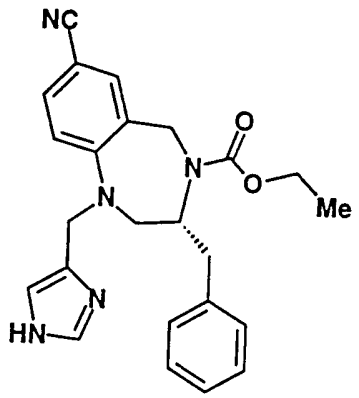
Do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 26 (0,050 g, 0,125 mmol) a triethylaminu (0,038 ml, 0,275 mmol) v suchém methylenchloridu (1 ml), byl při teplotě místnosti pod argonem přidán karbonyldiimidazol (0,045 g, 0,137 mmol). Po dvouhodinovém míchání byl přidán piperidin (0,013 ml, 0,132 mmol). Po dalších 15 hodinách míchání byla reakční směs rozředěna roztokem hydrogenuhličitanu sodného a trichlormethanem. Organická vrstva byla promyta roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vodným roztokem chloridu sodného (1 x 3 ml každého), vysušena síranem hořečnatým, filtrována a odpařena. Produkt byl čištěn HPLC s převrácenými fázemi s gradientem 40 až 90% vodného methanolu s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a hydrochlorid byl vytvořen zpracováním s 1M chlorovodíkem v etheru za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 247 (0,006g, 10 %).

MS (M+H)+ 509.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,5 (d, 1H, J = 19 Hz), 8,06-7,9 (m, 2H), 7,69-7,3 (m, 7H), 7,2 (d, 0,5 H, J = 7 Hz), 6,9 (d, 0,5 H, J = 7 Hz), 6,5 (d, 0,5H, J = 7 Hz), 5,89 (t, 0,5 H), 4,6-

3,88 (m, 4,5 H), 3,6-3,3 (m, 1,5H), 3,18-2,85 (m, 1,5H), 1,65-1,55 (m, 6H).

Příklad 248



Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)4H-1,4-benzodizepin-4-karboxylové

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Do míchaného roztoku anhydridu kyseliny bromisatové (150 g, 563 mmol) v bezvodém pyridinu (1,5 l) byl pod atmosférou argonu přidán hydrochlorid methylesteru D-fenylalaninu 127 g, 590 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (2 g). Výsledný roztok byl tři dny vařen pod zpětným chladičem a poté ochlazen na teplotu místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Odparek byl rozpuštěn ve 3 litrech dichlormethanu a roztok byl promyt 10% kyselinou chlorovodíkovou a roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen za zisku pěny, která byla suspendována v diethyletheru (1,0 l). Směs byla míchána a bylo přidáno 100 ml dichlormethanu pro rozražení emulze. Po 3 hodinách chlazení v ledové lázni byla pevná látka odfiltrována, promyta diethyletherem a malým množstvím dichlormethanu a vysušena ve vysokém vakuu za zisku 152 g (78,4 %) sloučeniny A.

09.07.99

^{13}C-NMR (DMSO-D_6) 33,31, 53,69, 115,94, 123,31, 126,43, 128,22, 129,39, 132,63, 134,97, 136,19, 137,76, 166,45, 171,11 ppm.

B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchaného a chlazeného (0 °C, ledová lázeň) roztoku sloučeniny A (100 g, 290 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (1,5 l) pod atmosférou argonu byl přidán boran-tetrahydrofuranový komplex (1,0M roztok, 1450 ml, 1450 mmol). Výsledný roztok byl přes noc opatrně zahříván pod zpětným chladičem k varu. Roztok byl ochlazen na 0 °C a až do ukončení pěnění byl pomalu přidáván methanol. Rozpouštědlo bylo odpařeno do sucha. Odparek byl rozpuštěn v methanolu (900 ml), byl přidán 25% vodný roztok chlorovodíku (180 ml) a směs byla pod atmosférou argonu 2 hodiny opatrně zahřívána pod zpětným chladičem k varu. Výsledný roztok byl v ledové lázni ochlazen na 0 °C, byl pomalu přidán diethylether (300 ml) a směs byla 1 hodinu míchána. Pevná látka byla odfiltrována. Filtrát byl odpařen, odparek a pevný podíl byly spojeny, přelity 500 ml diethyletheru a 500 ml acetonu a suspendovány ve 2 l dichlormethanu a 1 l vody. Hodnota pH suspenze byla upravena na 11 pomocí 3N roztoku hydroxidu sodného. Dichlormethanová vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla nasycena chloridem sodným a extrahována dichlormethanem. Spojené organické extrakty byly promyty vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny bezvodým síranem sodným a odpařeny za zisku 89 g (97% výtěžek) sloučeniny B ve formě světle hnědé pevné látky.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 40,55, 52,19, 54,22, 61,74, 112,52, 120,25, 126,50, 128,60, 129,30, 130,13, 132,09, 133,96, 138,52, 148,13 ppm.

C. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitril

09.07.99

Do míchané suspenze sloučeniny B (60 g, 190 mmol) v bezvodém 1-methyl-2-pyrrolidinonu (600 ml) pod atmosférou dusíku byl přidán kyanid měďný (51 g, 569 mmol). Směs byla 3,5 hodiny zahřívána na 200 °C. Směs byla za silného míchání pomalu přidána do 15% roztoku ethylendiaminu ve vodě (1,5 l). Po jedné hodině míchání byla vzniklá kaše extrahována ethylacetatem (3 x 750 ml). Ethylacetatové extrakty byly spojeny, promyty roztokem 10% hydroxidu amonného (2 x 750 ml) a vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny bezvodým síranem sodným a odpařeny za zisku černé gumovité látky. Tato látka byla protlačena podložkou ze silikagelu (E. Merck 230-400 mash, 1,2 kg) s vymýváním ethylacetatem za zisku 40 g (80 %) sloučeniny C ve formě nahnědlé pevné látky.

^{13}C-NMR (CD_3OD) 40,84, 49,23, 51,62, 51,71, 62,56, 101,42, 119,14, 120,99, 127,56, 129,66, 130,38, 132,71, 134,86, 139,82, 156,29 ppm.

D. (R)-7-Kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina D byla připravena ze sloučeniny C následujícím sledem kroků: sloučenina C příkladu 98, provedeno bez přítomnosti triethylaminu a s čištěním rychlou chromatografií na oxidu křemičitém směsí 4:1 hexany:ethylacetatu, sloučenina D příkladu 1, zpracování se 4M roztokem chlorovodíku ve směsi 1:1 dioxan:ethylacetat. MS (M+H)+ 344.

E. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)4H-1,4-benzodizepin-4-karboxylové

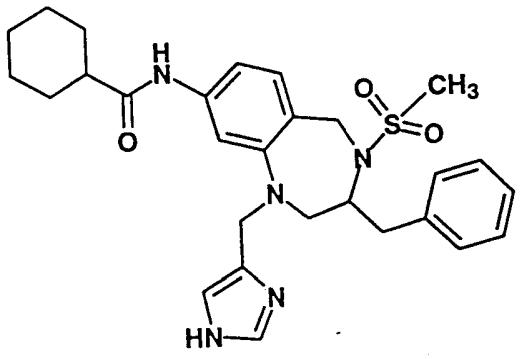
Ethylchlorformiat (0,023 ml, 0,24 mmol) byl při 0 °C pod atmosférou argonu přidán do roztoku sloučeniny D (0,10 g, 0,22 mmol) a DIPEA (0,16 ml, 0,9 mmol) v suchém methylenchloridu (1 ml). Po 2,5 dnech míchání byla reakční směs rozdělena mezi roztok hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a

trichlormethan (20 ml). Vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (2 x 10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn na koloně pro rychlou chromatografii s vymýváním ethylacetatem (200 ml) a směsí 19/1 trichlormethan/methanol (200 ml), zpracován s 1N roztokem hydroxidu sodného pro odstranění acylových skupin na imidazolu a poté zpracován s chlorovodíkem v etheru za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 248 (0,047 g, 52 %).

MS (M+H)+ 416.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,9 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,48-7,12 (m, 8H), 6,9 (m, 8H), 6,9 (m, 1H), 5,0-4,4 (m, 5H), 4,8-3,7 (m, 3H), 3,4-3,2 (m, 2H), 2,89-2,7 (m, 2H), 1,03 (m, 3H).

Příklad 249



Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodi-8-azepinyl]cyklohexankarboxamidu

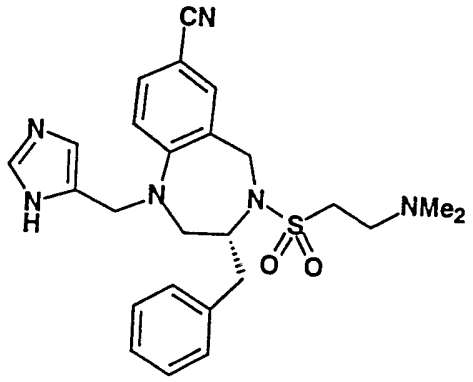
Methansulfonylchlorid (0,024 ml, 0,38 mmol) byl pod atmosférou argonu při teplotě místnosti přidán do heterogenní směsi sloučeniny C příkladu 246 (0,030 g, 0,054 mmol), dimethylformamidu (0,2 ml) a triethylaminu (0,2 ml) v suchém methylenchloridu (0,3 ml). Po 2,5 dnech míchání byl přidán další ekvivalent methansulfonylchloridu. Po 3

hodinách míchání byla směs rozředěna roztokem hydrogenuhličitanu sodného a trichlormethanem, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva extrahována chloroformem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (5 ml) a roztokem chloridu sodného (5 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn na koloně pro rychlou chromatografii naplněné oxidem křemičitým, s vymýváním trichlormethanem a směsí 9/1 trichlormethanu /methanolu (200 ml každého), za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 249 (5 mg, 17 %).

MS (M+H)+ 522.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,88 (s, 1H), 7,5 (m,2H), 7,3 (m, 5H), 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,8 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,8-4,2 (m, 5H), 3,6 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,3 (m, 3H), 1,6-1,9 (m, 5H), 1,1-1,5 (m, 4H), 0,9 (m, 2H).

Příklad 250



Dihydrochlorid (R)-7-kyan-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-kyan-4-(ethenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin

09.07.99

2-Chlorethansulfonylchlorid (1,85 g, 11,4 mmol) byl pod atmosférou argonu přidán do roztoku sloučeniny D příkladu 248 (1,0 g, 3,79 mmol) a DIPEA (2,6 ml, 15,2 mmol) v dichlormethanu (16 ml). Po 16 hodinách míchání byla reakční směs rozředěna chloroformem a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla opětovně dvakrát extrahována chloroformem. Spojené organické extrakty byly dvakrát promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztoku chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn na koloně pro rychlou chromatografii plněné oxidem křemičitým s vymýváním nejprve 75%, poté 50% hexany v ethylacetatu, za zisku sloučeniny A (0,31 g, 23 %). MS (M+H)+ 434.

B. (R)-7-Kyan-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin

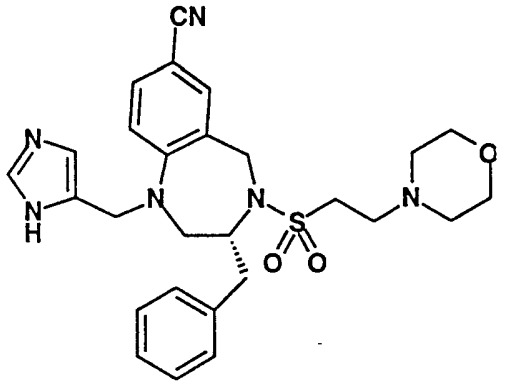
Sloučenina A (0,59 g, 1,36 mmol) ve 2M roztoku dimethylaminu v tetrahydrofuranu (15 ml, 30 mmol) byla 16 hodin zahřívána v uzavřené trubici na teplotu 60 °C. Reakční směs byla odpařena a odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradient 30 až 90% methanolu ve vodě s 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vyčištěná sůl kyseliny trifluoroctové byla převedena na hydrochlorid pomocí roztoku chlorovodíku v etheru a lyofilizována za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 250 (11 mg, 1,7 %).

MS (M+H)+ 479.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 8H), 6,9 (m, 1H), 4,8-4,4 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 3,4-3,1 (m, 5H), 3,0-2,7 (m, 8H).

09.07.99

Příklad 251



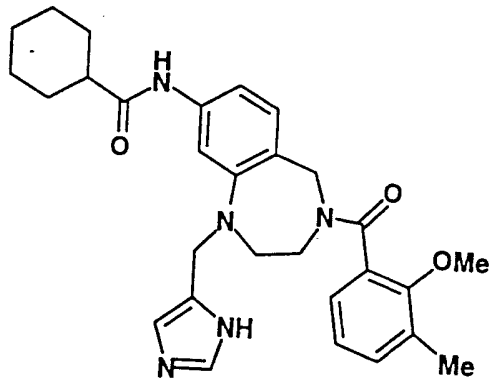
Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]-sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena ze sloučeniny A příkladu 250 a morfolinu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 250 (61 %).

MS (M+H)+ 521.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,9 (s, 1H), 7,75-7,2 (m, 8H), 6,95 (m, 1H), 5,0-4,4 (m, 3H), 4,1-3,7 (m, 7H), 3,5-3,1 (m, 6H), 3,0 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H).

Příklad 252

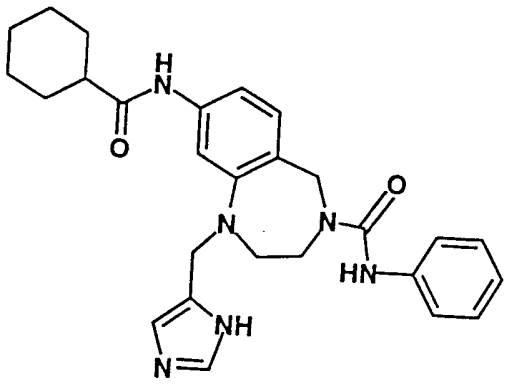


Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2-methoxy-3-methylbenzoyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexankarboxamidu

Do roztoku sloučeniny C příkladu 246 (46 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) byly postupně při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidány kyselina 2-methoxy-3-methyl-benzoová (20 mg, 0,12 mmol), DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol), HOAt (16 mg, 0,12 mmol) a EDC (23 mg, 0,12 mmol). Po 18 hodinách byly přidány roztok hydroxidu sodného (1N, 1 ml) a methanol (2 ml). Po 25 minutách těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi chloroform (15 ml) roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelu s vymýváním 5% methanolem v chloroformu, za zisku pevné bílé látky (42 mg, 83 %), která byla rozpuštěna v methanolu (1 ml) a poté byl přidán roztok chlorovodíku v etheru (1N, 2 ml). Směs byla odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 252 ve formě žluté pevné látky (50 mg).

MS (M+H)+ 502,3.

Příklad 253



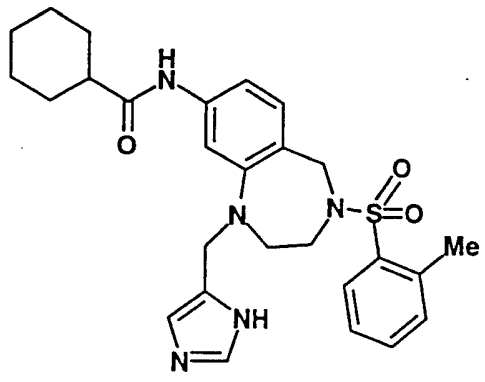
Dihydrochlorid 8-[(cyklohexylkarbonyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

09.07.98

Do roztoku sloučeniny C příkladu 246 (46 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) byly při teplotě místnosti pod atmosférou argonu postupně přidány fenylisokyanat (13 µl, 0,12 mmol) a DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol). Po 18 hodinách byl přidán roztok hydroxidu sodného (1N, 1 ml), a methanol (2 ml). Po 25 minutách byly těkavé látky odpařeny ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi chloroform (15 ml) a vodu (10 ml). Část požadovaného produktu, která se vysrážela, byla odfiltrována. Organická vrstva byla oddělena a odpařena ve vakuu. Zbytek byl smíchán s pevným podílem získaným filtrací, rozpuštěn ve směsi methanol/kyselina trifluoroctová a čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi, s vymýváním 50 až 90% vodným methanolem s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové. Vhodné podíly byly shromážděny a odpařeny. Odparek byl zpracován s 1N roztokem chlorovodíku a následně odpařen. Po třech zpracováních byl odparek rozpuštěn ve vodě a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 253 ve formě žluté pevné látky (30 mg, 55 %).

MS (M+H)+ 473,3.

Příklad 254



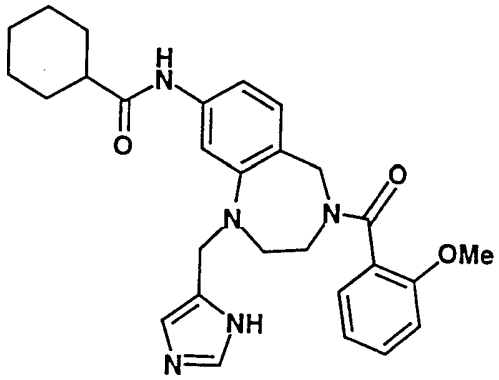
Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-methylfenyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexanamidu

09.07.99

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena ve formě žluté pevné látky ze sloučeniny C příkladu 246 a 2-methylbenzensulfonylchloridu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 253, kromě toho, že reakční směs po zastavení reakce a odpaření byla přímo čištěna preparativní HPLC (29 %).

MS (M+H)+ 508,2.

Příklad 255

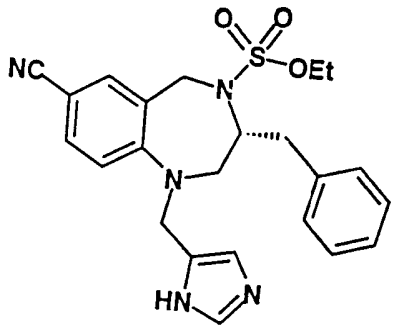


Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(2-methoxyfenyl)karbonyl]-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexanamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 255 byla připravena jako světle žlutá pevná látka ze sloučeniny C příkladu 246 a kyseliny 2-methoxybenzoové, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 252.

MS (M+H)+ 488,3.

Příklad 256



Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonové

A. Ethylester kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonové

Ethylchlorsulfonat (0,49 g, 3,41 mmol) byl při 0 °C a pod atmosférou argonu přidán do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (0,3 g, 1,13 mmol) a DIPEA (0,78 ml, 4,55 mmol) v dichlormethanu (8 ml). Po 16 hodinách míchání byla směs ohřáta na teplotu místnosti, rozředěna chloroformem a roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována chloroformem. Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 1N roztokem chlorovodíku a dvakrát roztokem chloridu sodného ve vodě, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny A (0,54 g, 13 %).

MS $(M-H)^-$ 370.

B. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonové

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 256 byla připravena ze sloučeniny D příkladu 1, s užitím dichlore-

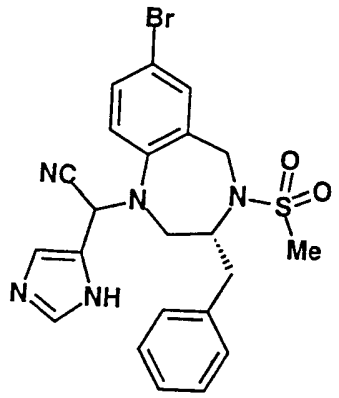
09.07.99

thanu a 3A sít. Čištění preparativní HPLC, následované převedením na hydrochlorid a lyofilizací poskytlo sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 256.

MS $(M+H)^+$ 535.

^{1}H NMR 400 MHz, (CD_3OD): δ 8,9 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 8H), 6,9 (d, 1H, J = 8 Hz), 5-4,4 (m, 4H), 4,3 (m, 1H), 4-3,2 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Příklad 257



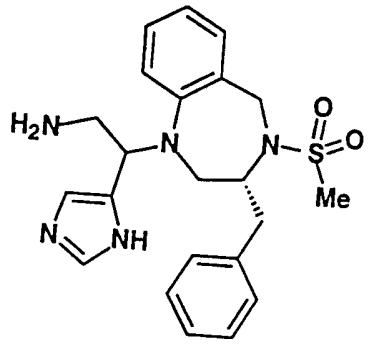
Hydrochlorid (3R)-7-brom-1-[kyan(1H-4-imidazolyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku sloučeniny C příkladu 224 (390 mg, 1,0 mmol) ve 3 ml směsi acetonitrilu, methanolu a kyseliny octové (poměr 1:1:1) byl přidán 4-formylimidazol (100 mg, 1,04 mmol) a následně kyanid sodný (55 mg, 1,12 mmol). Směs byla dva dny míchána při teplotě místnosti, přerušena nasyceným roztokem uhličitanu draselného (2 ml) a rozdělena mezi ethylacetat a 1N roztok hydroxidu amonného. Organická vrstva byla oddělena a promyta roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena za zisku pevné látky (400 mg, 80 %). Část byla převedena na hydrochlorid rozpuštěním v methanolu, přidáním 1N roztoku chlorovodíku v etheru a odpařením rozpouštědla za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 257.

TLC Rf = 0,50 (ethylacetat, 2 kapky).

MS $(M+H)^+$ 500.

Příklad 258

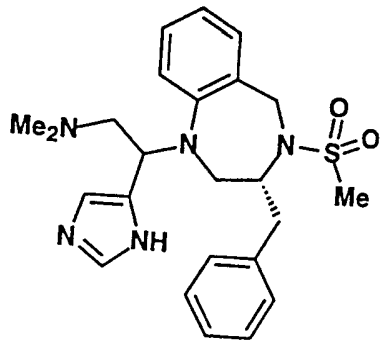


Dihydrochlorid (3R)-1-[2-amino-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchané suspenze tetrahydridohlinitanu lithného (95 mg, 2,5 mmol) v etheru pod argonem a při teplotě místnosti byl přidán roztok volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 257 (250 mg, 0,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu. Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 8 hodin a poté rozředěna tetrahydrofuranem, dále ethylacetatem a hydroxidem amonným. Suspenze byla 18 hodin míchána při teplotě místnosti a poté zfiltrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu a odparek byl čištěn chromatografií (směsí ethylacetat/methanol/hydroxid amonný, v poměru 10:1:0,1) na oxidu křemičitém, za zisku polotuhé látky (80 mg, 38 %). Část byla převedena na hydrochlorid jak je popsáno v příkladu 257.

MS $(M+H)^+$ 426.

Příklad 259

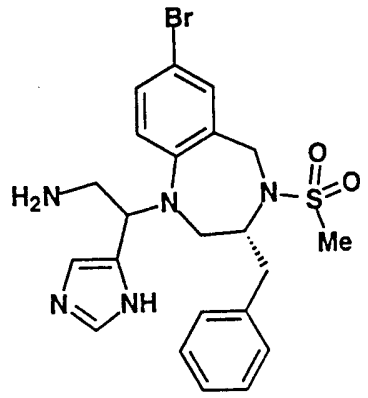


Dihydrochlorid (3R)-1-[2-(dimethylamino)-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 258 (20 mg) v methanolu (1 ml) a kyseliny octové (0,5 ml) s octanem sodným (100 mg), bylo přidáno 30 µl formaldehydu (37% vodný roztok) a poté 15 mg natriumkyanborohydridu. Směs byla 15 minut míchána, byl přidán další formaldehyd (30 µl) a natriumkyanborohydrid a směs byla míchána dalších 30 minut a poté rozředěna ethylacetatem a přerušena 3 ml roztoku hydroxidu amonného. Organická vrstva byla oddělena, promyta 1N roztokem hydroxidu amonného a roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena. Zbytek byl převeden na hydrochlorid jak je popsáno v příkladu 257 (23 mg).

MS $(M+H)^+$ 454.

Příklad 260

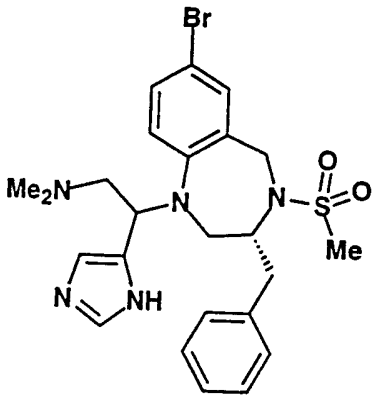


Dihydrochlorid (3R)-1-[2-amino-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 258 (20 mg) v chloroformu (1,5 ml) byl přidán tetrabutylamoniumperbromid. Směs byla při teplotě místnosti 10 minut míchána a reakce poté přerušena vodným roztokem NaS_2O_3. Organická vrstva byla oddělena a promyta chloroformem. Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (směsí ethylacetat/methanol-/hydroxid amonný v poměru 10:1:0,1) za zisku bílé pevné látky (17 mg), která byla převedena na hydrochlorid jak je popsáno v příkladu 257.

MS $(M+H)^+$ 504.

Příklad 261

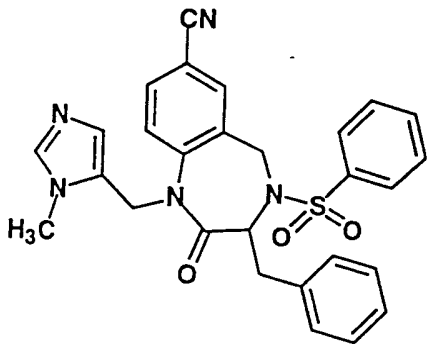


Dihydrochlorid (3R)-1-[2-(dimethylamino)-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 261 byla připravena ze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 260, jak je popsáno pro příklad 259.

MS $(M+H)^+$ 532.

Příklad 262



Hydrochlorid 7-kyan-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzo-2-diazepinon

A. Methylester (R)-N-(2-amino-5-brom-fenylmethyl)-N-(methansulfonyl)fenylalaninu

Do míchaného roztoku methylesteru (R)-N-(2-aminofenylmethyl)-N-(methansulfonyl)fenylalaninu (připraveného z hydrochloridu methylesteru D-fenylalaninu reduktivní aminací 2-nitrobenzaldehydem, následovanou reakcí s methansulfonylchloridem v pyridinu a redukcí chloridem cínatým v ethylacetatu) (7,0 g, 16,5 mmol) v chloroformu (75 ml) byl při teplotě místnosti po částech přidán tetrabutylamoniumperbromid (7,1 g, 14,8 mmol). Směs byla při teplotě místnosti ponechána 30 minut promíchat. Byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného, poté byl přidán pevný thiosíran sodný. Směs byla 1 hodinu míchána, odpařena ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi vodu a 50% roztok ethylacetatu v hexanech. Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn na koloně pro rychlou chromatografii za zisku sloučeniny A ve formě oleje (4,5 g, 54 %). MS

$(M+H)^+$ 503.

$[a]D^{20}$: +29,6 ° (trichlormethan, c = 0,25).

B. 7-Kyan-1,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzo-2-diazepinon

Roztok sloučeniny A (2,05 g, 4,07 mmol) v N-methylpyrrolidonu (10 ml) v přítomnosti kyanidu měďného (1,1 g, 12,3 mmol) byl 4 hodiny zahříván na teplotu 195 °C. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a rozdělena mezi roztok hydroxidu amonného a methylenchlorid. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena. Odparek byl krystalizován z methanolu za zisku za sloučeniny B ve formě hnědé pevné látky (1,1 g, 65 %).

MS $(M+H)^+$ 416.

Teplota tání 222-223 °C.

C. 7-kyan-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1-trifenylmethyl-1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzo-2-diazepinon

Do míchaného roztoku sloučeniny B (310 mg, 0,74 mmol), N-triethylimidazol-4-methanolu (510 mg, 1,5 mmol) a trifenylfosfinu (450 mg, 1,72 mmol) ve směsi toluenu a dichlorethanu (20 ml/3 ml) byl při teplotě 60 °C pod atmosférou argonu přidán diethylazodikarboxylat (300 µl, 1,9 mmol). Směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 60 °C a poté rozdělena mezi ethylacetat a vodu. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem chloridu sodného, vysušena odpařena ve vakuu a čištěna rychlou sloupcovou chromatografií (směs ethylacetat/hexany, v poměru 2:3) za zisku sloučeniny C ve formě oleje (450 mg, 82 %).

MS $(M+H)^+$ 740.

D. Hydrochlorid 7-kyan-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzo-2-diazepinon

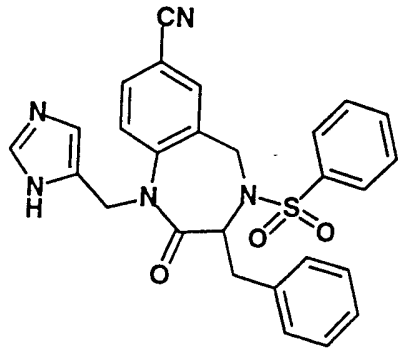
Do roztoku sloučeniny C (210 mg, 0,28 mmol) v tetrahydrofuranu míchaného při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu byl přidán methyltrifluormethylsulfonat (35 µl, 0,31 mmol). Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 10 minut. Byly přidány kyselina octová (0,5 ml) a triethylsilan (0,25 ml). Směs byla 30 minut zahřívána na teplotu 60 °C a poté rozdělena 1N roztok hydroxidu sodného a ethylacetat. Organická vrstva byla oddělena a promyta roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou sloupcovou chromatografií za zisku volné báze sloučeniny D ve formě oleje (100 mg, 71 %). Tento byl rozpuštěn v methanolu a byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru. Rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku

sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 262 ve formě pevné látky .

MS $(M+H)^+$ 512.

Teplota tání 160 °C.

Příklad 263



Hydrochlorid 7-kyan-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzo-2-diazepinon

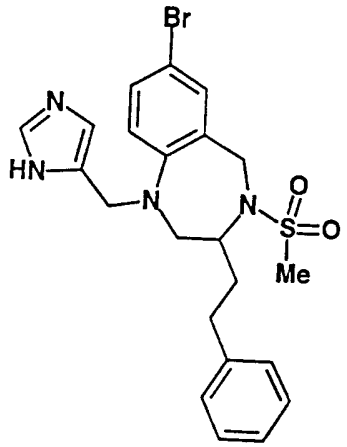
Do roztoku sloučeniny C příkladu 262 (200 mg, 0,27 mmol) v trichlormethanu míchaného při teplotě místnosti a pod argonem byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml) a poté triethylsilan (0,5 ml). Směs byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti a poté rozdělena mezi 1N roztok hydroxidu amonného a ethylacetat. Organická vrstva byla oddělena a promyta roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou sloupcovou chromatografií (směsí ethylacetatu a methanolu, 95:5) za zisku volnou bázi sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 263 ve formě oleje (110 mg, 82 %). Tento byl rozpuštěn v methanolu a dále byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru. Rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 263 jako pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 498.

09.07.99

Teplota tání 195 °C.

Příklad 264



Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina A byla připravena z D,L-homoPhe a anhydridu kyseliny 6-bromisatové, jak je popsáno následujícími kroky: sloučenina A příkladu 80, kromě toho, že byl použit dimethylformamid místo pyridinu a směs byla zahřívána na teplotu 50 °C po dobu 24 hodin, sloučenina B příkladu 80, sloučenina C příkladu 80.

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina A (100 mg, 0,30 mmol) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (5 ml) a do této směsi byl přidán DIEA (211 µl, 1,21 mmol)a poté methansulfonylchlorid (94 µl, 1,21 mmol). Roztok byl 30 minut míchán, odpařen, opětovně rozpuštěn v ethylacetatu (50 ml) a promyt vodou (3 x 20 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za zisku sloučeniny B ve formě světle hnědé sklovité látky.

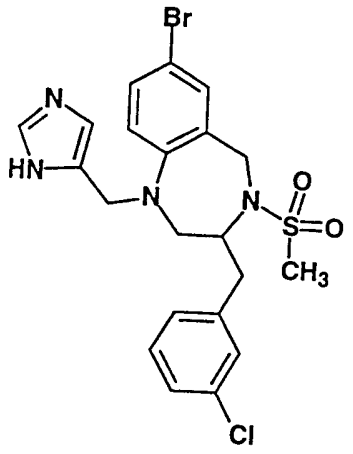
09.07.99

C. Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina C a 4-formylimidazol byly rozpuštěny v 1,2-dichlorethanu (5,0 ml) a kyselině octové (0,5 ml) a do směsi byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid. Směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 50 °C a poté byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (5 ml). Směs byla odpařena a odparek byl rozdělen mezi vodu (20 ml) a ethylacetat (20 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (10 ml), roztokem chloridu sodného (10 ml), vysušena (síranem hořečnatým), odpařena a čištěna preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vhodné frakce byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány. Lyofilizát byl rozpuštěn v methanolu (0,5 ml) a 1N roztoku chlorovodíku (5 ml). Směs byla odpařena a lyofilizována. Tento postup byl opakován do zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 264 ve formě pevné bílé látky (15 mg, 19 %).

MS $(M+H)^+$ 490.

Příklad 265



Dihydrochlorid 7-brom-3-[(3-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. Kyselina 2-[2-(1,1-dimethyl-ethoxykarbonylamino)-3-(3-chlorfenyl)propylamino]-5-brombenzoová

N-Boc-3-chlor-fenylalaninal (800 mg, 2,8 mmol) a kyselina 2-amino-5-brombenzoová (660 mg, 3,06 mmol) byly rozpuštěny v methanolu (10 ml). Byly přidány molekulové síto (3A, 7,0 g) a ledová kyselina octová (0,2 ml) a směs byla 30 minut míchána. Během 30 minut byl po částech přidán natriumkyanborohydrid (200 mg, 2,99 mmol). Směs byla 16 hodin míchána, ochlazena na 0 °C a poté byl pomalu přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Směs byla 30 minut míchána, odpařena a extrahována ethylacetatem (100 ml). Ethylacetatová vrstva byla promyta vodou (100 ml), roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Preparativní HPLC (gradient vodného methanolu, 0,1 % kyselina trifluoroctová) poskytla sloučeninu A ve formě čirého oleje (100 mg, 7 %).

MS $(M+H)^+$ 481.

B. Kyselina 2-[2-amino-3-(3-chlorfenyl)propylamino)]-brombenzoová

Sloučenina A (100 mg, 0,21 mmol) byla 40 minut míchána v dimethylsulfidu (0,1 ml) a 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu (10 ml). Směs byla odpařena, opětovně rozpuštěna v methylenchloridu (20 ml) a odpařena. Tento naposled uvedený postup byl třikrát opakován, za zisku sloučeniny B ve formě čiré sklovité látky.

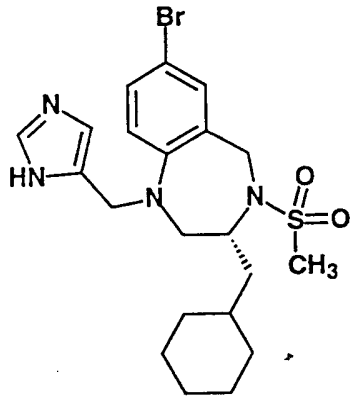
C. Dihydrochlorid 7-brom-3-[(3-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Sloučenina C byla připravena ve formě pevné bílé látky ze sloučeniny B následujícím sledem kroků: sloučenina B příkladu 80, sloučenina C příkladu 80, sloučenina B příkladu 264, sloučenina C příkladu 264.

MS $(M+H)^+$ 510.

Příklad 266



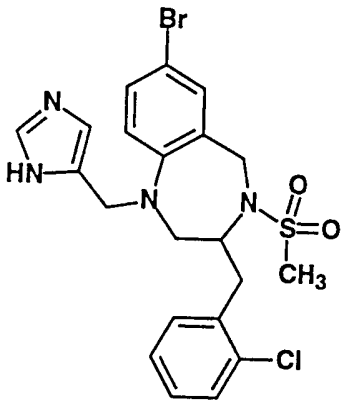
Dihydrochlorid (R)-7-brom-(3-cyklohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro—1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 266 byla připravena ve formě pevné bílé látky z D-N-Boc-cyklohexylalaninalu, jak je popsáno v příkladu 265.

MS $(M+H)^+$ 510.

09.07.99

Příklad 267

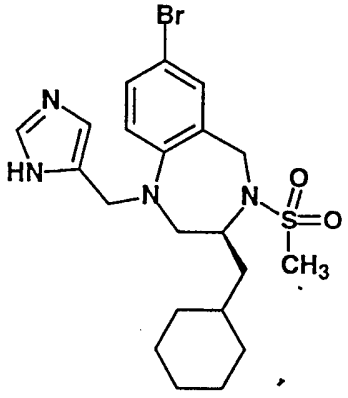


Dihydrochlorid 7-brom-3-[(2-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 267 byla připravena ve formě pevné bílé látky z D,L-N-Boc-2-chlorfenylalaninalu, jak je popsáno v příkladu 265.

MS $(M+H)^+$ 510.

Příklad 268



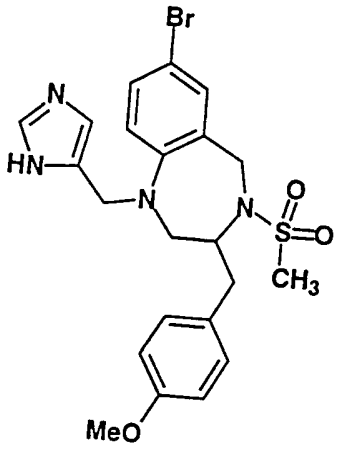
Dihydrochlorid (S)-7-brom-3-(cyklohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 268 byla připravena ve formě pevné bílé látky z L-N-Boc-cyklohexylalaninalu, jak je popsáno v příkladu 265.

MS $(M+H)^+$ 482.

Příklad 269

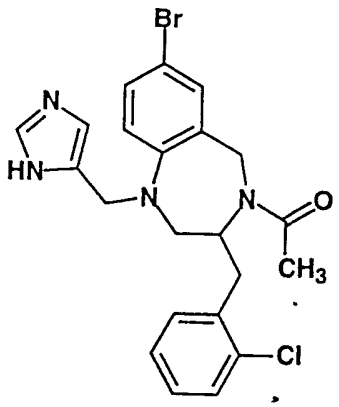


Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(4-methoxyfenyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 269 byla připravena ve formě pevné bílé látky z D,L-N-Boc-4-methoxyfenylalaninalu, jak je popsáno v příkladu 265.

MS $(M+H)^+$ 506.

Příklad 270

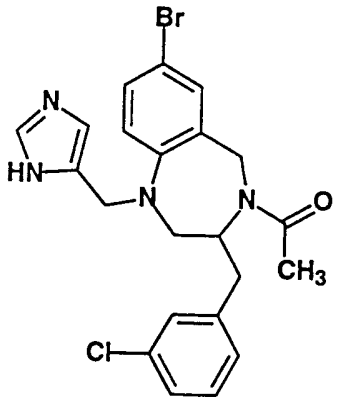


Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(2-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 270 byla připravena ve formě pevné bílé látky ze 7-brom-3-[(2-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinu, jak je popsáno pro sloučeniny C a D příkladu 80.

MS $(M+H)^+$ 475.

Příklad 271



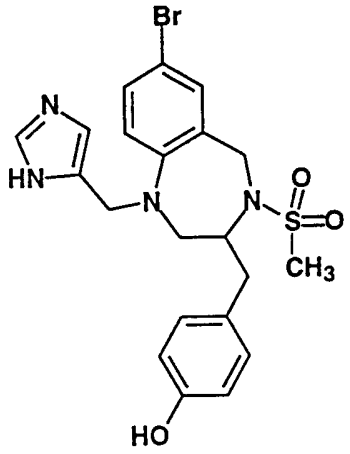
Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(3-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 271 byla připravena ve formě pevné bílé látky ze 7-brom-3-[(3-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinu, jak je popsáno v příkladu 270.

MS $(M+H)^+$ 475.

09.07.99

Příklad 272



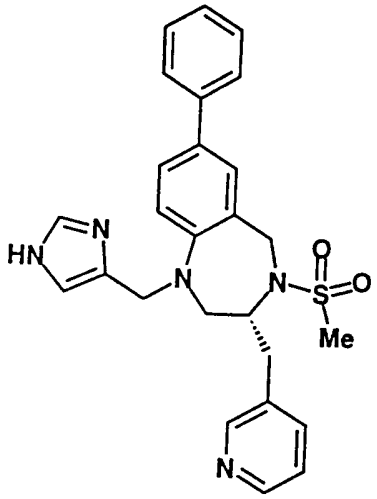
Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(4-hydroxyfenyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 269 (30 mg, 0,059 mmol) ve směsi dichlormethanu (5 ml) a 1,2-dichlorethanu (5 ml) byl přidán roztok bromidu boritého (1M roztok v dichlormethanu, 0,5 ml). Směs byla 16 hodin míchána a poté byl přidán 5% roztok hydroxidu amonného (10 ml). Směs byla míchána další hodinu, odpařena a odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové).Vhodné frakce byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány. Tento Lyofilizát byl rozpuštěn v methanolu (0,5 ml) a 1N roztoku chlorovodíku (5 ml). Směs byla odpařena a lyofilizována. Tento postup byl opakován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 272 ve formě pevné bílé látky (20 mg, 60 %).

MS $(M+H)^+$ 490.

09.07.99

Příklad 273

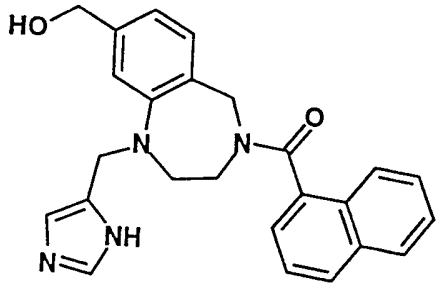


Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 273 byla připravena ve formě pevné světle žluté látky z D-pyridylalaninu a sloučeniny B příkladu 226 následujícími kroky:sloučenina C příkladu 226, sloučenina D příkladu 226, sloučenina B příkladu 264, sloučenina C příkladu 264.

MS $(M+H)^+$ 474.

Příklad 274



Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-8-(hydroxymethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. Kyselina 8-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionyl)karboxylová

Směs anhydridu kyseliny 7-karboxyisatové (připraveného z trifosgenu a kyseliny 4-karboxyl-2-aminobenzoové, 20 g, 0,09 mol) a hydrochloridu ethylglycinu (13,5 g, 0,097 mol) v bezvodém pyridinu (200 ml) byla 30 hodin zahřívána pod zpětným chladičem k varu a poté ochlazena na teplotu místnosti. Pyridin byl odpařen a odparek byl promyt vodou a poté ethylacetatem. Pevný podíl byl sušen za sníženého tlaku za zisku sloučeniny A (17,5 g, 88 %), ve formě pevné bílé látky.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-8-(hydroxymethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do suspenze sloučeniny A (10 g, 45 mmol) v dimethyletheru ethylenglykolu (10 ml) byl přidán 1M roztok boranu v tetrahydrofuranu. Suspenze byla 1 hodinu míchána při teplotě místnosti, 8 hodin zahřívána k varu pod zpětným chladičem, ochlazena na 0 °C a poté byla reakce přerušena pomocí 20 ml 6N roztoku chlorovodíku. Rozpouštědlo bylo odpařeno, odparek byl rozpuštěn ve vodě (30 ml) a směs byla neutralizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného a opařena. Odparek byl odpařen z methanolu a čištěn rychlou sloupcovou chromatografií (10 % methanolu, 1 % hydroxidu amonného v dichlormethanu) za zisku sloučeniny B ve formě bílé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 179.

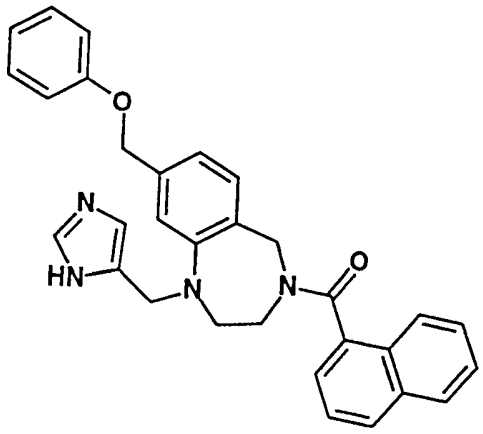
C. Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-8-(hydroxymethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 274 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky ze sloučeniny B, jak je popsáno pro sloučeninu F příkladu 41, s chromatografií s využitím směsi 5 % methanolu a 0,5 %

hydroxidu amonného v methylenchloridu, a sloučeniny D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC před tvorbou hydrochloridu.

MS $(M+H)^+$ 413.

Příklad 275



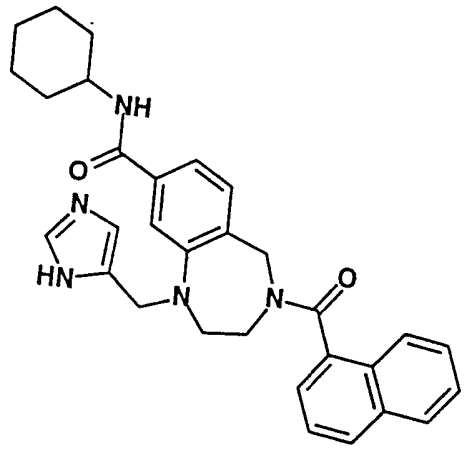
Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-(fenoxymethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 274 (0,38 g, 0,9 mmol) a Boc_2O (1,23 g, 5,4 mmol) v dichlormethanu (10 ml) byl 48 hodin míchán a poté odpařen. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (4 % methanolu v dichlormethanu), za zisku analogu chráněného imidazolu ve formě pevné bílé látky (0,190 g, 40 %). Směs části této látky (42 mg, 0,08 mmol), trifenylfosfin (28 mg, 0,1 mmol), fenolu (30 mg, 0,3 mmol) a diethylazodikarboxylatu (0,05 ml, 0,3 mmol) v tetrahydrofuranu (7 ml) byla 48 hodin míchána pod atmosférou dusíku. Byl přidán 1N roztok chlorovodíku (5 ml). Směs byla 1 hodinu míchána a poté odpařena. Odparek byl zpracován se 6 M chlorovodíku, extrahován dichlormethanem (2 x 10 ml) a vodná vrstva byla odpařena za zisku pevné látky, která byla čištěna preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převe-

den na hydrochlorid lyofilizací z 1M roztoku chlorovodíku (5 ml) za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 275 ve formě pevné bílé látky (10 mg, 24 %).

MS $(M+H)^+$ 489.

Příklad 276



Dihydrochlorid N-cyklohexyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-8-(hydroxymethyl)-1H-1,4-bis-(1-naftalenylkarbonyl)benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B příkladu 274 (24 g, 29 mmol) v pyridinu (150 ml) byl přidán naftoylchlorid (18 ml, 110 mmol) a výsledný roztok byl 10 hodin míchán a poté vlit do směsi ledu a vody. Výsledná sraženina byla filtrována a pevná látka byla promyta vodou a podrobena rychlé chromatografii (3% methanolu v dichlormethanu) za zisku trinaftoatu jako žluté pevné látky (8,4 g, 45 %). Část této látky (5,63 g, 87 mmol) v methanolu byla 10 hodin míchána s 1M roztokem methanolatu sodného v methanolu (40 ml) a poté odpařena. Odparek byl rozpuštěn dichlormethanu (150 ml) a roztok byl promyt vodou (50 ml) a 1N roztokem chlorovodíku, vysušen síranem sodným a odpařen. Čištění rychlou chromatografií (5

09.07.99

% methanolu v dichlormethanu) poskytlo sloučeninu A ve formě pevné bílé látky (3,8 g, 89 %).

MS $(M+H)^+$ 486.

B. Kyselina 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-naftalenylkarbonyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxylová

Jonesovo činidlo (5 % oxidu chromového v 10% kyselině sírové ve vodě, 15 ml) bylo při teplotě 0 °C pomalu přidáno do roztoku sloučeniny A (2,7 g, 5,6 mmol) v acetonu (50 ml). Roztok byl 1 hodinu míchán při teplotě místnosti. Přebytek oxidu chromového byl rozložen přídavkem isopropylalkoholu. Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny síranem sodným a odpařeny za zisku pevné látky, která byla čištěna rychlou chromatografií (5 % methanolu v dichlormethanu) za zisku sloučeniny B ve formě pevné látky (2,30 g, 82,7 %).

MS $(M+H)^+$ 499.

C. Kyselina 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxylová

Směs sloučeniny B (1,02 g, 2 mmol) v methanolu (40 ml) a hydroxidu draselného (7,75 g, 138 mmol) ve vodě (10 ml) byla 40 hodin zahřívána pod zpětným chladičem k varu. Methanol byl odpařen a vodný roztok byl neutralizován koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná sraženina byla odfiltrována a promyta vodou. Pevná látka byla vysušena za zisku sloučeniny C jako bílé pevné látky (0,635 g, 90 %).

MS $(M+H)^+$ 347.

D. N-cyklohexyl-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamid

Roztok cyklohexylaminu (0,32 g, 3,2 mmol) a diisopropylethylaminu (1 ml, 5,7 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) byl přidán do roztoku EDC (0,12 g, 0,62 mmol), HOBT (0,13

09.07.99

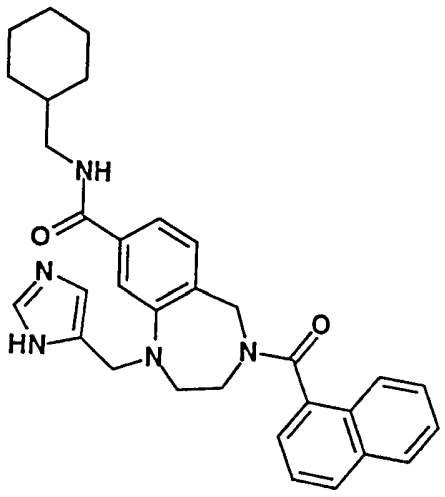
g, 0,9 mmol) a sloučeniny C (20 mg, 0,06 mmol) v dimethylformamidu (5 ml). Roztok byl 24 hodin míchán a poté odpařen. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetatu (20 ml) a roztok byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 1N kyselinou chlorovodíkovou (5 ml), vysušen síranem sodným a odpařen za zisku sloučeniny D ve formě světle žluté pevné látky (40 mg).

E. Dihydrochlorid N-cyklohexyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

Sloučenina E byla připravena ze sloučeniny D, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s čištěním preparativní HPLC před tvorbou hydrochloridu.

MS $(M+H)^+$ 508.

Příklad 277



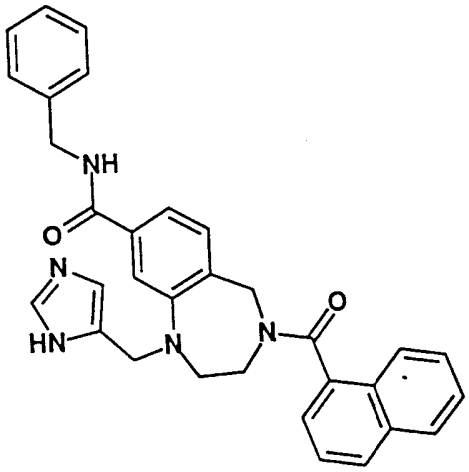
Dihydrochlorid N-(cyklohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 277 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky ze sloučeniny C příkladu 276 a cyklohexylaminu, jak je popsáno pro sloučeniny D a E příkladu 276.

09.07.99

MS $(M+H)^+$ 522.

Příklad 278

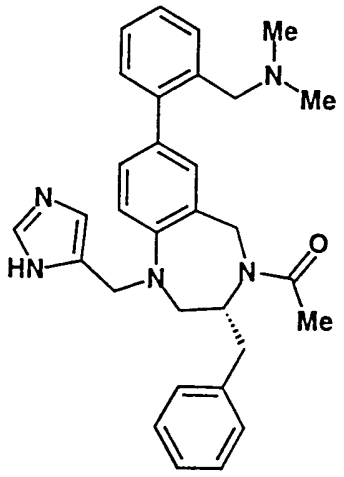


Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-N-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 278 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky ze sloučeniny C příkladu 276 a benzylaminu, jak je popsáno pro sloučeniny D a E příkladu 276.

MS $(M+H)^+$ 517.

Příklad 279



09.07.99

Dihydrochlorid (R)-4-acetyl-7-{2-[(dimethylamino)methyl]-fenyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2-[(R)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-7-dionyl]benzaldehyd

Sloučenina A byla připravena jako žlutá pevná látka ze sloučeniny A příkladu 224 a kyseliny 4-formylbenzenborité, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 12, s použitím tetrahydrofuranu jako rozpouštědla, s 12 hodinovým zahříváním k varu pod zpětným chladičem a extrakčním zpracováním.

MS $(M+H)^+$ 371.

B. (R)-7-[2-(dimethylaminomethyl]-fenyl}-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-2,5-diazepindion

Roztok sloučeniny A a dimethylaminu (1,0M roztok v tetrahydrofuranu, 10 ml) ve 20 ml směsi AcOH a dichlormethanu v poměru 1:10 byl míchán po dobu 1 hodiny. Poté byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (2,0 g). Míchání pokračovalo 14 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl zpracován s 1N roztokem hydroxidu sodného (10 ml). Vodná vrstva byla extrahována směsí 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu. Organická fáze byla vysušena a odpařena za zisku světle žluté pevné látky, která byla čištěna rychlou chromatografií (směsí 10 % methanolu a 1 % triethylaminu v dichlormethanu) za zisku sloučeniny B jako pevné bílé látky (1,13 g, 98 %).

MS $(M+H)^+$ 400.

C (R)-7-[2-(dimethylaminomethyl)fenyl]2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok sloučeniny B (1,13 g) v suchém tetrahydrofuranu byl při teplotě 0 °C zpracován s tetrahydridohlinitanem lithným (1,0M roztok v tetrahydrofuranu, 15 ml). Roztok byl 10 hodin zahříván k varu, ochlazen na 0 °C a byla přidána

09.07.99

voda (5 ml) a poté tetrahydrofuran (10 ml) a po něm 20% roztok hydroxidu sodného (5 ml). Tetrahydrofuranový roztok byl dekantován a pevná látka byla promyta tetrahydrofuranem. Spojené tetrahydrofuranové roztoky byly odpařeny a odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu (20 ml). Roztok byl odpařen za zisku sloučeniny C ve formě světle žluté pevné látky (0,7 g, 678 %).

MS $(M+H)^+$ 372.

D. (R)-4-acetyl-7-{2-[(dimethylamino)methyl]-fenyl}-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

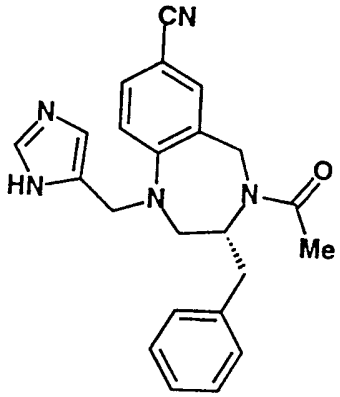
Do roztoku sloučeniny C (0,155 g, 0,41 mmol) a DIEA (0,4 ml, 2,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml) bylo přidán acetylchlorid (0,03 ml, 1,1 ekviv.) v dichlormethanu (0,3 ml). Směs byla 20 minut míchána a odpařena. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetatu a roztok byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušen síranem sodným a odpařen za zisku sloučeniny D ve formě oleje (0,14 g, 84 %).

E. Dihydrochlorid (R)-4-acetyl-7-{2-[(dimethylamino)-methyl]fenyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina E byla připravena ze sloučeniny D jak je popsáno sloučeninu E příkladu 276.

MS $(M+H)^+$ 492.

Příklad 280



09.07.99

Hydrochlorid (R)-4-acetyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina A byla připravena ve formě bílé pevné látky ze sloučeniny C příkladu 248, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 4, s mícháním v tetrahydrofuranu po dobu 10 hodin.

B. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B byla připravena ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1.

C. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina C byla připravena ze sloučeniny B zpracováním 4M roztoku chlorovodíku ve směsi ethylacetatu a dioxanu v poměru 4:1.

MS $(M+H)^+$ 244.

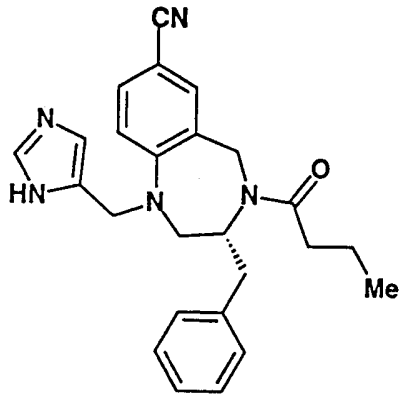
D. Hydrochlorid (R)-4-acetyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina D byla připravena ze sloučeniny C zpracováním s DIEA, EDC, HOBT a kyselinou octovou po dobu 14 hodin. Čištění preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převedení na hydrochlorid lyofilizací z 1M roztoku chlorovodíku poskytlo sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 280 ve formě pevné látky.

MS $(M-H)^+$ 386.

09.07.99

Příklad 281

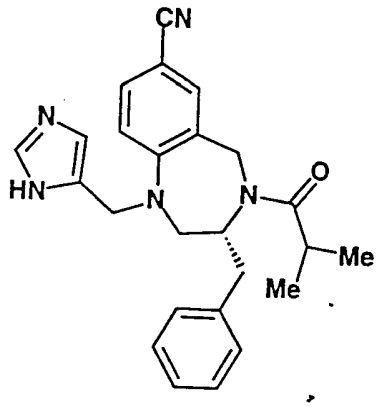


Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-oxobutyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena ze sloučeniny C příkladu 280 a kyseliny máselné, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 280.

MS $(M-H)^+$ 414.

Příklad 282



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-methyl-1-oxopropyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

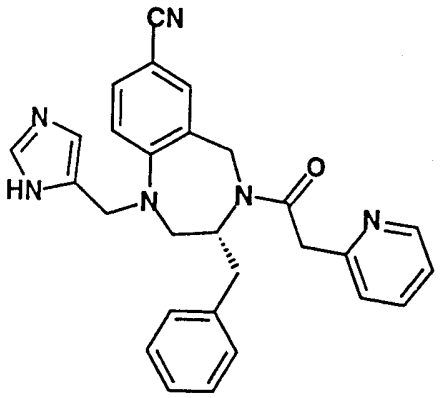
Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 282 byla připravena ve formě pevné látky ze sloučeniny C příkladu

09.07.99

280 a kyseliny isomáselné, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 280.

MS $(M-H)^+$ 414.

Příklad 283

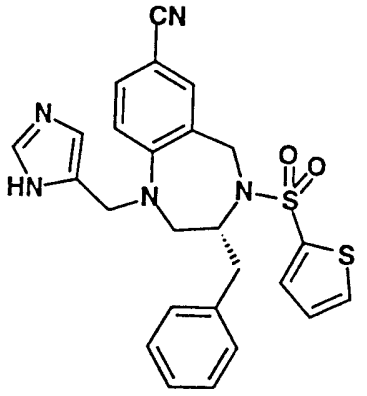


Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 283 byla připravena jako špinavě bílá pevná látka ze sloučeniny C příkladu 280 a kyseliny 2-pyridyloctové,jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 280.

MS $(M-H)^+$ 464.

Příklad 284



09.07.99

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (37.4 g, 0,142 mol) a DIEA (38 ml, 0,23 mol)v dichlormethanu (500 ml) byl při teplotě místnosti přidán roztok 2-thienylsulfonyl-chloridu (34,56 g, 0,19 mol) v dichlormethanu (200 ml). Roztok byl 48 hodin míchán a poté odpařen. Odparek byl rozdělen mezi 500 ml dichlormethanu a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 x 500 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem sodným) a odpařena. Zbylý žlutý olej byl čištěn rychlou chromatografií (20% a následně 50% roztok ethylacetatu v hexanech) za zisku sloučeniny A ve formě žluté pevné látky (55 g, 95 %).

B. Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny A (55 g, asi 0,134 mol) a 4-formylimidazolu (51 g, 0,53 mol) ve směsi AcOH a 1,2-dichlorethanu (140 ml/600 ml) byla 55 minut míchána při teplotě 55 °C pod atmosférou dusíku. Během 15 hodin bylo přidáno celkem 72 g (0,34 mol) natriumtriacetoxyborhydridu (každé zhruba 1,5 až 2 hodiny bylo přidáno průměrně 6 g), dokud analýza pomocí HPLC neprokázala nepřítomnost sloučeniny A. Byl přidán methanol a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán s vodou (100 ml), poté 30 minut se 4% roztokem hydroxidu sodného (800 ml). Vodný roztok byl extrahován ethylacetatem (2 x 800 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty 5% roztokem hydroxidu sodného (800 ml) a vysušeny síranem sodným. Odpaření rozpouštědla poskytlo olej (85 g), který byl čištěn rychlou chromatografií (oxid

09.07.99

křemičitý, 5% roztok methanolu v ethylacetatu). Za zisku 70 g vlhké pevné látky. 400 ml 1M roztoku chlorovodíku v etheru (0,4 mol) bylo přidáno do roztoku pevné látky v ethylacetatu (600 ml). Výsledná suspenze byla 20 minut míchána a poté odpařena. Odparek byl promyt ethylacetatem (2 x 500 ml) a etherem (2 x 100 ml) a vysušen za vysokého vakua za zisku sloučeniny B (63 g, 83 %) ve formě špinavě bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 490.

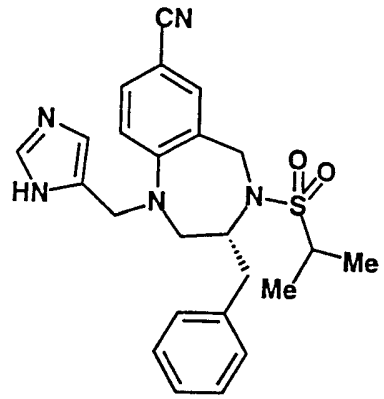
^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 2,90 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,3 až 5,1 (m, 4H), 6,40 (d, 7 Hz, 1H), 7,0 až 7,6 (m, 11H), 8,90 (s, 1H).

09.07.99

Příklady 285 až 295

Příklady 285 až 295 byly připraveny ze sloučeniny C příkladu 248 (příklady 285, 286, 291, 292, 293, 294, 295), sloučeniny B příkladu 224 (příklady 287, 288), nebo sloučeniny B příkladu 232 (příklady 89, 290) a vhodného sulfonylchloridu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 284.

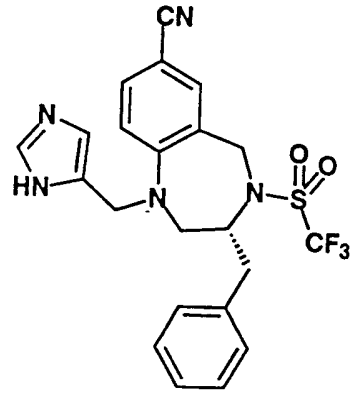
285



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methylethyl)-sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-214665.

m/z 450 (M+H)

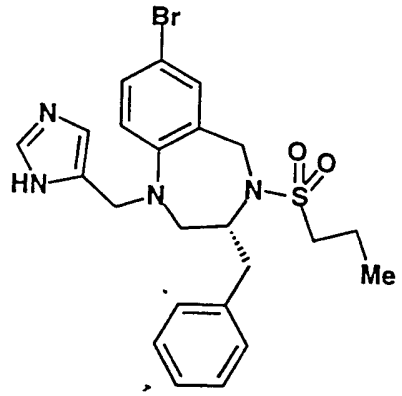
286



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-fenylmethyl)-4-[(trifluormethyl)-sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-214666.

m/z 476 (M+H)

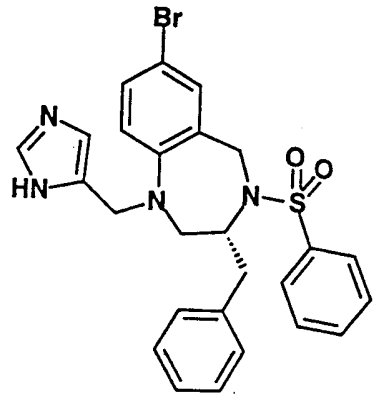
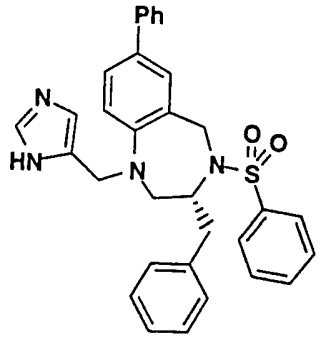
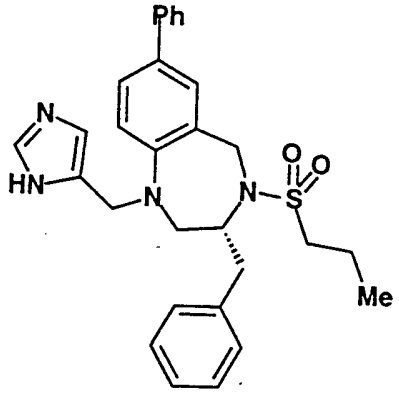
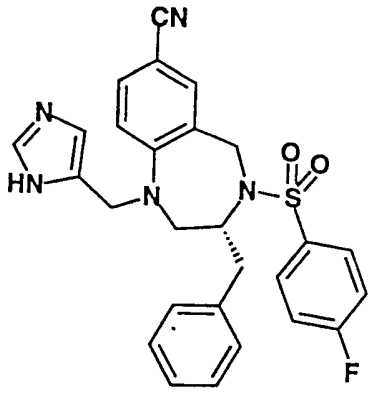
287



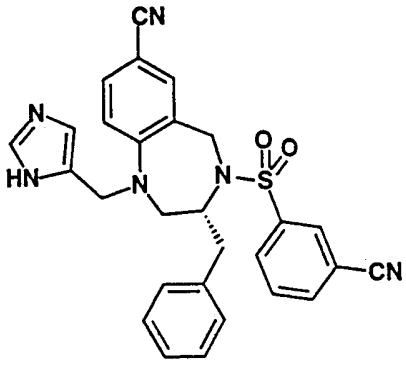
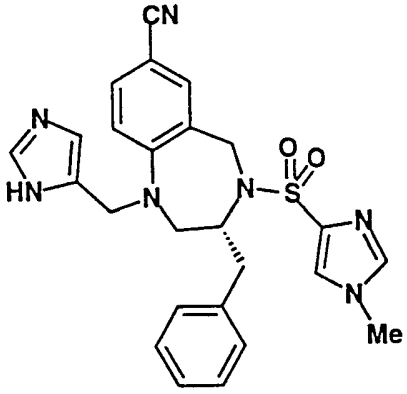
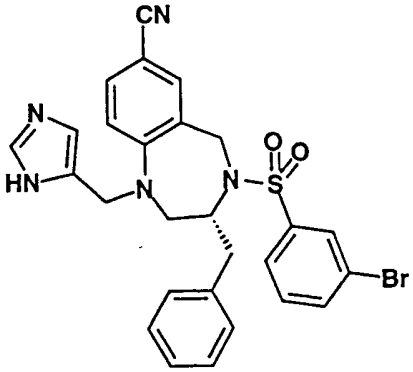
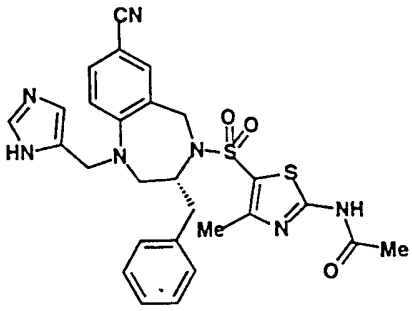
Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-215354.

m/z 501 (M+H)

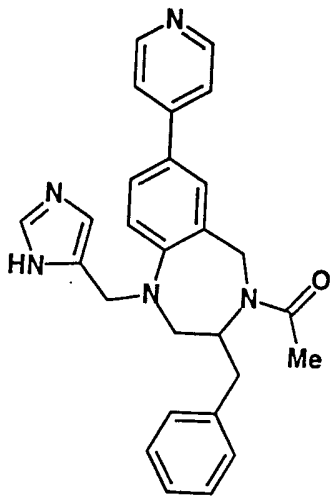
09.07.99

288		Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-215355.	m/z 539 (M+H)
289		Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-215356.	m/z 535 (M+H)
290		Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-215357.	m/z 501 (M+H)
291		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(fluorfenyl)-sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-218319.	m/z 502 (M+H)

09.07.99

292		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(3-kyanfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-218320.	m/z 509 (M+H)
293		Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-218322.	m/z 488 (M+H)
294		Hydrochlorid (R)-4-[(3-bromfenyl)-sulfonyl]-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-218735.	m/z 563 (M+H)
295		Dihydrochlorid (R)-N-{5-[(7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl)-sulfonyl]-4-methyl-2-thiazolyl}acetamidu BMS-218319.	m/z 562 (M+H)

Příklad 296



Trihydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-trifluoracetyl-3-(fenylmethyl)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B příkladu 75 (0,32 mmol, 100 mg) a triethylaminu (220 ml, 1,58 mmol) v 5 ml dichlormethanu byl při teplotě 0 °C přidán acetylchlorid (35 ml, 0,47 mmol). Po 5 minutách byl přidán anhydrid kyseliny trifluoroctové (0,63 mmol, 90 ml) a reakční směs byla míchána dalších 10 minut, odpařena a odparek byl čištěn rychlou chromatografií (50% ethylacetat v hexanech) za zisku sloučeniny A jako pevné bílé látky (140 mg, 98 % při dvou krocích).

MS $(M+H)^+$ 455.

B. 4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-trifluoracetyl-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Směs sloučeniny A (0,27 mmol, 124 mg), 4-(tributylcín)pyridinu (0,54 mmol, 200 mg) a 15 mol% tetrakis(trifenylfosfin)palladia (47 mg) v 3 ml toluenu byla odplyněna a pod zpětným chladičem zahřívána k varu. Po 16

hodinách byla reakční směs odpařena a čištěna rychlou chromatografií (10% ethylacetat v hexanech). Sloučenina B byla izolována ve formě žlutého oleje (60 mg, 49 %).

MS $(M+H)^+$ 454.

C. 4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B (60 mg, 0,13 mmol) ve 3 ml methanolu byl přidán roztok hydroxidu sodného (5 kapek 2N vodného roztoku hydroxidu sodného) a směs byla 30 minut ponechána při teplotě místnosti, odpařena a rozdělena mezi 2N roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs 10% isopropanolu v dichlormethanu (5 ml). Vodná vrstva byla třikrát extrahována směsí 10% isopropanolu v dichlormethanu a spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným a odpařeny za zisku sloučeniny C.

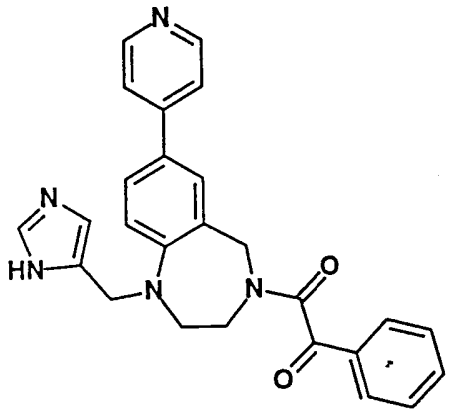
D. Trihydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do směsi sloučeniny D ve 2 ml směsi AcOH a 1,2-dichlorethanu v poměru 1:1, byl přidán 4-formylimidazol (0,39 mmol, 38 mg) a natriumtriacetoxyborhydrid (0,39 mmol, 83 mg). Směs byla 4 hodiny zahřívána na 50 °C, odpařena a rozdělena mezi 2N roztok hydroxidu sodného a směs 10% isopropanolu v dichlormethanu (5 ml). Vodná vrstva byla třikrát extrahována směsí 10 % isopropanolu a dichlormethanu a spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným, odpařeny a čištěny preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Sůl kyseliny trifluoroctové byla převedena na hydrochlorid pomocí 1N roztoku chlorovodíku za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 296 ve formě žluté pevné látky (32 mg, 49 % vzhledem ke sloučenině B).

09.07.99

MS $(M+H)^+$ 438.

Příklad 297

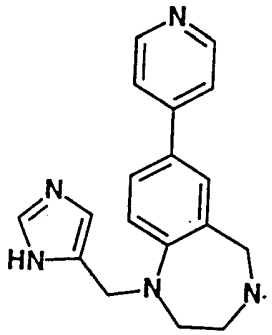


Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2-fenyl-1,2-dioxoethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu byla připravena jako žlutá pevná látka z 7-brom-1,4-benzo-diazepinu (viz příklad 11) a kyseliny benzoylmravenčí tímto sledem kroků:příklad 252, ve směsi methylenchloridu a dimethylformamidu v poměru 10:1 a chromatografií směsí 50 % ethylacetatu a hexanů, zpracování s anhydridem kyseliny trifluoroctové a zpracování jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 296, sloučeniny B, C a D příkladu 296.

MS $(M+H)^+$ 438.

Příklad 298

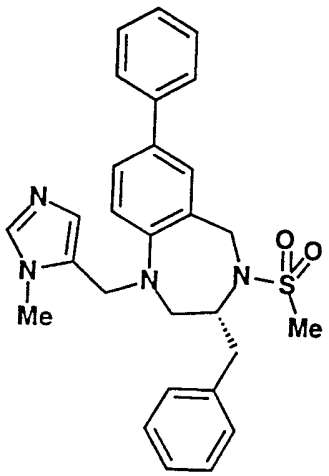


Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-4-[2-(trifluormethoxy)benzoyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 298 byla připravena ve formě žluté pevné látky z kyseliny 2-(trifluormethoxy)benzoové jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 297.

MS $(M+H)^+$ 494.

Příklad 299



(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)-methyl]-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

A. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny D příkladu 226 (0,50 g, 1,3 mmol) a DIEA (0,78 ml, 4,5 mmol) v methylenchloridu (20 ml) byl při teplotě -78 °C přikapán methansulfonylchlorid (0,12 ml, 1,6 mmol). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a 16 hodin míchána, reakce byla přerušena 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a extrahována ethylacetatem (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a za vakua odpařeny. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (směsí hexanu a ethylacetatu v poměru 5/2) za zisku sloučeniny A (0,52 g, 100 %) ve formě žluté pevné látky.

B. 1-(1,1-Dimethylethoxykarbonyl)-4-imidazolkarboxaldehyd

Di-terc.-butyldikarbonat (55,4 g, 254 mmol) byl při teplotě místnosti přidán do roztoku 4-formylimidazolu (20,0g, 208 mmol) a DIEA (36,2 ml, 208 mmol) v 400 ml methylenchloridu. Směs byla zahřáta na 40 °C , přičemž se roztok vyjasnil a směs byla 16 hodin míchána, ochlazena na teplotu místnosti, reakce byla přerušena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a extrahována dichlormethanem (3 x 400 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a za vakua odpařeny. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (5 až 50 % ethylacetatu v hexanu) za zisku sloučeniny B (35,2 g, 87 %) ve formě bílé pevné látky.

MS $(M+NH_4+CH_3CN)^+$ 256.

C. 1-Methyl-5-imidazolkarboxaldehyd

Methyltrifluormethylsulfonat (22,3 ml, 197 mmol) byl při teplotě -78 °C pomalu přidán do roztoku sloučeniny B (35,1 g, 179 mmol) v dichlormethanu (740 ml). Směs byla ponechána pomalu ohřát na teplotu místnosti a 16 hodin míchána. Výsledná bílá sraženina byla při teplotě místnosti po částech přelita nasyceným roztokem uhličitanu draselného (112 g/100 ml vody). Dvoufázový roztok byl 30 minut míchán při teplotě místnosti. Fáze byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 9:1 (4 x 300 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a za vakua odpařeny. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (směsí trichlormethanu a methanolu v poměru 19:1) za zisku sloučeniny C (17,4 g, 88 %) ve formě bílé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 111.

D. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina C (0,065 g, 0,59 mmol) byla přidána do roztoku sloučeniny A (0,23 g, 0,59 mmol) a molekulových sít 3A v roztoku dichlorethanu a kyseliny octové v poměru 1:1 (4 ml), a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 70 °C. Bul přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,13 g, 0,59 mmol) a směs byla při teplotě 70 °C míchána po dobu 30 minut. Poslední proces byl dvakrát opakován. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, rozředěna methylenchloridem (10 ml), filtrována a filtrát byl za vakua odpařen. Odparek byl rozpuštěn 25% roztokem hydroxidu amonného (100 ml) a při teplotě místnosti 10 minut míchán. Roztok byl extrahován dichlormethanem (3 x 100 ml), spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a za vakua odpařeny. Odparek byl čištěn preparativní HPLC (10 až 90 % roztok methanolu ve vodě s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce byly spojeny a odpařeny vrstva

vakuu. Zbytek byl čtyřikrát odpařen ze směsi methanolu (5 ml) a 3 ml 1N roztoku chlorovodíku. Odparek byl rozpuštěn methylenkyanidu (3 ml) a vodě (3 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 299 (0,26 g, 80 %) ve formě pevné bílé látky. Teplota tání 106 až 114 °C.

MS $(M+H)^+$ 487.

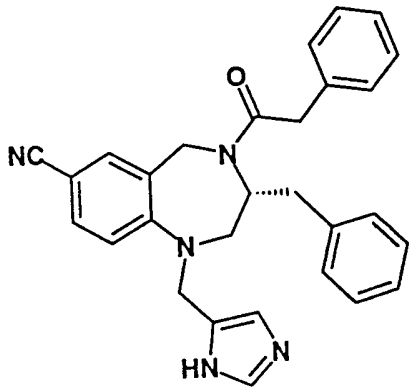
[a]D = +91° (c = 0,35, methanol).

Analýza počítána pro $C_{28}H_{30}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 0,9\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 57,88; H, 5,17; N, 9,06; Cl, 4,59; S, 5,18.

Nalezeno: C, 57,88; H, 5,49; N, 9,14;.Cl, 4,64;, S, 5,31.

Příklad 300



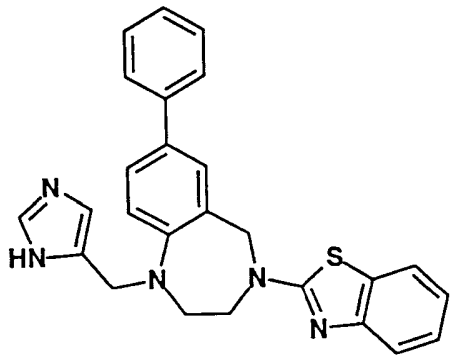
Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenacetyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-(fenacetyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného ze sloučeniny C příkladu 248 EDC/HOAt kuplováním s kyselinou fenyloctovou, 0,100 g, 0,26 mmol) a 4-formylimidazolu (0,025 g, 0,26 mmol) v AcOH (0,3 ml) a dichlorethanu (0,5 ml) a 3A síty, zahřívaného pod zpětným

chladičem k varu, byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,055 g, 0,26 mmol). Směs byla 16 hodin míchána a poté další tři dny a každý den byl přidán další (3 x 1 ekviv.) aldehyd a natriumtriacetoxyborhydrid. Směs byla rozředěna trichlormethanem (10 ml), hydroxidem amonným (5 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn preparativní HPLC (gradientem 20 až 90% roztoku methanolu ve vodě s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a byl vytvořen hydrochlorid, za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 300 ve formě světle žluté pevné látky (4 mg, 3 %).

MS $(M+H)^+$ 462^+.

Příklad 301



Trihydrochlorid 4-(2-benzothiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 4-(2-Benzothiazolyl)2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B příkladu 12 (0,34 mmol, 100 mg) a triethylaminu (1,36 mmol, 190 ml) v dimethylformamidu (1,0 ml) byl přidán chlorbenzothiazol (0,41 mmol, 53 ml) a reakce byla udržována na 60 °C. Po 1 hodině by přidán další 2-chlorbenzothiazol (60 ml). Po 2 hodinách byla reakce přerušena 2N roztokem hydroxidu sodného (10 ml), extrahována (2 x 10 ml) dichlormethanu, vysušena síranem sodným a odpařena za zisku sloučeniny A.

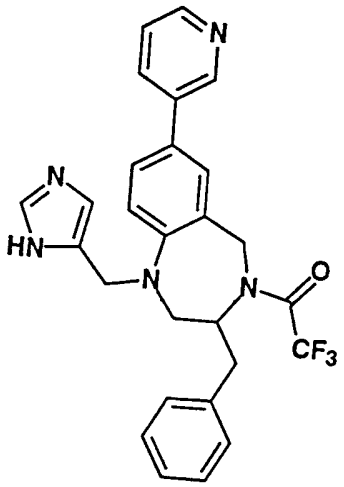
B. Trihydrochlorid 4-(2-benzothiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

4-Formylimidazol (0,68 mmol, 65 mg) a natriumtriacetoxyborhydrid (0,51 mmol, 108 mg) byly přidány do roztoku sloučeniny A ve směsi AcOH a dichlorethanu v poměru 1:1 (2 ml). Směs byla 1 hodinu míchána, poté byla reakce přerušena 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, rozředěna 2N roztokem hydroxidu sodného (50 ml) a extrahována 2 x 25 ml) směsi 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu. Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným, odpařeny a odparek byl čištěn rychlou chromatografií (94 mg, 50% výtěžek ve dvou krocích). Lyofilizace z 1N roztoku chlorovodíku poskytla sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 301 ve formě šedé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 438.

09.07.99

Příklad 302



Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-4-(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-7-brom-1,4-bis(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

$(CF_3CO)_2O$ (7,25 mmol, 1,0 ml) byl při teplotě místnosti přidán do roztoku sloučeniny B příkladu 75 (1,61 mmol, 510 mg) a triethylaminu (9,66 mmol, 1,35 ml) v dichlormethanu (10 ml). Po 30 minutách byla reakční směs odpařena a čištěna rychlou chromatografií za zisku sloučeniny A ve formě bílé pevné látky (770 mg, 94 %).

MS $(M-H)^+$ 507.

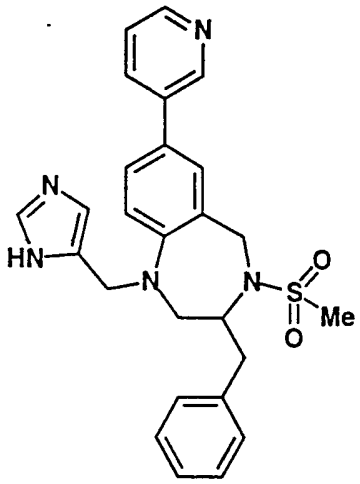
B. Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-4-(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 302 byla připravena ve formě žluté látky ze sloučeniny A následující řadou kroků: sloučenina B příkladu 296, s použitím (tributylcín)pyridinu, sloučenina C příkladu 296, sloučenina D příkladu 296.

09.07.99

MS $(M+H)^+$ 492.

Příklad 303



Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-1,4-bis(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 302, 100 mg, 0,2 mmol) v methanolu (4 ml) byl přidán pevný hydroxid draselný (150 mg). Roztok byl 3 hodiny míchán při teplotě 50 °C, odpařen, rozpuštěn ve 2N roztoku hydroxidu sodného (15 ml) a extrahován (3 x 5 ml) směsi 10 % isopropylalkoholu a dichlormethanu za zisku 60 mg sloučeniny A.

B. Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-4-(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

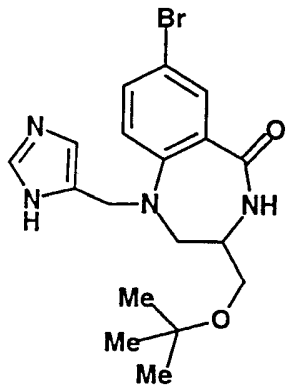
Methansulfonylchlorid (0,39 mmol, 30 ml) byl přidán do směsi sloučeniny A (0,086 mmol, 27 mg) a DIEA (0,86 mmol, 150 ml) v dichlormethanu (1,0 ml). Směs byla 1 hodinu míchána, odpařena, rozředěna ve 2N roztoku hydroxidu sodné-

09.07.99

ho (10 ml) a extrahována směsí 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu. Roztok byl vysušen síranem sodným a odpařen. Odparek byl rozpuštěn ve směsi AcOH a dichlorethanu v poměru 1:1 (2 ml). Byly přidány 4-formylimidazol (0,69 mmol, 66,3 mg) a natriumtriacetoxyborhydrid (0,69 mmol, 146 mg) a směs byla 16 hodin zahřívána na 50 °C, odpařena, rozpuštěna ve směsi 2N roztoku hydroxidu sodného (20 ml) a nasyceného hydroxidu amonného (5 ml), a extrahována (2 x 5 ml) směsí 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu. Spojené organické extrakty byly odpařeny a čištěny preparativní HPLC (gradientem vodného roztoku methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vhodné frakce byly spojeny, odpařeny a sůl kyseliny trifluoroctové byla převedena na hydrochlorid pomocí 1N roztoku chlorovodíku za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 303 ve formě žluté pevné látky (5 mg, 9% zisk ve třech krocích).

MS $(M+H)^+$ 474.

Příklad 304



7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-5H-1,4-benzo-5-diazepinon

A. Kyselina 2-{[2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-(1,1-dimethylethoxy)propyl]amino}-5-brombenzoová

Roztok D,L-Fmoc-(O-terc.-butyl)-serinalu (připravený redukcí tetrahydridohlinitanem lithným z D,L-Fmoc-

09.07.99

Ser(terc.-butyl)-N(Me)Ome, 18 g, 49 mmol), bromanthranilové kyseliny (19 g, 88 mmol) a ledové kyseliny octové (2 ml) v suchém methanolu (5 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) byla 10 minut míchána s následným přidáním kyanborohydridu sodného (5,5 g, 88 mmol) během 1 hodiny. Míchání pokračovalo další hodinu. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena za vysokého vakua, za zisku 25 g (89,4 %) sloučeniny A ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 569.

B. 7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzo-5-diazepinon

Do roztoku sloučeniny A (17 g, 29 mmol) v tetrahydrofuranu (150 ml) byl přidán diethylamin (30 ml, 290 mmol). Roztok byl 2 hodiny míchán a odpařen. Výsledný odparek byl rozpuštěn v ethyletheru (100 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (400 ml). Vytvořila se těžká bílá sraženina, která byla odfiltrována, promyta směsí hexanů a ethyletheru a vysušena za vysokého vakua. Část výsledné pevné bílé látky (8,2 g, 24 mmol) byla 16 hodin míchána s EDC (4,5 g, 24 mmol), HOBt (3,2 g, 24 mmol) a DIEA (12,4 ml, 71 mmol) v dimethylformamidu (80 ml) a poté vlita do směsi 10% roztoku chloridu lithného (200 ml) a ethylacetatu (90 ml). Vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta 4 x 40 ml 10% roztoku chloridu lithného, 4 x 1N kyselinou chlorovodíkovou, 2 x 50 ml roztoku chloridu sodného a 1 x 50 ml vody. Roztok byl vysušen (síranem sodným), filtrován a odpařen za zisku 7,2 g (83% celkový výtěžek pro dva kroky) sloučeniny B ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 329.

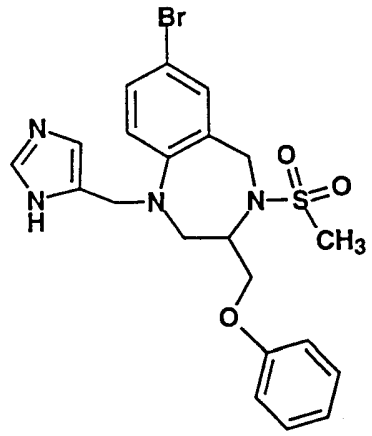
C. 7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-5H-1,4-benzo-5-diazepinon

09.07.99

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 304 byla připravena ve formě bílé pevné látky se 40% výtěžkem ze sloučeniny B, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 409.

Příklad 305



Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenoxymethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B příkladu 304 (0,5 g, 1,5 mmol) byla smíšena s 10 ml tetrahydrofuranu a 1M roztokem tetrahydridohlinitanu lithného v tetrahydrofuranu (4 ml, 4 mmol). Roztok byl 16 hodin zahříván pod zpětným chladičem k varu. Byly přidány diethylether (40 ml) a 1N roztok hydroxidu sodného (40 ml) a dále roztok chloridu sodného a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta 1N vodným roztokem hydroxidu sodného, vysušena (síranem sodným), filtrována a odpařena za zisku 413 mg (88 %) sloučeniny A ve formě sklovité pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 314.

B. 7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-4-methansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B byla připravena jako pevná bílá látka v 71% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 337.

C. 7-Brom-3-(hydroxymethyl)-4-methansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin

Roztok sloučeniny B (1,1 g, 2,8 mmol) v kyselině trifluoroctové (8 ml) a methylenchloridu (8 ml) byl 3 hodiny míchán a odpařen. Rozetření s ethyletherem a vysušení za vakua poskytlo 700 mg (74 %) sloučeniny C ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 337.

D. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenoxymethyl) -1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny C (50 mg, 0,15 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán 2,6-di-terc.-butyl-4-methylpyridin (62 mg, 0,30 mmol). Roztok byl pod atmosférou dusík ochlazen na -40 °C. byl přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (0,85 ml, 0,30 mmol) a roztok pod dusíkovou atmosférou byl 1 hodinu míchán při teplotě -40 °C. V jiné baňce byl do roztoku hydridu sodného (44 mg, 1,1 mmol, 60% disperze v minerálním oleji, předčištěno hexany) v tetrahydrofuranu (2,5 ml) přidán fenol (100 mg, 1,1 mmol). Roztok byl 20 minut míchán pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti a poté byl rychle přidán do trifluormethansulfonatového roztoku. Po 20 minutách míchání byl roztok rozředěn methylenchloridem (40 ml) a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla vysušena (síranem sodným), filtrována a odpařena za zisku pevné látky. Tato látka byla podrobena rychlé

chromatografii na oxidu křemičitém s vymýváním směsí ethylacetat:hexan v poměru 1:1, za zisku 30 mg (49 %) sloučeniny D ve formě špinavě bílé pevné látky.

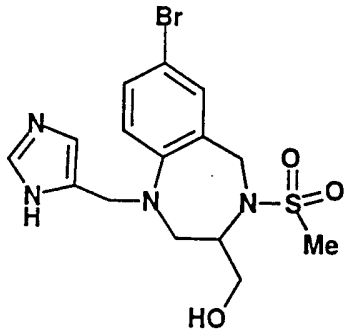
MS $(M+H)^+$ 411.

E. Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenoxymethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 305 byla připravena ze sloučeniny D ve formě pevné bílé látky ve 27% výtěžku jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 491.

Příklad 306

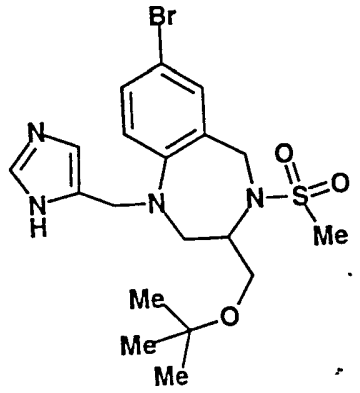


Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(hydroxymethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 306 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky v 12% výtěžku ze sloučeniny C příkladu 305, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 417.

Příklad 307

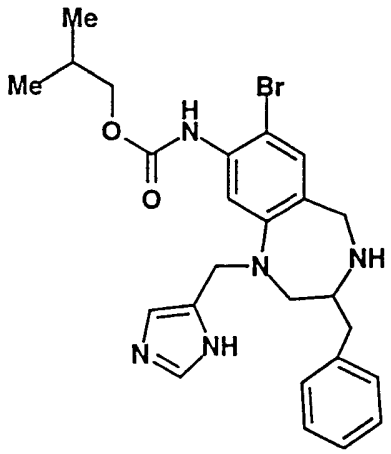


7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 307 byla připravena jako špinavě bílá pevná látka ve 23% výtěžku ze sloučeniny B příkladu 305, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 472.

Příklad 308



Trihydrochlorid 2-methylpropylesteru kyseliny [7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-8-amino-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinu (popsaném ve sloučenině B příkladu 98, 1,0 g, 3,5 mmol) a anhydridu Boc (0,77 g, 3,5 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) byl při teplotě místnosti míchán pod atmosférou argonu. Po 16 hodinách byla směs odpařena. Odparek byl rozetřen s hexanem a trichlormethanem za zisku olivově šedé pevné látky. Filtrát byl odpařen a rozetřen s hexanem a trichlormethanem za zisku další olivově zelené pevné látky.Pevné podíly byly spojeny a čištěny rychlou chromatografií na silikagelu (20 % a poté 30 % ethylacetatu v hexanu) za zisku sloučeniny A (0,542 g, 40 %).

MS $(M+H)^+$ 354.

B. 2-Methylpropylester kyseliny [2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Do roztoku sloučeniny A (115 mg, 0,3 mol) v dichlormethanu (2 ml) pod atmosférou argonu byl přikapán DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) a isobutylchlorformiat. Po 20 minutách byla přidána voda (2 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs byla extrahována chloroformem (15 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu za zisku pevné látky, která byla čištěna rychlou chromatografií na silikagelu s vymýváním 20 % ethylacetatu v hexanech za zisku sloučeniny B (125 mg, 92 %). Ve formě pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 454^+.

C. 2-Methylpropylester kyseliny [7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)-karbonyl]-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Do roztoku sloučeniny B (100 mg, 0,22 mmol) v chloroformu (2 ml) byl během 5 minut přikapán roztok tetrabutylamoniumtribromidu (106 mg, 0,22 mmol) v chloroformu (1 ml). Po 10 minutách byla směs promyta roztokem hydrogensíranu sodného (5 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Čištění rychlou chromatografií na sloupci silikagelu s vymýváním směsí 20 % ethylacetatu v hexanech poskytlo sloučeninu C (110 mg, 94 %) ve formě pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 532^+.

D. 2-Methylpropylester kyseliny [7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Do roztoku sloučeniny C (100 mg, 0,19 mmol) a 4-formylimidazolu (36 mg, 0,3 mmol) ve směsi dichlormethanu (2 ml) a kyseliny octové (0,6 ml) bylo přidáno molekulové síto 3A a směs byla 15 minut míchána. Byl přidán natrium-triacetoxyborhydrid (105 mg, 0,5 mmol) a směs byla míchána přes noc (18 hodin). Poté byly přidány další dávky aldehydového a borhydridového činidla (36 mg, resp. 105 mg). Po 4 hodinách byla síranem sodným filtrována celitem a promyta chloroformem. Filtrát byl odpařen a zpracován s chloroformem a hydroxidem amonným (10 ml každého). Po 30 minutách silného míchání byla organická vrstva oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny D (110 mg, 86 %).

MS $(M+H)^+$ 612^+.

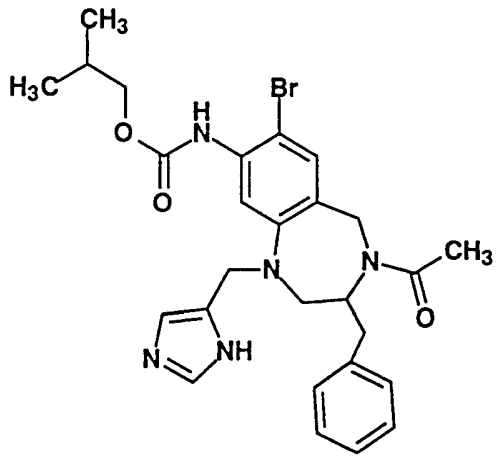
E. Trihydrochlorid 2-methylpropylesteru kyseliny [7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Do roztoku sloučeniny D (105 mg, 0,17 mmol) v chloroformu (1 ml) byl přidán 4M roztok chlorovodíku

v dioxanu (3 ml). Po 4 hodinách byla směs odpařena. Do směsi byl přidán chloroform a byla odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 308 jako špinavě bílého prachu (110 mg, 100 %).

MS $(M+H)^+$ 512.

Příklad 309



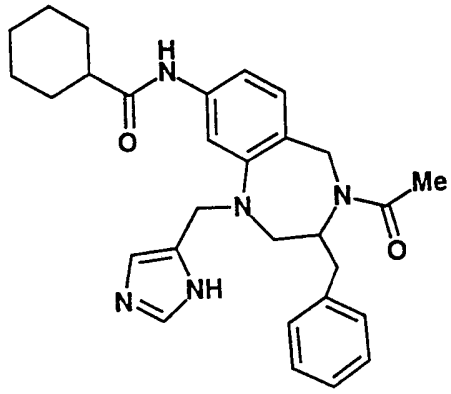
2-Methylpropylester kyseliny [4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 308 (18 mg, 0,03 mmol) v dimethylformamidu (0,2 ml) byly přidány pyridin (0,3 ml) anhydrid kyseliny octové (0,2 m) a DMAP (10 mg) a směs byla 20 hodin míchána. Byl přidán další anhydrid kyseliny octové (0,1 ml) a směs byla 4 hodiny míchána. Směs byla rozdělena mezi chloroform a vodu (10 ml každého). Organická vrstva byla oddělena a promyta nasyceným roztokem síranu měďnatého (2 x 10 ml), vysušena (uhličitanem draselným) a odpařena. Čištění pomocí HPLC s obrácenými fázemi s vymýváním 40 až 90% roztokem methanolu ve vodě s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové na koloně C-18 poskytlo pevnou látku, která byla zpracována s 1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 10 ml) a následně odpařena. Pevná látka byla rozpuštěna ve vodě a lyofilizována za

zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 309 jako světle žluté pevné látky (13 mg, 70 %).

MS $(M+H)^+$ 554.

Příklad 310

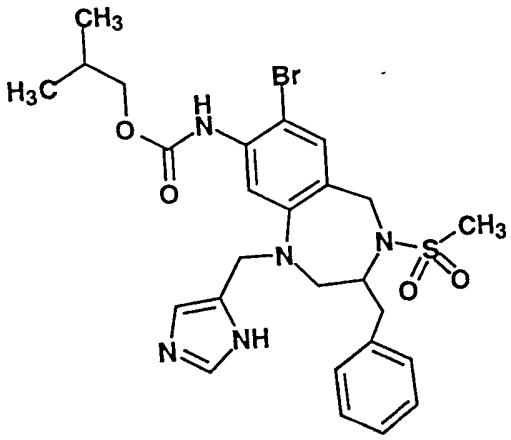


Dihydrochlorid N-[4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexankarboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 310 byla připravena v 50% výtěžku jako světle žlutá pevná látka ze sloučeniny C příkladu 246 jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 309.

MS $(M+H)^+$ 486.

Příklad 311

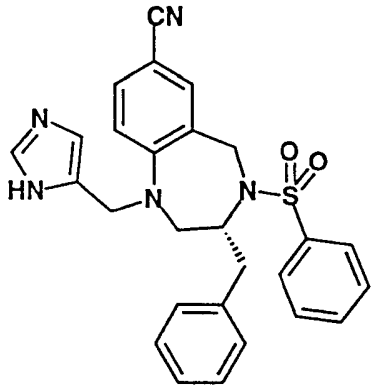


2-methylpropylester kyseliny [7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Do roztoku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 308 (31 mg, 0,05 mmol) v dimethylformamidu (0,2 ml) byly při teplotě místnosti přidány TEA (0,2 ml), dichlormethan (0,2 ml) a methansulfonylchlorid (0,024 ml, 0,3 mmol) a směs byla 18 hodin míchána a poté rozdělena mezi chloroform a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml každého). Organická vrstva byla oddělena, vysušena uhličitanem draselným a odpařena. Čištění pomocí HPLC s obrácenými fázemi s vymýváním 40 až 90% roztokem methanolu ve vodě s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové na koloně C-18 poskytlo pevnou látku, která byla zpracována s 1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 10 ml) a následně odpařena. Pevná látka byla rozpuštěna ve vodě a lyofilizována za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 311 jako světle žluté pevné látky (13 mg, 70 %).

MS $(M+H)^+$ 590.

Příklad 312



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

A. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitril

Do míchaného a chlazeného (0 °C, ledovou lázní) roztoku sloučeniny C příkladu 248 (45 g, 171,54 mmol) obsahujícího DIEA (50 ml, 287 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 l) pod atmosférou argonu byl přikapán roztok benzensulfonylchloridu (30 ml, 235 mmol) v bezvodém dichlormethanu (50 ml). Po dokončení přidávání byla směs ohřáta na teplotu místnosti a 4 hodiny míchána. Roztok byl rozředěn dichlormethanem (500 ml), promyt vodou (2 x 250 ml), 10% roztokem hydrogensíranu draselného (750 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, poté byl krystalizován ze směsi ethylacetatu a hexanu za zisku 65 g (94 %) sloučeniny A ve formě pevné látky.

MS $(M-H)^-$ 402.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 40,22, 46,00, 47,23, 61,36, 116,34, 119,55, 120,99, 126,99, 127,11, 128,10, 129,76, 129,40, 131,97, 132,09, 134,03, 136,77, 139,53, 150,77 ppm.

B. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Do míchaného roztoku sloučeniny A (64,3 g, 159 mmol) a 4-formylimidazolu (15,3 g, 159 mmol) ve směsi HOAc (ledový, 150 ml) a 1,2-dichlorethanu (720 ml) pod argonem byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (33,8 g, 159 mmol). Směs byla 6 hodin zahřívána na 60 °C. Poté byl přidán další 4-formylimidazol (15,3 g) a natriumtriacetoxyborhydrid (33,8 g). Toto přidávání bylo opakováno třikrát, dokud HPLC nevykázala 7 % nezreagované sloučeniny A. Výsledný roztok byl ochlazen na teplotu místnosti. Poté byl pomalu přidán methanol (250 ml) a směs byla 30 minut míchána a odpařena. Odparek byl azeotropicky destilován s toluenem (2 x 500 ml). Gumovitý zbytek byl rozpuštěn nasyceným roztokem

09.07.99

hydrogenuhličitanu sodného a míchán. Poté byl až do ukončení pěnění přidáván pevný hydrogenuhličitan sodný. Kaše byla extrahována ethylacetatem (3 x 1 l). Spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a odpařeny za zisku pěny. Tato pěna byla zpracována rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (E.Merck 230 až 400 mesh, 1,6 Kg), s vymýváním směsí ethylacetatu a methanolu (v poměru 95:5), za zisku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 312. Tato látka byla rozpuštěna v ethylacetatu (1,0 l), zpracována s 1N roztokem chlorovodíku v diethyletheru (250 ml) a směs byla 30 minut míchána a poté filtrována. Pevná látka byla promyta ethylacetatem (500 ml) a diethyletherem (500 ml) a vysušena při 50 °C za vysokého vakua přes noc, za zisku 58 g (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 312 jako pevné látky.

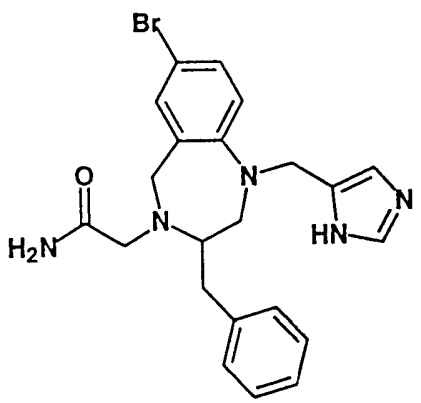
MS $(M+H)^+$ 484.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{25}N_5O_2S \cdot 0,7\ H_2O \cdot 1\ HCl \cdot 0,05$ ethylacetat·0,03 ether.

Vypočítáno: C, 60,85; H, 5,25; N, 12,99; Cl, 6,57; S, 5,94.

Nalezeno: C, 60,85; H, 5,19; N, 13,05; Cl, 6,60; S, 5,95.

Příklad 313



7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamid

A. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamid

Směs sloučeniny B příkladu 75 (250 mg, 0,74 mmol), DIEA (0,067 ml, 0,74) mmol a 2-chloracetamid (69 mg, 0,74 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byla pod atmosférou argonu při teplotě místnosti míchána po dobu 8 hodin. Směs byla rozdělena mezi roztok chloridu sodného (50 ml) a ethylacetat (50 ml), vodná vrstva byla extrahována ethylacetatem (2 x 50 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny A ve formě čirého oleje (260 mg, 94 %).

B. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamid

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 313 byla připravena ve formě pevné bílé látky v 38% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s mícháním po dobu 18 hodin a čištěním preparativní HPLC.

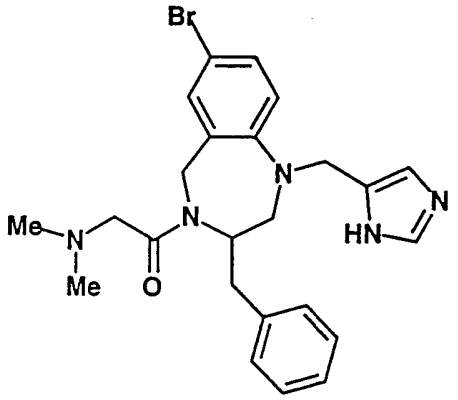
MS $(M+H)^+$ 454

Analýza počítána pro $C_{22}H_{24}N_5OBr \cdot 0,3\ H_2O \cdot 1,5$ TFA.

Vypočítáno: C, 45,81; H, 3,95; N, 10,35; Br, 11,81; F, 16,01.

Nalezeno: C, 45,43; H, 3,80; N, 9,96; Br, 11,50; F, 15,74.

Příklad 314



7-Brom-4-[(dimethylamino)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

A. 7-Brom-4-(bromacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina A byla připravena ve formě čirého oleje ze sloučeniny B příkladu 75 a bromacetylbromidu, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 313, s čištěním pomocí rychlé chromatografie (oxid křemičitý, směs hexanů a ethylacetatu v poměru 3:1).

B. 7-Brom-4-[(dimethylamino)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny A (126 mg, 0,29 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) byl přidán dimethylamin (2 ml, 1M roztok v tetrahydrofuranu). Roztok byl 7 hodin míchán při teplotě místnosti v hermeticky uzavřené tlakové trubici, vlit do vody a extrahován ethylacetatem. Roztok byl vysušen (síranem hořečnatým) a odpařen za zisku sloučeniny B ve formě oleje (110 mg, 94 %).

C. 7-Brom-4-[(dimethylamino)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina C byla připravena jako pevná bílá látka v 65% výtěžku ze sloučeniny B, jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 313.

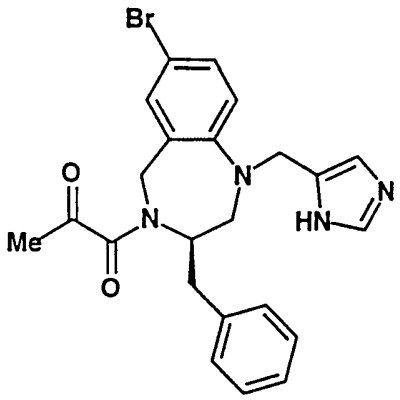
MS $(M+H)^+$ 483.

Analýza počítána pro $C_{24}H_{28}N_5OBr \cdot 1,2\ H_2O \cdot\ 2,1$ TFA.

Vypočítáno: C, 45,56; H, 4,41; N, 9,42; Br, 10,75; F, 16,10.

Nalezeno: C, 45,75; H, 4,02; N, 9,19; Br, 11,14;F, 16,08.

Příklad 315



Trifluoracetat (R)-7-brom-4-(1,2-dioxopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 315 byla připravena ve formě pevné bílé látky ve 25% celkovém výtěžku ze sloučeniny B příkladu 224 pomocí EDC/HOBt zprostředkovaného kuplování s kyselinou pyrohroznovou v dimethylformamidu, s čištěním rychlou chromatografií (oxid křemičitý, směs hexanů a ethylacetatu v poměru 4:1), následované postupem přípravy sloučeniny B příkladu 313.

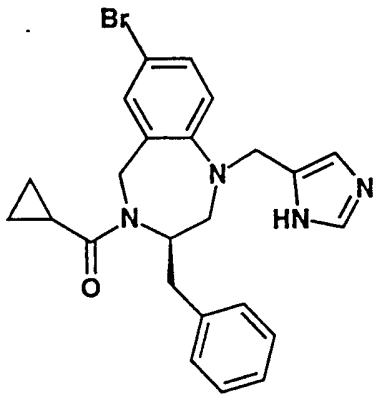
MS $(M+H)^+$ 468.

Analýza počítána pro $C_{23}H_{23}N_4O_2Br \cdot 0,8\ H_2O \cdot\ 0,95$ TFA.

Vypočítáno: C, 50,68; H, 4,36; N, 9,49; Br, 13,54; F, 9,18.

Nalezeno: C, 50,37; H, 4,04; N, 9,23; Br, 14,07; F, 9,55.

Příklad 316



Trifluoracetat (R)-7-Brom-4-(cyklopropylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 316 byla připravena ve formě pevné bílé látky s celkovým výtěžkem 6 %, ze sloučeniny B příkladu 224 a kyseliny cyklopropankarboxylové dvoukrokovým postupem, popsaným v příkladu 315, bez čištění meziproduktu.

MS $(M+H)^+$ 466.

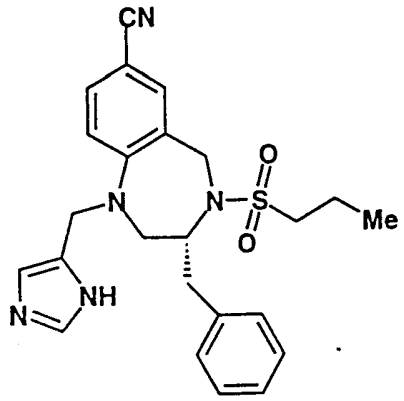
Analýza počítána pro $C_{24}H_{25}N_4OBr \cdot 1,0\ H_2O \cdot 0,8$ TFA.

Vypočítáno: C, 52,59; H, 4,68 N, 9,43; Br, 13,46; F 9,60.

Nalezeno: C, 52,62 H, 4,37; N, 9,46; Br, 12,23;F, 9,46.

09.07.99

Příklad 317



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

n-Propylsulfonylchlorid (3,4 ml, 34 mmol) byl při teplotě -78 °C přikapán do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (6,0 g, 23 mmol) a DIEA (12 ml, 68 mmol) v methylenchloridu (120 ml). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a 16 hodin míchána, reakce přerušena 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahována methylenchloridem (3 x 75 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a za vakua odpařeny. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (směsí hexanu a ethylacetatu v poměru 2:1) za zisku sloučeniny A (7,1 g, 85 %) jako žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 370.

Analýza počítána pro $C_{20}H_{23}N_3O_2S \cdot 0,19\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 64,42; H, 6,32; N, 11,27.

Nalezeno: C, 64,43; H, 6,25; N, 11,09.

B. Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny A (6,0 g, 16 mmol) a molekulových sít 3A ve směsi dichlormethanu a kyseliny octové v poměru 1:1 (80 ml) byl přidán 4-formylimidazol (3,1 g, 33 mmol) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 70 °C. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (6,9 g, 33 mmol) a směs byla míchána 30 minut při teplotě 70 °C. Poté byl opět přidán 4-formylimidazol (3,1 g, 33 mmol, 2,0 ekviv.) a míchání pokračovalo 1 hodinu při teplotě 70 °C. Poté byl opět přidán natriumtriacetoxyborhydrid (6,9 g, 33 mmol, 2,0 ekviv.) a směs byla při teplotě 70 °C míchána 30 minut. Přidávání dalšího formylimidazolu a hydridu bylo opakováno osmkrát. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, rozředěna methylenchloridem (200 ml), filtrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn 25% roztokem hydroxidu amonného (200 ml). Roztok byl 10 minut míchán při teplotě místnosti, extrahován dichlormethanem (2 x 200 ml) a spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny. Zbytek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce byly odděleny a za vakua odpařeny. Odparek byl rozpuštěn methanolu (20 ml) a 1N HCl (40 ml) a odpařen za vakua a tento postup byl 3x opakován. Odparek byl rozpuštěn v methylkyanidu (20 ml) a 1N roztoku chlorovodíku (20 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 317 (6,8 g, 74 %) ve formě pevné bílé látky.

Teplota tání 140 až 151 °C.

MS $(M+H)^+$ 450.

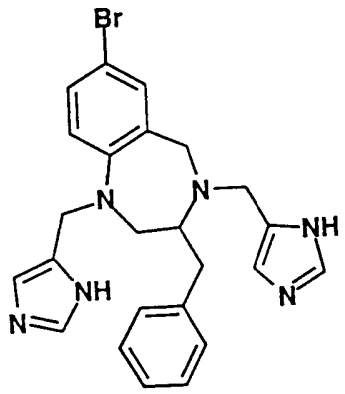
Analýza počítána pro $C_{24}H_{27}N5O_2S \cdot 0,59\ H_2O \cdot\ 1,1$ HCl.

Vypočítáno: C, 57,62; H, 5,90; N, 14,00; Cl, 7,79; S, 6,41.

Nalezeno: C, 57,61; H, 5,70; N, 13,97; Cl, 7,62; S, 6,44.

[a]D = +201° (c = 1,41, methanol)

Příklad 318

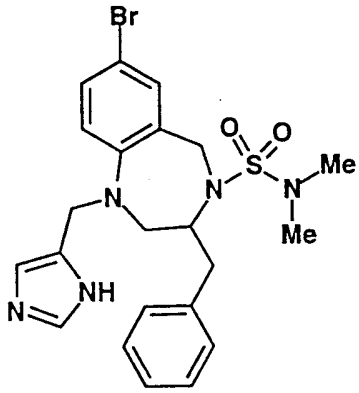


Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 318 byla připravena v 55% výtěžku jako pevná bílá látka ze sloučeniny B příkladu 75, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s použitím 3 ekvivalentů formylimidazolu a mícháním po dobu 2 hodin.

MS $(M+H)^+$ 477.

Příklad 319



Hydrochlorid 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N,-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

A. 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-N,N,-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamid

Míchaný roztok sloučeniny B příkladu 75 (100 mg, 0,32 mmol), N,N-dimethylsulfamoylchloridu (50 mg, 0,35 mmol) a DIPEA (61 µl, 0,35 mmol) v acetonitrilu a v přítomnosti katalytického množství DMAP, byl 18 hodin zahříván pod zpětným chladičem k varu. Poté byla směs rozdělena mezi ethylacetat a 1N roztok chlorovodíku. Organická vrstva byla oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (směs hexanů a ethylacetatu v poměru 1:2), za zisku sloučeniny A ve formě oleje.

B.

Hydrochlorid 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N,-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Příklad 319 byl připraven v 92% výtěžku jako pevná látka ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

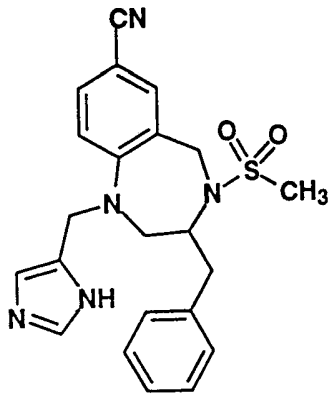
MS $(M+H)^+$ 504.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{26}N_5O_2SBr \cdot 1,0\ HCl \cdot 0,5$ etheru.

Vypočítáno: C, 49,88; H, 5,58; N, 12,12; Br, 13,82; S, 5,55.

Nalezeno: C, 49,90; H, 5,42; N, 12,13; Br, 13,22; S, 6,44.

Příklad 320



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 320 byla připravena jako žlutá pevná látka ze sloučeniny B příkladu 75, jak je popsáno následujícím sledem kroků: sloučenina C příkladu 224, sloučenina A příkladu 225 a sloučenina B příkladu 225.

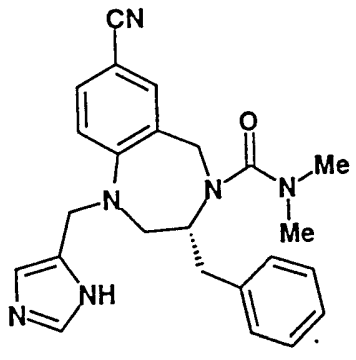
MS $(M+H)^+$ 422.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{23}N_5O_2S \cdot 1,0$ HCl· 0,2 methanol.

Vypočítáno: C, 57,42; H, 5,38; N, 15,08; Cl, 7,63; S, 6,90.

Nalezeno: C, 57,12; H, 5,58; N, 11,94; Cl, 7,77; S, 4,95.

Příklad 321



Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N,-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 321 byla připravena ve formě žluté pevné látky ze sloučeniny C příkladu 248 následujícím sledem kroků: sloučenina A příkladu 319, s použitím dimethylkarbamoylchloridu a mícháním po dobu 2 hodin při 60 °C a chromatografie směsí hexanů a ethylacetatu v poměru 1:1, sloučenina B příkladu 225.

Teplota tání 147 až 150 °C.

MS $(M+H)^+$ 415.

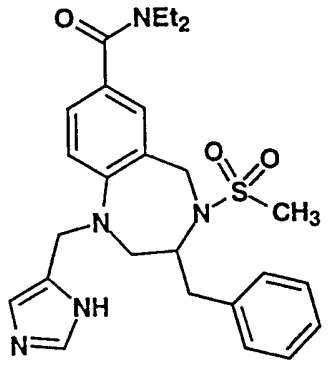
Analýza počítána pro $C_{24}H_{26}N_6O \cdot 0,74\ H_2O \cdot 1,0\ HCl$.

Vypočítáno: C, 62,09; H, 6,18; N, 18,10; Cl, 7,61.

Nalezeno: C, 62,09; H, 6,04; N, 17,86; Cl, 7,91.

[a]D20: +244 ° (c = 0,24, methanol).

Příklad 322



Hydrochlorid N,N-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxamidu

A. Kyselina 2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxylová

Roztok sloučeniny A příkladu 225 (200 mg, 0,59 mmol) v ethanolu v přítomnosti 10N roztoku hydroxidu sodného (4 ml, 40 mmol) byl 5 hodin zahříván pod zpětným chladičem k varu. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, odpařena a byla přidána kyselina chlorovodíková pro úpravu pH na hodnotu 3. Směs byla odpařena. Odparek byl rozdělen mezi 1N roztok chlorovodíku a ethylacetat. Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Odparek byl rozetřen s methanolem za zisku sloučeniny A ve formě pevné látky (156 mg, 73 %).

B. N,N-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxamid

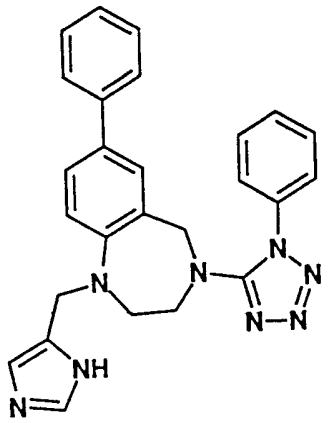
Do roztoku sloučeniny A (50 mg, 0,14 mmol) v dimethylformamidu byl přidán diethylamin (50 µl), s následným přidáním katalytických množství HOBt a DMAP a poté EDC (30 mg). Směs byla 2 dny míchána při teplotě místnosti a rozdělena mezi ethylacetat a 1N roztok chlorovodíku. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena síranem hořečnatým a odpařena za zisku sloučeniny B ve formě oleje.

C. Hydrochlorid N,N-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxamidu

Sloučenina C byla připravena ze sloučeniny B jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 225.

MS $(M+H)^+$ 496.

Příklad 323



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-(fenyl)-4-(1-fenyl-1H-5-tetrazolyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenyl-4-(1-fenyl-1H-5-tetrazolyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok sloučeniny B příkladu 12 (100 mg, 0,45 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) byl zpracován s 5-chlor-1-fenyltetrazolem (100 mg, 0,55 mmol) v přítomnosti uhličitanu draselného (60 mg). Směs byla 18 hodin míchána při 60 °C a poté rozdělena mezi ethylacetat a nasycený roztok chloridu amonného. Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Odparek yl čištěn sloupcovou chromatografií za zisku sloučeniny A ve formě pevné bílé látky (75 mg, 45 %). Teplota tání 150 až 151 °C.

B. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-(fenyl)-4-(1-fenyl-1H-5-tetrazolyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina B byla připravena ve formě žluté pevné látky ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s teplotou tání 158 °C.

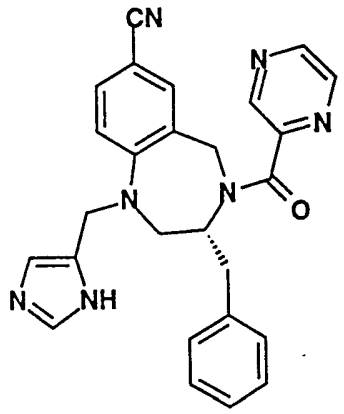
Analýza počítána pro $C_{26}H_{24}N_8O \cdot 0,5$ methanol $\cdot$ 2,5 HCl.

09.07.99

Vypočítáno: C, 57,28; H, 5,17; N, 20,16.

Nalezeno: C, 57,62; H, 5,12; N, 19,93.

Příklad 324



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-pyrazinylkarbonyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 324 byla připravena ve formě žluté pevné látky ze sloučeniny C příkladu 248 a kyseliny pyrazinkarboxylové následujícími kroky: sloučenina B příkladu 322, s 18 hodinovým mícháním a čištěním rychlou chromatografií (směsí ethylacetatu a hexanů v poměru 3:2), sloučenina B příkladu 225.

MS $(M+H)^+$ 450.

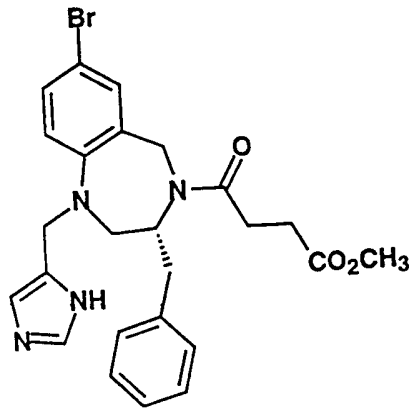
Analýza počítána pro $C_{26}H_{23}N_7O \cdot 1,2\ H_2O \cdot\ 1,0\ HCl \cdot\ 1,2$ toluen. .

Vypočítáno: C, 66,09; H, 5,78; N, 16,35; Cl, 5,91.

Nalezeno: C, 65,83; H, 5,45; N, 16,11 Cl, 5,96.

09.07.99

Příklad 325



Hydrochlorid methylesteru kyseliny (R)-4-[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzo-4-diazepinyl]-4-oxobutanové

A. Methylester kyseliny (R)-4-[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzo-4-diazepinyl]-4-oxobutanové

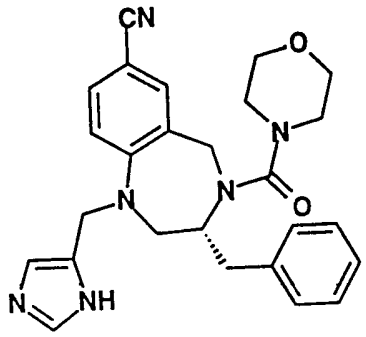
Míchaný roztok sloučeniny B příkladu 224 (100 mg, 0,31 mmol) byl zpracován s anhydridem kyseliny jantarové (40 mg, 0,40 mmol) v ethylacetatu. Směs byla 18 hodin míchána při teplotě místnosti a rozdělena pomocí 1N roztoku chlorovodíku. Organická vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za zisku sloučeniny A.

B. Hydrochlorid methylesteru kyseliny (R)-4-[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzo-4-diazepinyl]-4-oxobutanové

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné žluté látky ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 225.

MS $(M+H)^+$ 511.

Příklad 326



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(morfolinylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 326 byla připravena jako žlutá pevná látka ze sloučeniny C příkladu 248 a morfolinkarbamoylchloridu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 321.

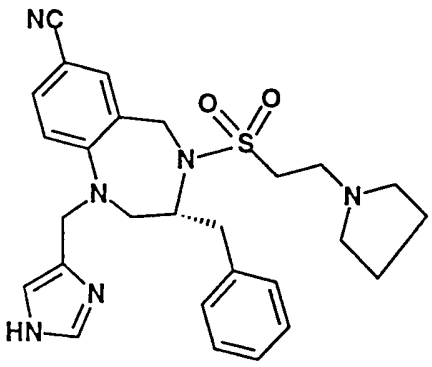
MS $(M+H)^+$ 457.

Analýza počítána pro $C_{26}H_{28}N_6O_2 \cdot 0,8\ H_2O \cdot 1,2\ HCl \cdot 0,2$ ether.

Vypočítáno: C, 60,79; H, 6,24; N, 15,87; Cl, 8,03.

Nalezeno: C, 60,85; H, 6,02; N, 15,56; Cl, 8,06.

Příklad 327

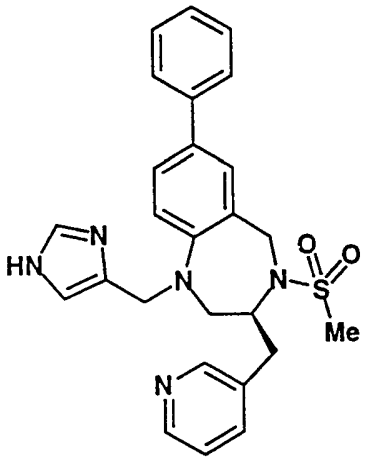


Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 327 byla připravena ve 46% výtěžku ve formě světle žluté pevné látky ze sloučeniny A příkladu 250 a pyrrolidinu, jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 250.

MS $(M+H)^+$ 505.

Příklad 328

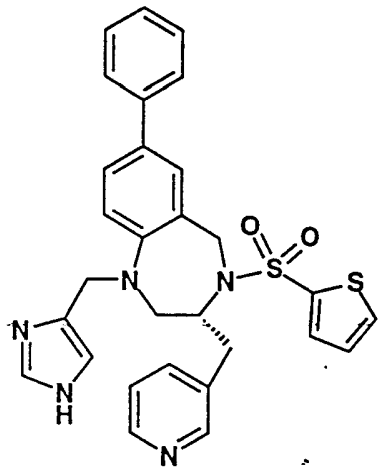


Dihydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 328 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky z L-(3-pyridyl)alaninu a sloučeniny B příkladu 226, následující řadou kroků: sloučenina C příkladu 226, sloučenina D příkladu 226, sloučenina B příkladu 264, sloučenina C příkladu 264.

MS $(M+H)^+$ 474.

Příklad 329

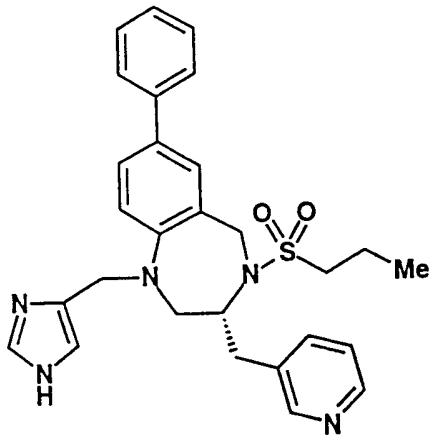


Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 329 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky z (R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného způsobem popsaným v příkladu 273) a 2-thienylsulfonylchloridu následujícím sledem kroků: sloučenina C příkladu 224, sloučenina D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 542.

Příklad 330



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(propylsulfonyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenyl-4-(propylsulfonyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchaného roztoku (R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno v příkladu 273, 200 mg, 0,63 mmol) a DIEA (0,33 ml, 1,9 mmol) byl při teplotě -60 °C pod atmosférou argonu přidán propansulfonylchlorid (0,11 ml, 0,94 mmol). Směs byla dva dny udržována při teplotě 4 °C, poté byla reakce přerušena nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a extrahována dichlormethanem (3 x 10 ml). Spojené extrakty byly vysušeny (síranem sodným) a odpařeny za sníženého tlaku za zisku sloučeniny A ve formě pevné žluté látky.

MS $(M+H)^+$ 422.

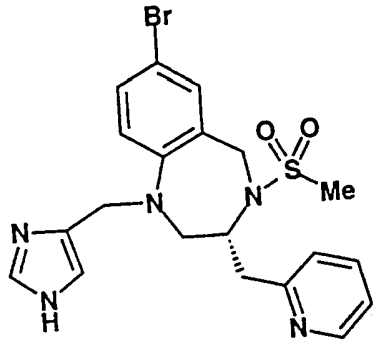
B. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(propylsulfonyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné žluté látky ze sloučeniny A ve 45% výtěžku způsobem popsaným pro sloučeninu D příkladu 224, s čištěním preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Hydrochlorid byl připraven přidáním 1N roztoku chlorovodíku v etheru do roztoku soli kyseliny trifluoroctové v ethylacetatu a odpařením.

MS $(M+H)^+$ 502.

09.07.99

Příklad 331

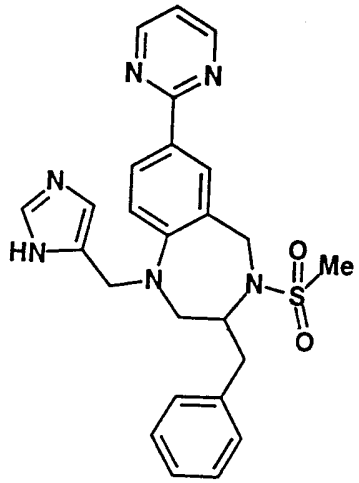


Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-methylsulfonyl-3-(2-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 331 byla připravena ve formě pevné žluté látky z D-(2-pyridyl)alaninu a sloučeniny B příkladu 226 s využitím následujících kroků: sloučenina C příkladu 226, sloučenina D příkladu 226, s varem pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin, sloučenina B příkladu 264, s čištěním preparativní HPLC s využitím gradientu vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, sloučenina C příkladu 264.

MS $(M+H)^+$ 478.

Příklad 332

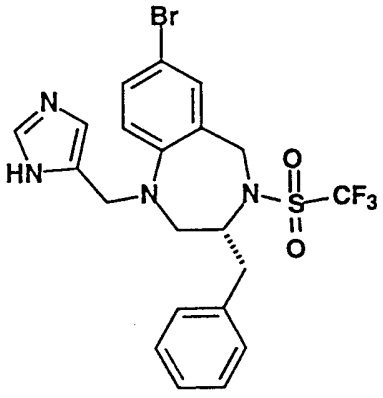


Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(2-pyrimidinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 332 byla připravena ve formě žluté pevné látky ze sloučeniny A příkladu 231 a 2-stannylpyrimidinu, jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 231 a sloučeninu C příkladu 231.

MS $(M+H)^+$ 475.

Příklad 333

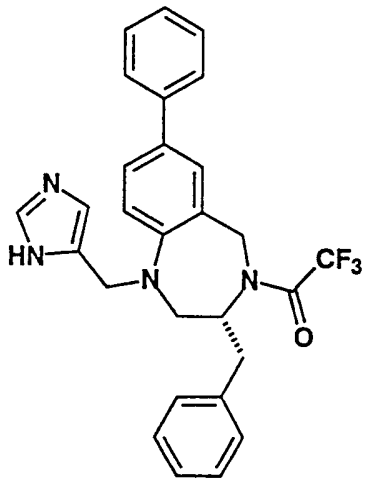


Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(trifluormethyl)-sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 333 byla připravena ve 44% výtěžku ve formě špinavě bílé pevné látky, ze sloučeniny B příkladu 224, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 224 (s použitím trifluormethansulfonylanhydridu namísto methansulfonylchloridu) a sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 528.

Příklad 334



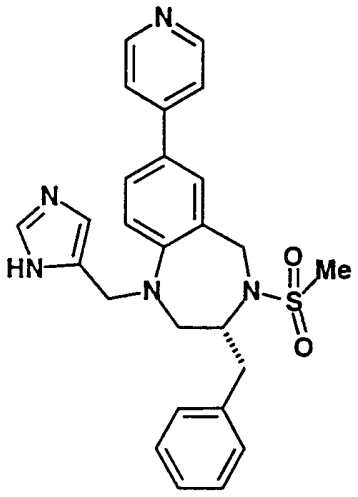
Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-4-(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 334 byla připravena ve 26% výtěžku ve formě pevné bílé látky ze sloučeniny D příkladu 226 reakcí s anhydridem kyseliny trifluoroctové a DIEA v methylenchloridu a následně způsobem přípravy sloučeniny C příkladu 264, s čištěním prepara-

tivní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Hydrochlorid byl připraven dvojnásobnou lyofilizací z 1N roztoku chlorovodíku.

MS $(M+H)^+$ 491.

Příklad 335



Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Směs sloučeniny A příkladu 224 (55,6 mmol, 19,2 g), 4-stannylpyridinu (111 mmol, 40,9 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia (8,24 mmol, 9,6 g) v toluenu (2000 ml) byla odplyněna a 16 hodin zahřívána na 110 °C. Reakční směs byla odpařena, rozředěna směsí etheru a hexanů v poměru 1:1 a filtrována. Pevná látka byl promyta 500 ml směsi etheru a hexanů v poměru 1:1, za zisku 16,7 g sloučeniny A. Spojené filtráty byly odpařeny a filtrovány za zisku 5,8 g sloučeniny A (celkový výtěžek 80 %).

MS $(M+H)^+$ 344.

B. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Suspenze sloučeniny A (16,7 g, 32 mmol) v tetrahydrofuranu (250 ml) byla zpracována s BH_3·THF (1,0 M v tetrahydrofuranu). Směs byla 12 hodin zahřívána pod zpětným chladičem k varu a poté byla reakce přerušena pomalým přidáním 6N kyseliny chlorovodíkové (500 ml). Tetrahydrofuran byl odpařen za sníženého tlaku a zbylý roztok byl zalkalizován pomalým přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného. Vodná fáze byla extrahována směsí 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu (3 x 300 ml), vysušena síranem sodným a odpařena za zisku 9,0 g (90% výtěžek) sloučeniny B.

MS $(M+H)^+$ 316.

C. (R)-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny B (28,5 mmol, 9,0 g) v dichlormethanu (200 ml) byl přidán TEA (142,5 mmol, 20 ml) a methansulfonylchlorid (37,5 mmol, 2,9 ml). Směs byla 1 hodinu míchána při teplotě místnosti, přelita 2N roztokem hydroxidu sodného (500 ml) a extrahována směsí 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným, odpařeny a podrobeny azeotropické destilaci s toluenem za zisku sloučeniny C.

D. Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Surová sloučenina C byla spolu s natriumtriacetoxyborhydridem (123 mmol, 26 g) a 4-formylimidazolem (123 mmol, 11,8 g) rozpuštěna v 300 ml směsi AcOH a dichlormethanu v poměru 1:1 a směs byla 3 hodiny zahřívána na 55 °C. Reakční směs byla odpařena, rozředěna 2N roztokem hydroxidu sodného (500 m) a extrahována směsí 10 % isopropylalkoholu v dichlormethanu (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy byly odpařeny a zbytek byl čištěn preparativní HPLC

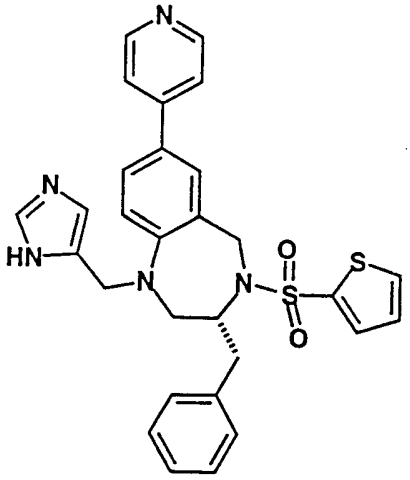
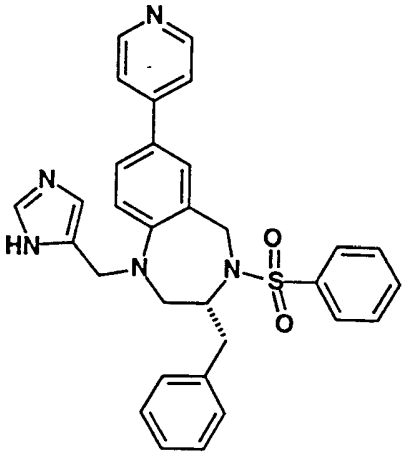
(gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Sůl kyseliny trifluoroctové byla převedena na hydrochlorid pomocí 1N roztoku chlorovodíku (2 x 150 ml) za zisku sloučeniny D ve formě pevné žluté látky (2,9 g, 18 % vzhledem ke sloučenině B).

MS $(M+H)^+$ 491.

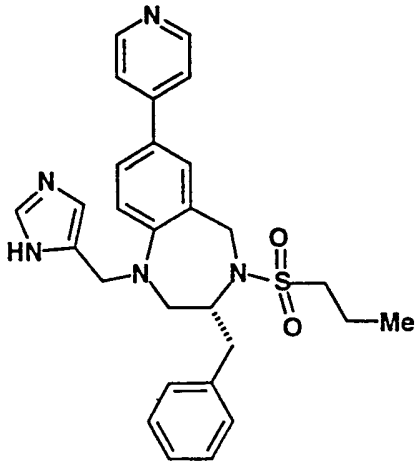
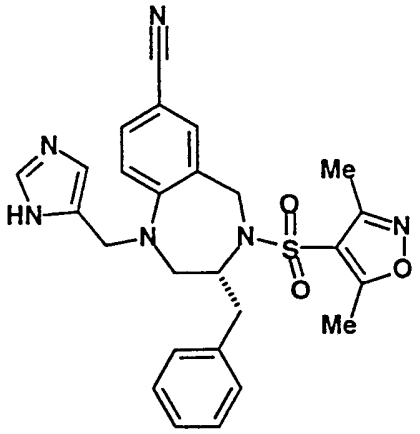
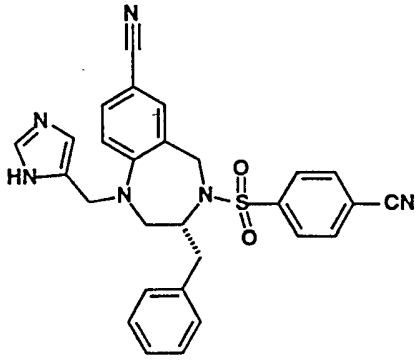
09.07.99

Příklady 336 až 343

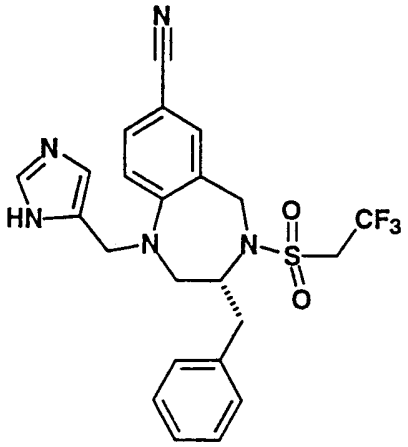
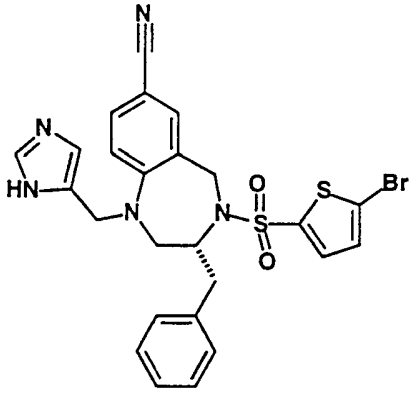
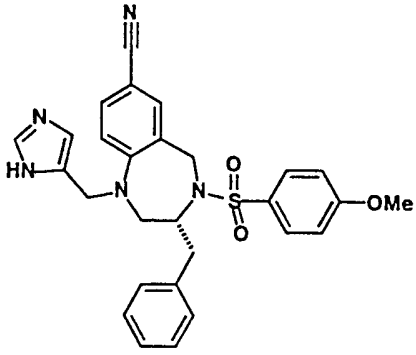
Příklady 336 až 343 byly připraveny z vhodného sulfonylchloridu a sloučeniny B příkladu 335, jak je popsáno pro sloučeniny C a D příkladu 335 (příklady 336 až 338), nebo ze sloučeniny C příkladu 248, jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 317 (teploty od 0 °C do teploty místnosti) a sloučeninu D příkladu 335 (příklady 339 až 343).

Příklad 336		Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-218962.	Hmot. spekt m/z 542 (M+H)
337		Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-218963.	m/z 536 (M+H)

09.07.99

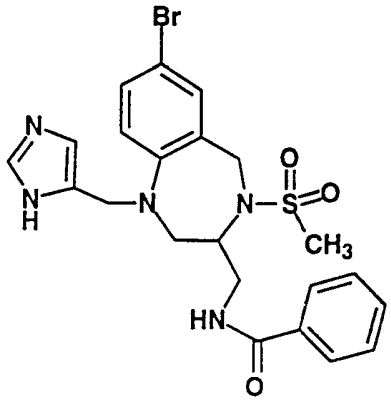
338		Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-219395.	m/z 502 (M+H)
339		Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-220904.	m/z 539 (M+H)
340		Dihydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-221604.	m/z 509 (M+H)

09.07.96

341		Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(2,2,2-trifluor-ethyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-221764.	m/z 490 (M+H)
342		Dihydrochlorid (R)[(5-brom-2-thienyl)sulfonyl]-7-kyan-2,3,4,5-tetra-hydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu BMS-221766.	m/z 569 (M+H)
343		Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetra-hydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-methoxyfenyl)-sulfonyl]-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzo-diazepinu BMS-221970.	m/z 514 (M+H)

09.07.99

Příklad 344



Dihydrochlorid N-{[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzo-3-diazepinyl]methyl}benzamidu

A. N-{[7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzo-3-diazepinyl]methyl}benzamid

Do roztoku sloučeniny C příkladu 305 (50 mg, 0,15 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán 2,6-di-terc.-butyl-4-methylpyridin (62 mg, 0,30 mmol). Roztok byl pod atmosférou dusíku ochlazen na -40 °C. byl přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (0,85 ml, 0,30 mmol) a roztok byl pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchán při teplotě -40 °C. Poté byl pomocí kanyly roztok při teplotě -40 °C 10 minut probubláván plynným amoniakem. Roztok byl za pokračujícího probublávání pomalu ohřát na teplotu místnosti. Byly přidány ethylether (30 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vodná vrstva byla alkalizována pomocí 5N vodného roztoku hydroxidu sodného a produkt byl extrahován methylenchloridem (30 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem sodným) a odpařena na 5 ml. Byly přidány kyselina benzoová (26 mg, 0,21 mmol) a EDC (40 mg, 0,21 mmol) a roztok byl 16

09.07.99

hodin míchán a odpařen. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií (silikagel, směs ethylacetatu a hexanu v poměru 1:5 až 1:1), za zisku 15 mg (16 % ve dvou krocích) sloučeniny A ve formě pevné bílé látky.

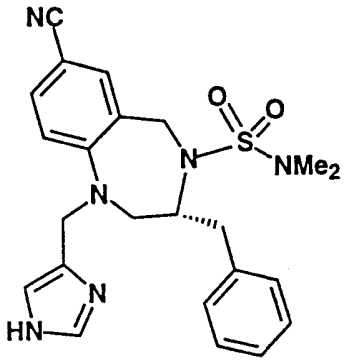
MS $(M+H)^+$ 439.

B. Dihydrochlorid N-{[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzo-3-diazepinyl]methyl}benzamidu

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky v 16% výtěžku jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 518.

Příklad 345



Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

A. (R)-7-Kyan-1,2,3,5-tetrahydro-N,N-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (0,2 g, 0,75 mmol) a DIEA (0,19 ml, 1,13 mmol) v acetonitrilu (3 ml) byl při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu přidán dimethylsulfamoylchlorid (0,12 ml, 0,16 g, 1,13 mmol). Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti byla reakční směs rozředěna chloroformem (20 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu

sodného (5 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována chloroformem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml), vodou (1 x 10 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 10 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn na sloupci oxidu křemičitého pro rychlou chromatografii s vymýváním 30% ethylacetatem v hexanu, za zisku sloučeniny A ve formě žlutého oleje (0,14 g, 51 %).

MS $(M+H)^+$ 371^+.

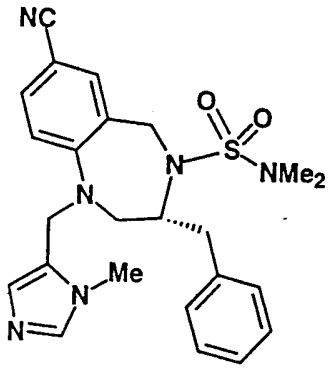
B. Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Roztok sloučeniny A (0,068 g, 0,18 mmol), 4-formylimidazolu (0,017 g, 0,18 g) a AcOH (0,5 ml) v dichlorethanu (0,5 ml) a molekulových sít 3A, byl 1 hodinu vařen pod zpětným chladičem. Poté byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,038 g, 0,18 mmol). Následujících 6 dní byl každý den přidán další aldehyd a natriumtriacetoxyborhydrid (1 ekviv. každého). Po 6 dnech míchání byla směs rozředěna trichlormethanem (10 ml), hydroxidem amonným (5 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml), a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (3 x 30 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) za zisku sloučeniny B ve formě žluté pevné látky (40 mg, 50 %).

MS $(M+H)^+$ 451.

09.07.99

Příklad 346

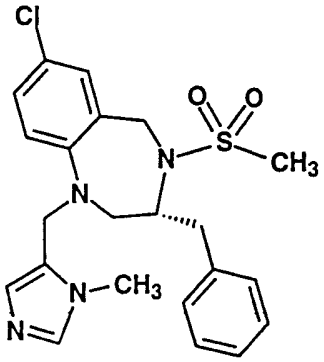


Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-N,N-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Roztok sloučeniny A příkladu 345 (0,068 g, 0,18 mmol), 1-methyl-5-formylimidazolu (0,041 g, 0,36 mmol), AcOH (0,2 ml) a molekulových sít 3A v dichlorethanu (0,5 ml) byl 2 hodiny zahříván. byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,076 g, 0,36 mmol). V časech 1,5, 3 a 4,5 hodiny byly přidány další dávky aldehydu a natriumtriacetoxyborhydridu (2 ekviv. každého). Po dvou dnech míchání byla směs rozředěna trichlormethanem (10 ml), hydroxidem amonným (5 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (3 x 30 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného (každý 2 x 5 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převeden na jeho hydrochlorid za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 246 ve formě světle žluté pevné látky (32 mg, 38 %).

MS $(M+H)^+$ 465.

Příklad 347



Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion

Směs anhydridu kyseliny chlorisatové (25 g, 0,126 mol), methylesteru D-Phe (27,2 g, 0,126 mol) a DMAP (0,4 g) v pyridinu (275 ml) byla 5 dní vařena pod zpětným chladičem. Směs byla odpařena a rozpuštěna v dichlormethanu. Roztok byl promyt 10% kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vysušen síranem hořečnatým, filtrován a odpařen za zisku růžové pevné látky (39 g), která byla třikrát rekrystalována ze směsi etheru a dichlormethanu za zisku sloučeniny A (15,0 g, 40 %).

MS $(M+H)^+$ 301^+.

B. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok boranu v tetrahydrofuranu (1M, 300 ml) byl přidán k roztoku sloučeniny A (20 g, 66,5 mmol) v tetrahydrofuranu (200 ml). Směs byla 1 den zahřívána pod zpětným chladičem k varu, ochlazena v ledové lázni, poté byl pomalu přidán methanol (115 ml) a směs byla odpařena. Odparek byl rozředěn methanolem (200 ml), bylo přidáno 40 ml 25% kyse-

liny chlorovodíkové a směs byla 2 hodiny vařena pod zpětným chladičem a poté odpařena do sucha, za zisku špinavě bílé pevné látky, která byla několikrát rozetřena s etherem a suspendována ve vodě. Do suspenze byl přidán 1N roztok hydroxidu sodného (do pH 11) a vzniklá pevná látka byla odfiltrována, promyta etherem a vysušena ve vakuu za zisku 7,9 g sloučeniny B, ve formě světle žluté pevné látky. Filtrát byl odpařen za zisku dalších 10,5 g sloučeniny B ve formě světle žluté pevné látky (100 %).

MS $(M+H)^+$ 273.

C. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Methansulfonylchlorid (3,68 ml, 47,6 mmol) byl ve formě roztoku s dichlormethanem (20 ml) při teplotě 0 °C přikapán do roztoku sloučeniny B (10 g, 36,6 mmol) v dichlormethanu (130 ml) pod atmosférou argonu. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti byla reakční směs rozředěna 20 ml vody. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (2 x 40 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou (1 x 30 ml), roztokem hydrogensíranu draselného (2 x 30 ml), vodou (1 x 30 ml), roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 30 ml), vodným roztokem chloridu sodného (1 x 30 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku oleje hnědé barvy s odstínem do zlatova. Olej byl překrystalován ze směsi ethylacetatu a hexanů a žlutá pevná látka byla rozetřena s hexanem a vysušena za zisku sloučeniny C (10,6 g, 82 %).

MS $(M+H)^+$ 351.

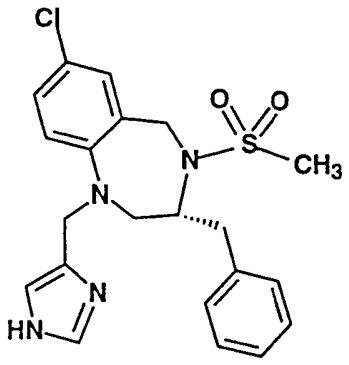
D. Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Do roztoku sloučeniny C (4,0 g, 11,4 mmol), 1-methyl-5-formylimidazolu (2,6 g, 22,8 mmol) a AcOH (22 ml) v dichlormethanu (22 ml) byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (4,83 g, 22,8 mmol). Po dvou dnech míchání byla směs rozředěna dichlormethanem (30 ml), hydroxidem amonným (30 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 m) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (3 x 50 m). Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, vodným roztokem chloridu sodného (3 x 30 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku 6,0 g pěnovité pevné látky. Produkt byl čištěn na koloně pro rychlou chromatografii s vymýváním směsí ethylacetatu a hexanu v poměru 7:3 (1 l) a směsí trichlormethanu a methanolu (2 l), za zisku bílé pěnovité pevné látky, která byla zpracována s 1N roztokem chlorovodíku v etheru (2 x 25 ml). Pevná látka byla rozetřena s etherem a vysušena za zisku sloučeniny D ve formě světle žluté pevné látky (3,44 g, 63 %).

MS $(M+H)^+$ 445.

Příklad 348



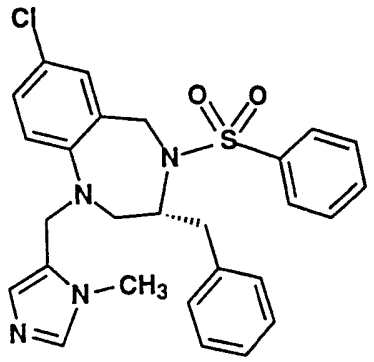
Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 348 byla připravena jako světle žlutá pevná látka v 70% výtěžku ze sloučeniny C příkladu 247, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 247, s použitím 4-formylimidazolu a varem pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a mícháním při teplotě místnosti po dobu 16 hodin.

MS $(M+H)^+$ 431.

Příklad 349



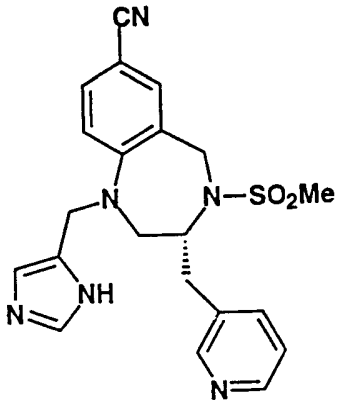
Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 249 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky ze sloučeniny B příkladu 247 tímto sledem kroků: sloučenina C příkladu 247, s benzensulfonylchloridem, s mícháním při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a chromatografií na oxidu křemičitém směsí hexanů a ethylacetatu v poměru 7:3 (57 %), sloučenina D příkladu 247, s mícháním při teplotě místnosti po dobu 12 hodin a s mícháním po dobu 2 dní následně po přidání dalších ekvivalentních množství aldehydu a hydridu, a s čištěním pomocí HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, 52 %).

MS $(M+H)^+$ 507.

09.07.99

Příklad 350



Tetrahydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok boranu v tetrahydrofuranu (1M, 0,168 mmol) byl při teplotě 0 °C přikapán do roztoku (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionu (připraveného z anhydridu kyseliny 5-bromisatové a hydrochloridu methylesteru D-3-pyridylalaninu, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 226, 11,2 g, 32,4 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Když ustalo pěnění, byla směs 4 hodiny zahřívána pod zpětným chladičem k varu, poté ochlazena na 0 °C a bylo přidáno další ekvivalentní množství 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu (32,4 ml, 32,4 mmol). Směs byla 2 hodiny vařena pod zpětným chladičem, ochlazena na 0 °C a reakce byla přerušena přikapáním 125 ml 6N kyseliny chlorovodíkové, s následným varem směsi pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti a pod vakuem odpařena. Pevný oddíl byl rozpuštěn ve vodě (100 ml) a roztok byl extrahován ethyletherem (3 x 100 ml). Vodná vrstva byla ochlazena na 0 °C a byl

09.07.99

přidáván roztok hydroxidu sodného (50%), dokud roztok nevykazoval zásaditou reakci. Zásaditý roztok byl extrahován směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 9:1 (3 x 200 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny za vakua, za zisku sloučeniny A (8,0 g, 80 %).

MS $(M+H)^+$ 318, 320.

B. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny A (8,3 g, 26 mmol) v NMP (41,5 ml) probublávaného dusíkem byl při teplotě místnosti přidán kyanid měďný (2,6 g, 29 mmol). Směs byla 3 hodiny zahřívána na 195 °C, ochlazena na teplotu místnosti a reakce přerušena koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného (100 ml). Byla přidána voda a směs byla extrahována směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 9:1 (3 x 200 ml). Spojené organické extrakty byly ve vakuu odpařeny. Odparek byl Rozpuštěn v 6N kyselině chlorovodíkové (200 ml) a extrahován ethylacetatem (4 x 200 ml). Vodná vrstva byla ochlazena na 0 °C, zalkalizována koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného a extrahována směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 9:1 (3 x 200 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií (stupňovým gradientem, ethylacetat, směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 19:1, směsí dichlormethanu, methanolu a triethylaminu v poměru 4:1:0,2). Vhodné frakce byly ve vakuu odpařeny za zisku sloučeniny B (4,1 g, 60 %), ve formě hnědé pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 265.

C. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Methylsulfonylchlorid (0,031 ml, 0,39 mmol) byl při teplotě -78 °C přikapán do roztoku sloučeniny B (0,070 g, 0,27 mmol) a DIEA (0,14 ml, 0,80 mmol) v methylenchloridu (2 ml). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a při teplotě místnosti byla 16 hodin míchána. Reakce byla přerušena 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a roztok byl extrahován methylenchloridem (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (směsí methylenchloridu a isopropylalkoholu v poměru 19:1) za zisku sloučeniny C (0,064 g, 85 %) ve formě pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 343.

D. Tetrahydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do směsi sloučeniny C (0,55 g, 0,16 mmol) a molekulových sít 3A ve směsi dichlorethanu a kyseliny octové v poměru 1:1 byl přidán 4-formylimidazol (0,062 g, 0,64 mmol) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 70 °C. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,034 g, 0,32 mmol) a směs byla 30 minut míchána při teplotě 70 °C. Byl přidán 4-formylimidazol (0,032 g, 0,32 mmol) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 70 °C. Poté byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,34 g, 0,32 mmol) a směs byla 30 minut míchána při teplotě 70 °C. Dva poslední kroky byly šestkrát opakovány. Poté byla směs ochlazena na teplotu místnosti, rozředěna methylenchloridem (30 ml), filtrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn 25% hydroxidem amonným (50 ml) a roztok byl extrahován dichlormethanem (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce

09.07.99

byly odpařeny ve vakuu. Odparek byl čtyřikrát odpařen z methanolu (1 ml) a 1N kyseliny chlorovodíkové (1 ml). Odparek byl rozpuštěn v methylkyanidu (1 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (1 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny D (0,040 g, 50 %) ve formě pevné látky. Teplota tání: nad 180 °C se rozkládá.

MS $(M+H)^+$ 423.

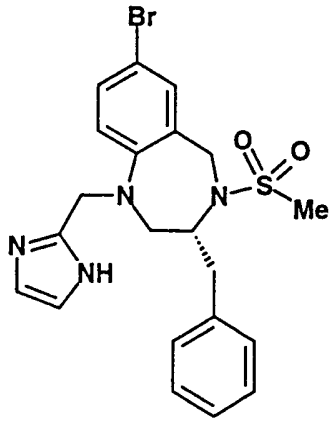
[a]D = +89° (c = 0,39, methanol).

Analýza počítána pro $C_{21}H_{22}N_6O_2S \cdot 1,2\ H_2O \cdot 4\ HCl$.

Vypočítáno: C, 42,44; H, 4,90; N, 14,14.

Nalezeno: C, 42,44; H, 4,66; N, 14,01.

Příklad 351

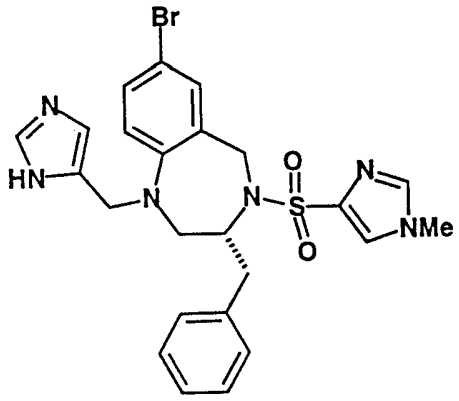


Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-2-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Produkt byl připraven ve formě špinavě bílé pevné látky v 54% výtěžku, ze sloučeniny C příkladu 224 a 2-formylimidazolu, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1.

MS $(M+H)^+$ 476.

Příklad 352

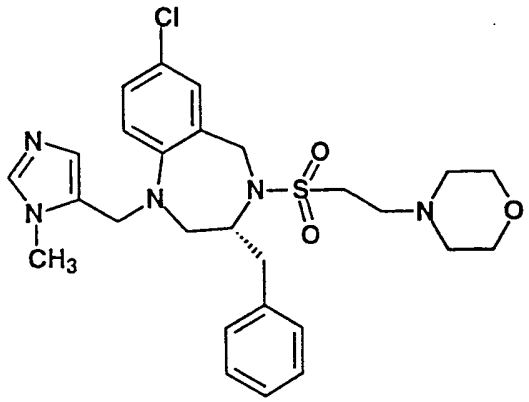


Trihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 352 byla připravena ve formě špinavě bílé pevné látky v 54% výtěžku ze sloučeniny B příkladu 224 a 1-methylimidazol-4-sulfonylchloridu, jak je popsáno pro sloučeniny C a D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 542.

Příklad 353



Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-5-imidazolylmethyl)-4-[(2-4-morfolinyl-ethyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

A. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(ethenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku 4,4 g (16,1 mmol) sloučeniny B příkladu 347 v 75 ml methylenchloridu byla při teplotě -78 °C a pod atmosférou argonu přikapána přibližně polovina ze 2,5 ml (24,2 mmol) roztoku 2-chlorsulfonylchloridu v 15 ml methylenchloridu. Poté bylo rychle přikapáno 5 ml DIPEA, a následně zbytek roztoku chlorsulfonylu a dalších 2,4 ml DIPEA (celkem 7,4 ml, 40,3 mmol). Výsledný světle žlutý roztok byl 0,5 hodiny míchán při teplotě -78 °C, ponechán ohřát na teplotu místnosti a odpařen na poloviční objem. Roztok surové sloučeniny A byl použit přímo.

B. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-[(2-4-morfolinyl-ethyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny A byl rychle přikapán morfolin (15 ml) a při teplotě místnosti pokračovalo míchání přes noc. Reakční směs byla promyta vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku oranžového olejovitého zbytku, který byl podroben rychlé chromatografii na silikagelu (5% roztok ethylacetatu v hexanu), za zisku 3,9 g (54 %) sloučeniny B ve formě pevné bílé pěnovité látky.

C. Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-5-imidazolylmethyl)-4-[(2-4-morfolinylethyl)-sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku 3,9 g (8,7 mmol)sloučeniny B ve 40 ml methylenchloridu a 4 ml kyseliny octové bylo při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidáno 3,8 g (34 mmol) 1-methyl-5-imidazolkarboxaldehydu. Po 30 minutách míchání bylo přidáno 1,9 g (9,0 mmol)natriumtriacetoxyborhydridu a roztok byl zahřát na teplotu 40 °C. Další 1,9g dávky hydridu byly přidány v časech 1 a 2,5 hodiny. V čase 4 hodiny bylo přidáno 1,0 g aldehydu a 1,9 g hydridu a při teplotě

09.07.99

místnosti pokračovalo míchání přes noc. Reakční směs byla odpařena do sucha a odparek byl rozpuštěn ethylacetatem a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. V dávkách byl přidáván další pevný hydrogenuhličitan sodný, až vodná vrstva trvale vykazovala alkalickou reakci. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla dvakrát extrahována ethylacetatem. Spojené organické podíly byly promyty vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku viskózního olejovitého zbytku, který byl čištěn rychlou chromatografií na oxidu křemičitém (10% roztok methanolu v chloroformu) a následně preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové), za zisku 3,2 g volné báze ve formě pevné bílé pěny. Do roztoku volného aminu v ethylacetatu byl přidán přebytek 1M roztoku chlorovodíku v etheru a výsledná bílá sraženina byla oddělena filtrací se ziskem 3,2 g (63 %) sloučeniny C ve formě bílého prachu.

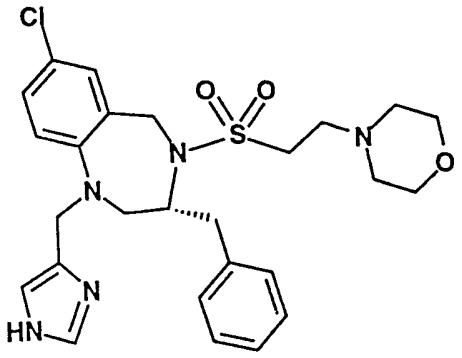
MS $(M+H)^+$ 544.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{34}N_5O_3SCl \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$.

Vypočítáno: C, 51,07; H, 6,03; N, 11,03.

Nalezeno: C, 50,76; H, 5,94; N, 11,13.

Příklad 354



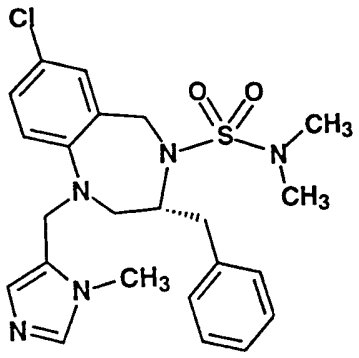
09.07.99

Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-4-morfolinylethyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny B příkladu 353 (0,10 g,0,22 mmol), 4-formylimidazolu (0,042 g,0,32 mmol), 3A sít a AcOH (0,3 ml) v dichlorethanu (0,3 ml) byla 2 hodiny zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,07 g, 0,32 mmol) a směs byla 1 hodinu vařena pod zpětným chladičem, 16 hodin míchána při teplotě místnosti a rozředěna trichlormethanem, hydroxidem amonným a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml každého). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou a vodným roztokem chloridu sodného (každý 2 x 5 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vhodné frakce byly odpařeny a odparek byl třikrát odpařen z methanolu (1 ml) a 1N roztoku chlorovodíku (1 ml). Odparek byl rozpuštěn ve vodě a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 354 (0,034g, 29 %) ve formě pevné látky.

MS $(M-H)^-$ 529.

Příklad 355



Hydrochlorid (R)-7-chlor-4-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Chlor-4-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Dimethylsulfamoylchlorid (0,058 ml, 0,54 mmol) byl při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu přikapán do roztoku sloučeniny B příkladu 347 (0,1 g, 0,36 mmol) a DIEA (0,095 ml, 0,54 mmol) v methylkyanidu (2 ml). Směs byla během 16 hodin pomalu ohřáta na teplotu místnosti a rozředěna roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 ml) a trichlormethanu (10 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1 x 10 ml), vodou (1 x 10 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (1 x 10 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku oranžového oleje, který byl čištěn na sloupci silikagelu pro rychlou chromatografii (30 % ethylacetatu v hexanu), za zisku sloučeniny A ve formě čirého oleje 2 (0,44 g, 32 %).

MS $(M+H)^+$ 380.

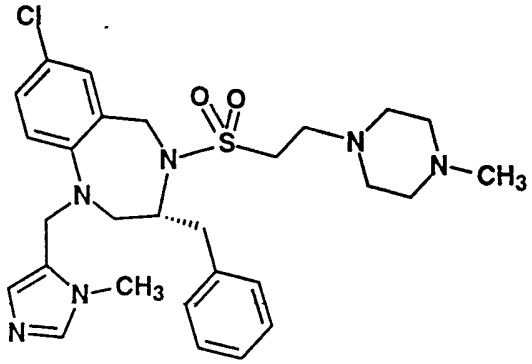
B. Hydrochlorid (R)-7-chlor-4-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky v 52% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 353, s varem po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem a čištěním pouze preparativní HPLC.

MS $(M+H)^+$ 474.

09.07.99

Příklad 356

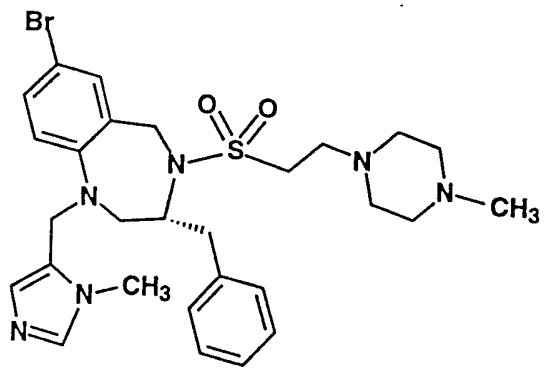


Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-[(4-methyl-4-piperidinylethyl)-sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 356 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky ve 28% výtěžku, ze sloučeniny A příkladu 353 a 1-methylpiperazinu, jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 353, s chromatografií 20% acetonem v hexanu a následně 10% methanolem v trichlormethanu a sloučeninu C příkladu 353, s čištěním pouze preparativní HPLC.

MS $(M+H)^+$ 557.

Příklad 357



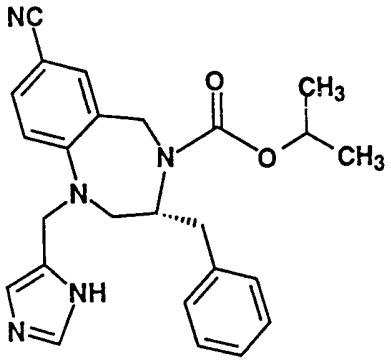
09.07.99

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-[(4-methyl-4-piperidinylethyl)-sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 357 byla připravena jako pevná bílá látka ve 23% výtěžku, ze sloučeniny B příkladu 224 a 1-methylpiperazinu, jak je popsáno následujícími kroky: sloučenina A příkladu 353, sloučenina B příkladu 353, s chromatografií směsí trichlormethanu a methanolu v poměru 9:1, sloučenina C příkladu 353, s čištěním pouze preparativní HPLC.

MS $(M+H)^+$ 601.

Příklad 358

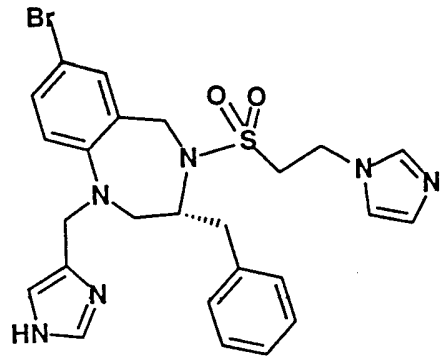


Hydrochlorid isopropylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 358 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky, ve 42% výtěžku ze sloučeniny C příkladu 248, pomocí následujících kroků: sloučenina E příkladu 248, s použitím toluenového roztoku isopropylchlorformiatu a chromatografií směsí 40 % hexanu v ethylacetatu a se zpracováním volné báze, příklad 354..

MS $(M+H)^+$ 430.

Příklad 359



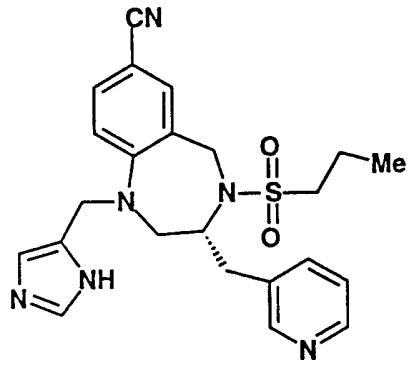
Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-{[2-(1H-1-imidazolyl)ethyl]sulfonyl}-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 359 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky ve 21% výtěžku, ze sloučeniny B příkladu 224 jak je popsáno následujícími kroky: sloučenina A příkladu 353, sloučenina B příkladu 353, s použitím natriumimidazolatu, směsi tetrahydrofuranu a isopropylalkoholu v poměru 2:1 jako rozpouštědla a chromatografií směsí 10 % ethylacetatu v trichlormethanu a následně ethylacetatem, sloučenina C příkladu 353, s přidáváním aldehydu a hydridu každý den po 8 dní a bez čištění.

MS $(M+H)^+$ 557.

09.07.99

Příklad 360



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-3-(pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 360byla připravena ve formě pevné bílé látky v 15% výtěžku, z n-propansulfonylchloridu a sloučeniny B příkladu 350, jak je popsáno pro sloučeniny C a D příkladu 350.

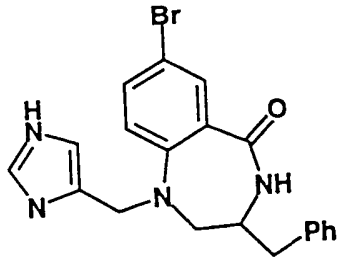
MS $(M+H)^+$ 451.

Analýza počítána pro $C_{23}H_{26}N_6O_2S \cdot 2,02\ H_2O \cdot 2,6\ HCl$.

Vypočítáno: C, 47,50; H, 5,65; N, 14,45.

Nalezeno: C, 47,50; H, 5,51; N, 14,10.

Příklad 361



Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-onu

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-on

Do suspenze 0,5 g (1,45 mmol) sloučeniny A příkladu 75 v 5 ml tetrahydrofuranu byly při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidány 3 ml (3 mmol) 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Míchání pokračovalo přes noc a poté byly přidány další 2 ml (2 mmol) 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu a míchání pokračovalo dalších 8 hodin. Po hydrolýze přebytku boranu přikapaným methanolem byla reakční směs odpařena do sucha a odparek byl rozpuštěn ve směsi 0,5 ml methanolu a 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok byl 2 hodiny zahříván pod zpětným chladičem k varu, ochlazen na teplotu místnosti a odpařen do sucha. Zbytek byl ještě třikrát odpařen z methanolu. Surový produkt byl rozpuštěn v ethylacetatu a roztok byl promyt vodným roztokem chloridu sodného, vysušen a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku viskózního žlutého oleje, který byl podroben rychlé chromatografii na silikagelu (směsí 50% ethylacetatu a hexanu), za zisku 205 mg (43 %) sloučeniny A ve formě pevné bílé látky.

B. Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-onu

Do suspenze 205 mg (0,62 mmol)sloučeniny A v 10 ml methylenchloridu a 1 ml kyseliny octové bylo přidáno 120 mg (1,25 mmol) 4-formylimidazolu. Roztok byl 1 hodinu míchán, bylo přidáno 197 mg (0,93 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu a míchání pokračovalo přes noc. Poté bylo přidáno dalších 60 mg 4-formylimidazolu a 100 mg natriumtriacetoxyborhydridu a míchání pokračovalo další 4 hodiny. Reakční směs byla odpařena do sucha. Odparek byl rozpuštěn methylenchloridem

a roztok byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysušen (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku pevného světle žlutého pěnovitého zbytku, který byl zpracován preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Zakoncentrování vhodných frakcí poskytlo čirý olejovitý zbytek, který byl převeden na hydrochlorid zpracováním s roztokem chlorovodíku v methanolu za zisku 187 mg (60 %) sloučeniny B ve formě téměř bílé pevné látky.

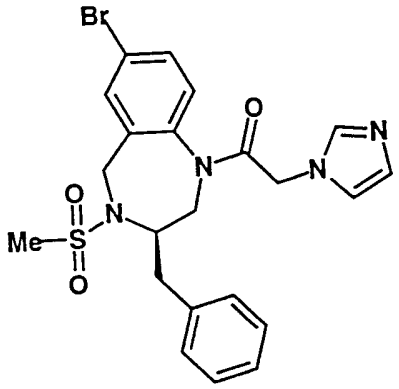
MS $(M+H)^+$ 411.

Analýza počítána pro $C_{20}H_{19}N_4OBr \cdot 1,5\ HCl \cdot 0,5\ C_2H_{10}O$.

Vypočítáno: C, 52,53; H, 5,11; N, 11,14.

Nalezeno: C, 52,82; H, 4,71; N, 11,52.

Příklad 362



Trifluoracetat (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylacetyl)—4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(chloracetyl)—4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

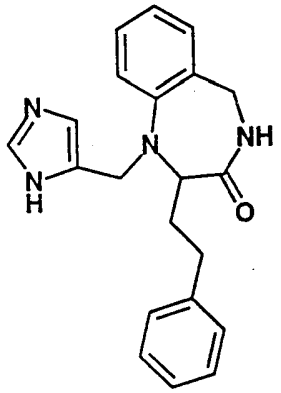
Do směsi sloučeniny C příkladu 224 (2,0 g, 5,06 mmol) a DIEA (4,4 ml, 25 mmol) v dichlormethanu (100 ml) v ledové lázni pod atmosférou argonu byl přidán chloracetylchlorid (2,0 ml, 25,3 mmol). Směs byla 30 minut míchána, vlita do 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (200 ml) a extrahována dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty vodným roztokem chloridu sodného (200 ml) a vodou (200 ml), vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny na olej, který byl čištěn rychlou chromatografií (60 g oxidu křemičitého, směs hexanu a ethylacetatu v poměru 3:1), za zisku sloučeniny A (760 mg, 1,62 mmol, 33 %) ve formě bezbarvého oleje.

B. Trifluoracetat (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylacetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny A (300 mg, 0,64 mmol), uhličitanu draselného (177 mg, 1,28 mmol) a imidazolu (87 mg, 1,28 mmol) byla 48 hodin míchána. Směs byla vlita do směsi 1N vodné kyseliny chlorovodíkové (200 ml) a ethylacetatu (200 ml), rozdělena a pomocí pevného hydroxidu sodného bylo upraveno pH vodné vrstvy na hodnotu 11. Zásaditý vodný roztok byl extrahován ethylacetatem (200 ml) a organické extrakty byly spojeny a vysušeny (síranem sodným) a odpařeny ve vakuu na polotuhou látku, která byl čištěna preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, kolona C-18) a lyofilizována za zisku sloučeniny B ve formě pevné bílé látky (100 mg, 32 %).

MS $(M+H)^+$ 504.

Příklad 363



1,2,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-(2-fenylethyl)-3H-1,4-benzo-3-diazepinon

A. 1,2,4,5-Tetrahydro-2-(2-fenylethyl)-3H-1,4-benzo-3-diazepinon

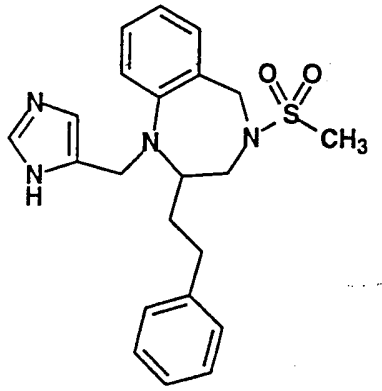
Do míchaného roztoku N-Boc-(2-amino)benzylaminu (1,0 g, 4,5 mmol) a ethyl-2-oxo-4-fenylbutyratu (1,0 ml, 5,3 mmol) v dichlorethanu (20 ml) a kyseliny octové (1,0 ml) byl při teplotě místnosti pod argonem v jedné dávce přidán natriumtriacetoxyborhydrid. Směs byla 18 ponechána míchat, poté byla přidána kyselina trifluoroctová (4 ml) a směs byla pod atmosférou argonu 2 hodiny zahřívána na 60 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn v methanolu (15 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a byl přidáván 10N roztok hydroxidu sodného do hodnoty pH 11. Roztok byl při teplotě místnosti ponechán 18 hodin míchat. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozdělen mezi ethylacetat a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Odparek byl překrystalován z methanolu, za zisku sloučeniny A (480 mg, 40 %) ve formě pevné bílé látky. Teplota tání 147 až 148 °C.

B. 1,2,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-(2-fenylethyl)-3H-1,4-benzo-3-diazepinon

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky ze sloučeniny A způsobem popsaným pro sloučeninu D příkladu 1.

MS $(M+H)^+$ 347.

Příklad 364



Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchané suspenze tetrahydridohlinitanu lithného (160 mg) v 1,2-dimethoxyethanu byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidán roztok volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 363 (150 mg) v 1,2-dimethoxyethanu. Směs byla při teplotě místnosti ponechána 18 hodin míchat, poté byla reakce přerušena ethylacetatem (20 ml) a následně hydroxidem amonným (0,5 ml), 2 hodiny míchána a filtrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu, za zisku sloučeniny A ve formě oleje.

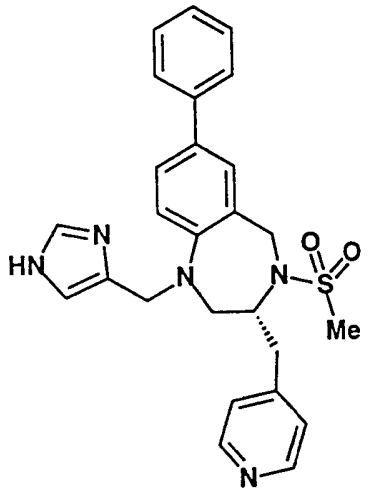
B. Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku sloučeniny A (50 mg) v methylenchloridu (5 ml) v přítomnosti pevného uhličitanu draselné-

ho, bylo při teplotě místnosti přidáno 100 µl methansulfonylchloridu. Roztok byl 30 minut míchán, rozředěn 10 ml methanolu a poté 1 ml 10N roztoku hydroxidu sodného, 2 hodiny míchán a odpařen. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetat a nasycený roztok chloridu amonného. Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn sloupcovou chromatografií (směsí ethylacetatu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 10:1:0,1), za zisku oleje, který byl převeden na hydrochlorid způsobem popsaným pro sloučeninu D příkladu 1.

MS $(M+H)^+$ 411.

Příklad 365

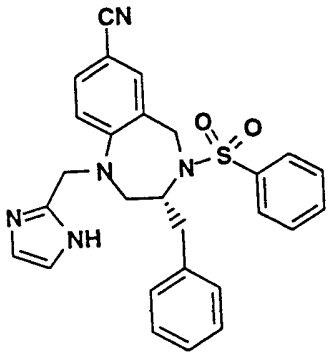


Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(4-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 365 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky v 99% výtěžku ze sloučeniny B příkladu 226 a D-(4-pyridyl)alaninu následujícím sledem kroků: sloučenina C příkladu 226, sloučenina D příkladu 226, sloučenina B příkladu 264, sloučenina D příkladu 264.

MS $(M+H)^+$ 474.

Příklad 366



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-2-imidazolyl-methyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitril

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 366 byla připravena ve formě žluté pevné látky v 95% výtěžku ze sloučeniny A příkladu 312 a 2-formylimidazolu, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1.

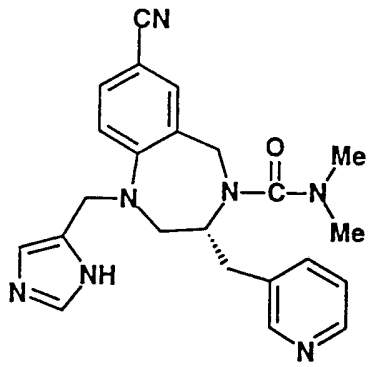
MS $(M+H)^+$ 484,1.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{25}N_5O_2S \cdot 0,6\ H_2O \cdot 1,1\ HCl$.

Vypočítáno: C, 60,67; H, 5,15; N, 13,10; S, 5,99; Cl, 7,29.

Nalezeno: C, 60,34; H, 5,16; N, 12,81;S 5,74; Cl, 7,46.

Příklad 367

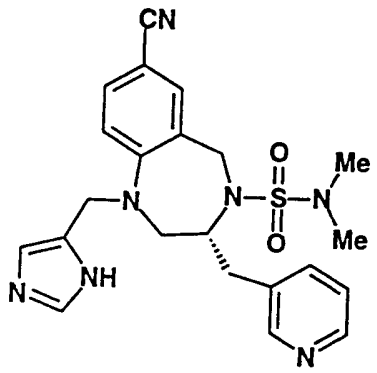


Dihydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(3-pyridinylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 367 byla připravena ve formě pevné látky ve 2% výtěžku z N,N-dimethylkarbamoylchloridu a sloučeniny B příkladu 350, jak je popsáno tímto sledem kroků: sloučenina C příkladu 350, s extrakcí pomocí směsi 10% isopropylalkoholu v methylenchloridu, sloučenina D příkladu 350, s extrakcí pomocí směsi 10% isopropylalkoholu v methylenchloridu a lyofilizací z 1N roztoku chlorovodíku v methanolu.

HRMS $(M+H)^+$ vypočítáno: 416,2198, nalezeno: 416,2211.

Příklad 368

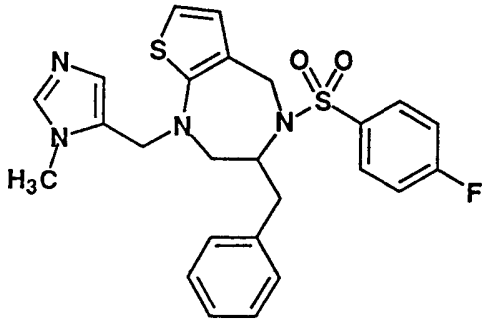


Dihydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(3-pyridinylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 368 byla připravena ve formě pevné látky v 1% výtěžku z N,N-dimethylsulfamoylchloridu a sloučeniny B příkladu 350, jak je popsáno v příkladu 367.

HRMS $(M+H)^+$ vypočítáno: 452,1868, nalezeno: 452,1860.

Příklad 369



Hydrochlorid 4-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolyl)-3-(fenylmethyl)-1H-thien[2,3-e]-1,4-diazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-thien[2,3-e]-1,4-diazepin-2,5-on

Míchaný roztok methylesteru D,L-N-(2-kyan-1-oxoethyl)-fenylalaninu (5,0 g, 20 mmol), dithiandiolu (1,6 g, 10,5 mmol), piperidinu (2,0 mmol) a TEA (2,8 ml, 20,2 mmol) v ethanolu (30 ml) byl 3 hodiny zahříván pod zpětným chladičem k varu a poté odpařen. Odparek byl třikrát odpařen z toluenu. Suchý odparek byl rozpuštěn v pyridinu a byl přidán pyridiniumchlorid (2 g). Roztok byl pod argonem 3 dny zahříván na teplotu 130 °C a poté odpařen. Odparek byl rozpuštěn v methylenchloridu a roztok byl promyt 1N roztokem chlorovodíku (2 x 100 ml). Organická vrstva byla vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl rozetřen s etherem za zisku sloučeniny A ve formě pevné hnědé látky (2,0 g, 40 %). Teplota tání 268 až 270 °C.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-thien[2,3-e]-1,4-diazepin

Do míchané suspenze tetrahydridohlinitanu lithného (400 mg) v 1,2-dimethoxyethanu byla při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu po malých dávkách přidána sloučenina

09.07.96

A (500 mg, 2,05 mmol). Výsledná suspenze byla 3 dny zahřívána pod zpětným chladičem k varu a poté ochlazena na 0 °C a přebytek tetrahydridohlinitanu lithného byl rozložen pomalým přidáním ethylacetatu. Byl přidán roztok hydroxidu amonného (1 ml) a výsledná suspenze byla filtrována a filtrační koláč byl promyt ethylacetatem. Filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozetřen v etheru za zisku sloučeniny B ve formě pevné hnědé látky (220 mg), teploty tání 139 až 141 °C.

MS $(M+H)^+$ 245.

C. 4-[(4-Fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-thien[2,3-e]-1,4-diazepin

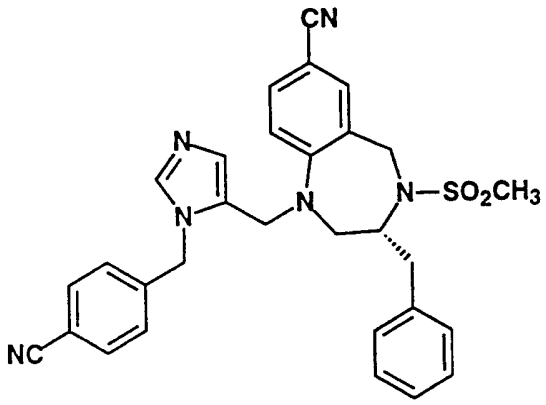
Do míchaného roztoku sloučeniny B (150 mg, 0,6 mmol) v methylenchloridu s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného byl přidán4-fluorbenzensulfonylchlorid (300 mg, 1,55 mmol). Směs byla při teplotě místnosti míchána po dobu 18 hodin a rozředěna methanolem. byl přidán 10N roztok hydroxidu sodného a směs byla 2 hodiny míchána. Poté byl přidán koncentrovaný roztok hydroxidu amonného a směs byla 18 hodin míchána a odpařena ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií (směsí ethylacetatu a hexanů v poměru 1:4), za zisku sloučeniny C ve formě oleje (120 mg, 50 %).

D. Hydrochlorid 4-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolyl)-3-(fenylmethyl)-1H-thien[2,3-e]-1,4-diazepinu

Sloučenina D byla připravena ve formě pevné látky ve 48% výtěžku ze sloučeniny C a 1-methyl-5-formylimidazolu, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 497.

Příklad 370



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(4-kyanfenylmethyl)-5-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-[1-(trifenylmethyl)-4-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitril

Do roztoku 1,2g (2,85 mmol)volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 225 ve 20 ml acetonitrilu pod atmosférou argonu a při teplotě místnosti bylo přidáno 1,2 ml (8,55 mmol) TEA, a poté 1,2 g (4,3 mmol) trifenylmethylchloridu. Míchání pokračovalo přes noc. Výsledný kalný roztok byl odpařen do sucha a odparek byl podroben rychlé chromatografii na koloně 100 ml silikagelu (směs 50 % ethylacetatu a hexanu), za zisku 1,2 g (64 %) sloučeniny A ve formě viskózní bílé pěny.

B. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(4-kyanfenylmethyl)-5-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Roztok 200 mg (0,3 mmol) sloučeniny A a 59 mg (0,3 mmol) 4-kyanbenzylbromidu v 0,5 ml dimethylformamidu byl pod atmosférou argonu 10 hodin zahříván na 100 °C. Reakční směs byla rozředěna methylenchloridem a bylo přidáno 0,1 ml

triethylsilanu a poté 0,5 ml kyseliny trifluoroctové. Směs byla 1 hodinu míchána a odpařena za zisku žlutého viskózního olejovitého zbytku, který byl spojen s látkou získanou z obdobné reakce a podroben rychlé chromatografii na oxidu křemičitém (roztok 2 % methanolu v chloroformu) za zisku 76 mg viskózní nahnědlé pěny. Další rychlá chromatografie na oxidu křemičitém (směsí 1 % methanolu v chloroformu a poté 3 % methanolu v chloroformu) poskytla 53 mg volné báze sloučeniny B ve formě pevné bílé pěny. Do roztoku 50 mg volné báze v ethylacetatu bylo přidáno 90 µl 1M roztoku chlorovodíku v etheru. Výsledná bílá sraženina byla oddělena filtrací a vysušena za zisku 43 mg (0,07 mmol)sloučeniny B ve formě bílé pevné látky.

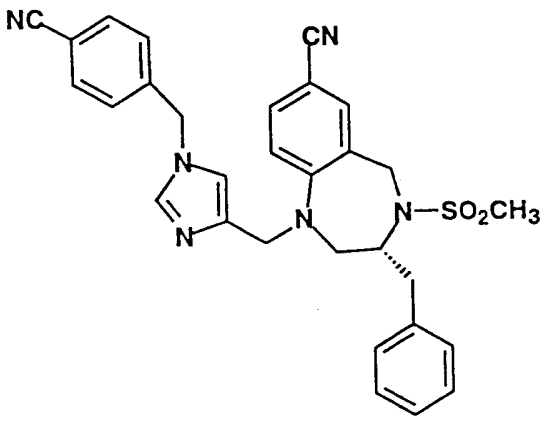
Analýza počítána pro $C_{20}H_{28}N_6N_2S \cdot H_2O \cdot HCl$.

Vypočítáno: C, 60,96; H, 5,29; N, 14,22.

Nalezeno: C, 61,11; H, 5,10; N, 14,07.

MS $(M+H)^+$ 537.

Příklad 371



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(4-kyanfenylmethyl)-4-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-{1-[(1,1-dimethyl)-ethoxykarbonyl]-4-imidazolylmethyl}-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

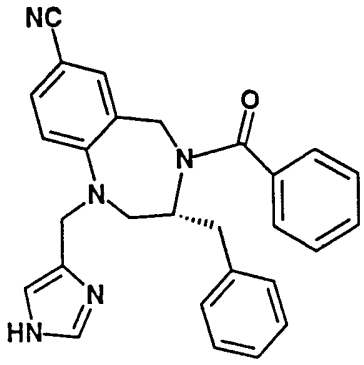
Do roztoku 250 mg (0,53 mmol) volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 225 a 0,6 mg (0,005 mmol) DMAP ve 2 ml methylenchloridu, byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidán roztok 144 mg (0,66 mmol) anhydridu Boc ve 2 ml methylenchloridu. Míchání pokračovalo další hodinu. Reakční směs byla bez dalšího zpracování podrobena rychlé chromatografii na sloupci 50 ml silikagelu (směs 45 % ethylacetatu v hexanu) za zisku 307 mg (přibližně 100 %) sloučeniny A ve formě pevné bílé pěny.

B. Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(4-kyanfenylmethyl)-4-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Roztok 60 mg (0,115 mmol) sloučeniny A a 23 mg (0,115 mmol) 4-kyanbenzylbromidu v 1 ml dimethylformamidu, byl pod atmosférou argonu 10 hodin zahříván na 100 °C a odpařen. Odparek byl rozpuštěn methylenchloridem a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a 30 minut míchán. Organická vrstva byla oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo bylo odpařeno za zisku čirého bezbarvého sklovitého zbytku. Surový produkt byl Zpracován rychlou chromatografií na koloně 25 ml silikagelu (směs 1 % methanolu v chloroformu, poté 3 % methanolu v chloroformu) za zisku 6 mg volné báze sloučeniny B ve formě pevné bílé pěny. K této látce v minimálním množství ethylacetatu bylo přidáno 100 µl 1M roztoku chlorovodíku v etheru. Výsledná bílá sraženina byla odfiltrována a vysušena za zisku 4,5 mg (7 %) sloučeniny B ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 537.

Příklad 372



Hydrochlorid (R)-4-benzoyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-4-Benzoyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Benzoylchlorid (2,2 ml, 1,9 mmol) byl při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu přidán do roztoku sloučeniny C příkladu 248 a DIEA (0,32 ml, 1,99 mmol) v dichlormethanu (3 ml). Roztok byl pomalu zahřát na teplotu místnosti. V časech 15 a 30 hodin bylo přidáno 0,5 ekviv. benzoylchloridu a DIEA. Po dvou dnech míchání byla rozředěna 20 ml chloroformu a 5 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována chloroformem (2 x 15 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml), vodou (1 x 10 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (2 x 10 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn na koloně pro rychlou chromatografii s vymýváním směsí 20 % a 30 % ethylacetatu v hexanu, za zisku sloučeniny A ve formě žlutého oleje 2 (0,21 g, 77 %).

MS $(M+H)^+$ 368.

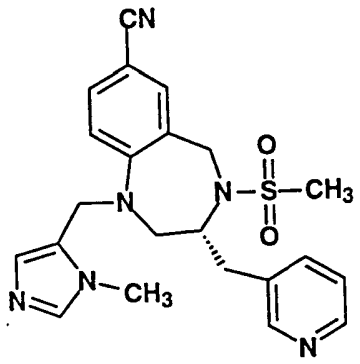
B. Hydrochlorid (R)-4-benzoyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny A (0,1 g, 0,27 mmol), 4-formyl-imidazolu (0,039 g, 0,40 mmol), AcOH (0,3 ml) v toluenu (1 ml) a sít 3A byla pod zpětným chladičem zahřívána k varu po dobu 15 hodin. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,086 g, 0,4 mmol) a směs byla 8 hodin zahřívána pod zpětným chladičem k varu, ochlazena na teplotu místnosti a 15 hodin míchána. Byl přidán další ekvivalent aldehydu a roztok byl 30 minut míchán, poté byl přidán ekvivalent hydridu a roztok byl míchán po dobu 16 hodin. Poté byly výše uvedeným způsobem přidány další ekvivalenty aldehydu a hydridu a směs byla 4 hodiny míchána, rozředěna trichlormethanem (10 ml), hydroxidem amonným (5 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml), a 10 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (3 x 30 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vodným roztokem chloridu sodného (2 x 10 ml každého), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Produkt byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vhodné frakce byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl třikrát odpařen z methanolu (1 ml) a 1N roztoku chlorovodíku. Odparek byl rozpuštěn ve vodě a lyofilizován za zisku sloučeniny B ve formě světle žluté pevné látky (36 mg, 30 %).

MS $(M+H)^+$ 448.

09.07.99

Příklad 373



Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 373 byla připravena ve formě pevné látky v 13% výtěžku ze sloučeniny B příkladu 350, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 350 a sloučeninu D příkladu 350, s použitím 1-methyl-5-formylimidazolu.

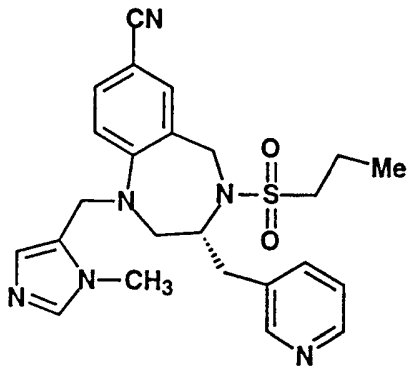
MS $(M+H)^+$ 437.

Analýza počítána pro $C_{22}H_{24}N_6O_2S \cdot 2,1\ H_2O \cdot 2\ HCl$.

Vypočítáno: C, 48,28; H, 5,56; N, 15,36.

Nalezeno: C, 48,28; H, 5,42 N, 15,45.

Příklad 374



Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 374 byla připravena ve formě pevné látky v 11% výtěžku z propansulfonylchloridu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 373.

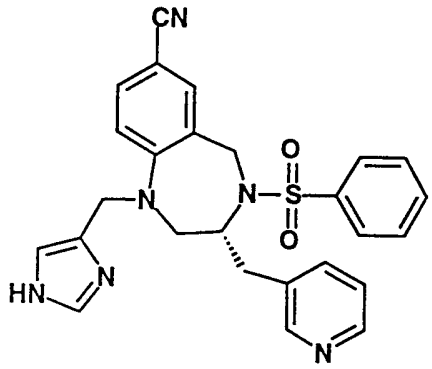
MS $(M+H)^+$ 465.

Analýza počítána pro $C_{24}H_{28}N_6O_2S \cdot 3\ HCl \cdot 0{,}26\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 49,82; H, 5,49; N, 14,52.

Nalezeno: C, 49,81; H, 5,37; N, 14,58.

Příklad 375

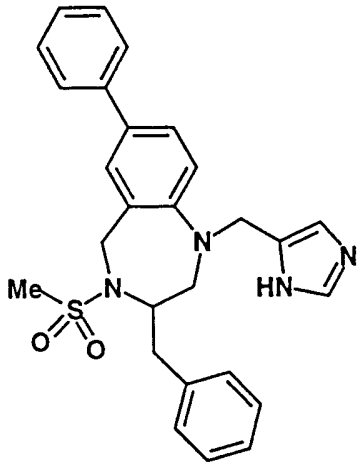


Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 375 byla připravena ve formě pevné látky ve 2% výtěžku ze sloučeniny B příkladu 350, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 350, s použitím benzensulfonylchloridu, a sloučeninu D příkladu 350.

MS $(M+H)^+$ 485.

Příklad 376



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do směsi sloučeniny B příkladu 75 (200 mg, 0,63 mmol) v toluenu (20 ml) a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 ml, nasycený roztok), byl pod atmosférou argonu přidán roztok kyseliny fenylborité (153 mg, v 5 ml absolutního ethanolu). Bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (365 mg) a roztok byl pod zpětným chladičem 18 hodin zahříván k varu (zhruba 80 °C), poté byl roztok ochlazen na teplotu místnosti a rozdělen mezi 3N vodný roztok hydroxidu sodného (100 ml) a ethylacetat (100 ml). Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 200 ml) a organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu na surový olej, který byl čištěn pomocí rychlé chromatografie (oxid křemičitý, směs ethylacetatu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 10:0,5:0,05) za zisku sloučeniny A (90 mg, 45 %) ve formě voskovité pevné látky.

09.07.99

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky ve 40% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno následujícími kroky: sloučenina A příkladu 78, s 18 hodinovým mícháním a bez chromatografie, sloučenina B příkladu 78.

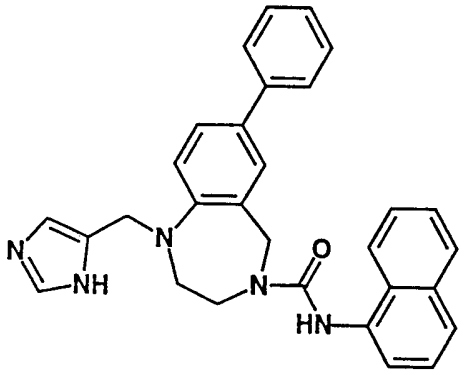
MS $(M+H)^+$ 473.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 0,5\ H_2O \cdot 0,8$ TFA.

Vypočítáno: C, 59,97; H, 5,24; N, 9,78; S, 5,60; F, 7,96.

Nalezeno: C, 59,94; H, 4,87; N, 8,21; S, 4,48; F, 7,86.

Příklad 377



Hydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-(1-naftalenyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

A. 1,2,3,5-Tetrahydro-N-(1-naftalenyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamid

Sloučenina B příkladu 12 (148 mg, 0,66 mmol) byla pod atmosférou argonu přidána do roztoku 1-naftylisokyanatu (116 mg, 0,66 mmol) ve 3 ml suchého dichlormethanu a směs byla 16 hodin míchána a odpařena za zisku surové sloučeniny A (267 mg).

09.07.99

B. Hydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-(1-naftalenyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

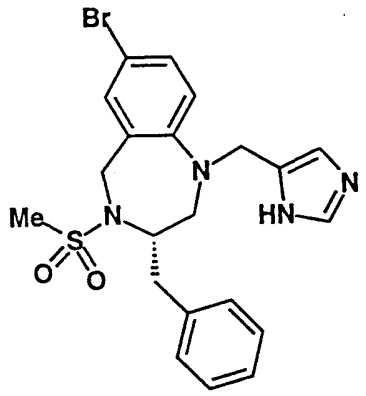
Sloučenina B byla připravena ve formě světle růžové pevné látky ve 46% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1. Teplota tání 170 až 177 °C. MS $(M+H)^+$ 474.

Analýza počítána pro $C_{30}H_{27}N_5O \cdot 1,2\ HCl \cdot 0,6\ H_2O \cdot 0,25$ ether.

Vypočítáno: C, 68,11; H, 5,88; N, 12,81; Cl, 7,78.

Nalezeno: C, 68,02; H, 5,92; N, 12,31; Cl, 7,75.

Příklad 378



Hydrochlorid (S)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 78 (100 mg, 0,31 mmol) v isopropylalkoholu (5 ml) byl čištěn pomocí preparativní HPLC na chirální fázi (kolona chiralpak AD, vyráběná firmou Chiral Technologies Inc. (50 mm x 500 mm), vymývání směsí isopropylalkoholu, hexanu a triethylaminu v poměru 25:75:0,1, průtok 55 ml/min) za zisku isomeru A s retenčním časem 36 minut (18 mg, 13 %, volná báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 378) a isomeru B s retenčním časem 54 minut.

Hydrochlorid byl připraven způsobem popsaným pro sloučeninu D příkladu 224.

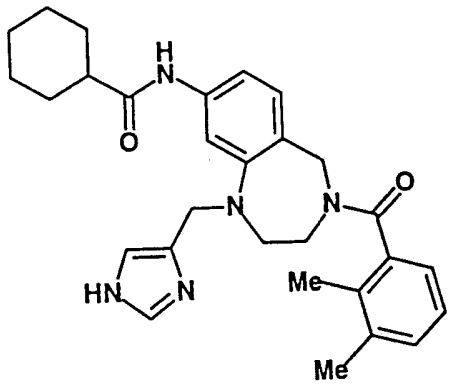
MS $(M+H)^+$ 476.

Analýza počítána pro $C_{21}H_{23}N_4O_2SBr \cdot 1,2\ H_2O \cdot 0,7\ HCl$.

Vypočítáno: C, 47,43; H, 4,85; N, 10,54; S, 6,03; Br, 15,03; Cl, 8,00.

Nalezeno: C, 47,71; H, 4,66; N, 9,71; S, 5,59; Br, 12,54; Cl, 8,14.

Příklad 379



Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2,3-dimethylbenzoyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-cyklohexankarboxamidu

A. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-4-Fmoc-1H-1,4-benzodiazepin

FmocOSu (19,0 g, 56,4 mmol) byl přidán do roztoku dihydrochloridu sloučeniny D příkladu 22 (15,0 g, 56,4 mmol) a DIEA (19,6 ml, 113 mmol) v dichlormethanu (100 ml), ochlazeného na teplotu -10 °C. Směs byla při teplotě 0 °C 2 hodiny míchána, reakce byla poté přerušena 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a extrahována dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty byly promyty 1N roztokem chlorovodíku (2 x 100 ml). Organické

podíly byly promyty 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml), vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl rozetřen s etherem a vysušen ve vakuu za zisku sloučeniny A ve formě pevné bílé látky (15,6 g, 67 %).

MS $(M+H)^+$ 416.

B. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-Fmoc-1H-1,4-benzodiazepinu

4-Formylimidazol (7,16 g, 74,6 mmol) byl přidán do roztoku sloučeniny A (15,5 g, 37,3 mmol) a molekulových sít 4A (6 gm)ve směsi dichlormethanu a AcOH v poměru 1:1 (200 ml). Směs byla při teplotě místnosti 2 hodiny míchána. Během 15 minut byl po částech přidán natriumtriacetoxyborhydrid (11,9 g, 56 mmol) a výsledný roztok byl 3 hodiny míchán. Byl přidán 4-formylimidazol (1,10 g, 11,5 mmol) a směs byla 1 hodinu míchána. Během 15 minut byl po částech přidán natriumtriacetoxyborhydrid (2,39 g, 11,3 mmol) a výsledný roztok byl 16 hodiny míchán. Směs byla filtrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu (100 ml) a reakce byla přerušena 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Organická frakce byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (2 x 100 m). Spojené organické podíly byly vysušeny (síranem hořečnatým), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelu (s vymýváním dichlormethanem, odříznutím všech frakcí a sejmutím produktu pomocí směsi trichlormethanu a methanolu v poměru 9:1), za zisku sloučeniny B (17,6 g, 95 %) ve formě sklovité pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 496.

C. Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2,3-dimethylbenzoyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-cyklohexankarboxamidu

Roztok sloučeniny B (12,0 g, 24,2 mmol) v dichlorethanu (70 ml) byl při teplotě místnosti přidán (k předem nabobtnalé v 50 ml dichlorethanu) 2-chlortrifenylmethylchlorid-polystyrenové pryskyřici (13,9 g, 24,2 mmol, zatížení 1,74 mmol/g, Advanced Chem Tech) ve skleněné třepací lahvi. Byl přidán DIEA (4,19 ml, 24,2 mmol) a směs byla 72 hodin třepána při teplotě místnosti. Pryskyřice byla odfiltrována a promyta dichlorethanem (4 x 50 ml), methanolem (4 x 50 ml), filtrována a vysušena ve vakuu za zisku sloučeniny B připojené na pryskyřici pomocí imidazolové skupiny (23,1 g, 89 %, zatížení 0,90 mmol/g určeno pomocí dusíkové analýzy) ve formě oranžových kuliček. Pryskyřice (23,1 g, 23,1 mmol) byla 15 minut ponechána nabobtnat v dimethylformamidu (50 ml). Byl přidán piperidin (50 ml) a směs byla 5 hodin třepána, filtrována, promyta dimethylformamidem (50 m) a zfiltrována. Opět byl přidán dimethylformamid (50 ml) a směs byla 15 minut třepána. Byl přidán piperidin (50 ml) a směs byla třepána po dobu 5 hodin. Pryskyřice byla odfiltrována, promyta a filtrována s postupným zpracováním s dimethylformamidem (3 x 50 ml), dichlormethanem (3 x 50 ml) a methanolem (3 x 80 ml), s ponecháním 15 minut pro ustavení rovnováhy v pryskyřici po přidání každého z rozpouštědel. Pryskyřice byla vysušena ve vakuu za zisku látky vázané na pryskyřici se sejmutými chránicími skupinami (18,2 g, 80 %, zatížení 1,17 mmol/g určeno pomocí dusíkové analýzy)ve formě oranžových kuliček. Pryskyřice (0,275 g, 0,322 mmol) byla umístěna v trubici Varian Elut Reservoir spojené s fritou 20 mM Varian a polypropylenovým ventilem na konci. Trubice byla připojena na zařízení Vac Elut SPS 24 na třepačce Innova 2000 Platform. Pryskyřice byla 15 minut ponechána bobtnat v dichlormethanu (2 ml). Poté byl k pryskyřici přidán 0,77M dimethylformamidový roztok kyseliny 2,3-dimethylbenzoové (1,25 ml). Ke směsi byl přidán 0,92M roztok HOAt (1,04 ml) v dimethylformamidu a 0,46M roztok DIC (2,08 ml)

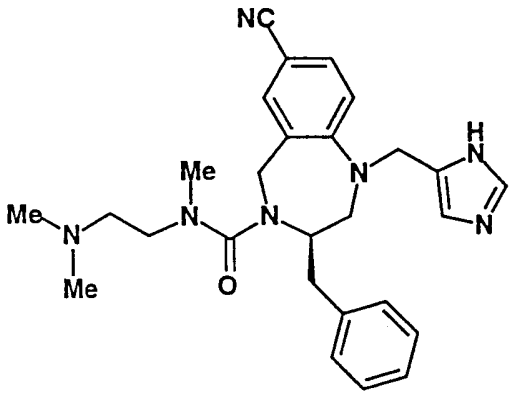
v dichlormethanu. Plošinová třepačka míchala reakční směs s reakcí na pevné fázi rychlostí @ 285 kmitů/minutu po dobu 16 hodin.Obsah trubice byl zfiltrován a pryskyřice byla promyta a filtrována s postupným zpracováním s dimethylformamidem (3 x 5 ml), dichlormethanem (3 x 5 ml) a methanolem (3 x 5 ml), s ponecháním 15 minut pro ustavení rovnováhy v pryskyřici po přidání každého z rozpouštědel. Pryskyřice byla opět ponechána 15 minut bobtnat s dichlormethanem (2 ml). Poté byl k pryskyřici přidán 0,77M dimethylformamidový roztok kyseliny 2,3-dimethylbenzoové (1,25 ml). Ke směsi byl přidán 0,92M roztok HOAt (1,04 ml) v dimethylformamidu a 0,46M roztok DIC (2,08 ml) v dichlormethanu. Plošinová třepačka míchala reakční směs s reakcí na pevné fázi rychlostí @ 285 kmitů/minutu po dobu 16 hodin.Obsah trubice byl zfiltrován a pryskyřice byla promyta a filtrována s postupným zpracováním s dimethylformamidem (3 x 5 ml), dichlormethanem (3 x 5 ml) a methanolem (3 x 5 ml), s ponecháním 15 minut pro ustavení rovnováhy v pryskyřici po přidání každého z rozpouštědel.Tato řada kroků poskytla N4-acylovanou, na pryskyřici vázanou látku, která byla použita v dalším kroku. Pryskyřice byla 15 minut ponechána bobtnat ve 2 ml směsi dimethylformamidu a dichlormethanu v poměru 1:1. Do směsi pryskyřice byl přidán 0,23M roztok $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (0,222 g, 0,97 mmol) a TEA (0,672 ml, 4,83 mmol) ve 4 ml dichlormethanu. Směs byla 16 hodin třepána. Obsah trubice byl filtrován a pryskyřice byla promyta a filtrována s postupným zpracováním s dimethylformamidem (3 x 5 ml), dichlormethanem (3 x 5 ml) a methanolem (3 x 5 ml), s ponecháním 15 minut pro ustavení rovnováhy v pryskyřici po přidání každého z rozpouštědel. Pryskyřice byla 15 minut ponechána nabobtnat ve 2 ml směsi dimethylformamidu a dichlormethanu v poměru 1:1 a celý postup tohoto kroku byl dvakrát opakován. Tato řada kroků poskytla 8-amino sloučeninu vázanou na

pryskyřici, která byla použita v dalším kroku. Pryskyřice byla 15 minut ponechána bobtnat v dichlormethanu (2 ml). Poté byl k pryskyřici přidán 0,77M dimethylformamidový roztok kyseliny cyklohexylkarboxylové (1,25 ml). Ke směsi byl přidán 0,92M roztok HOAt (1,04 ml) v dimethylformamidu a 0,46M roztok DIC (2,08 ml) v dichlormethanu. Plošinová třepačka míchala reakční směs s reakcí na pevné fázi rychlostí @ 285 kmitů/minutu po dobu 16 hodin. Obsah trubice byl zfiltrován a pryskyřice byla promyta a filtrována s postupným zpracováním s dimethylformamidem (3 x 5 ml), dichlormethanem (3 x 5 ml) a methanolem (3 x 5 ml), s ponecháním 15 minut pro ustavení rovnováhy v pryskyřici po přidání každého z rozpouštědel. Pryskyřice byla opět ponechána 15 minut bobtnat s dichlormethanem (2 ml). Poté byl k pryskyřici přidán 0,77M dimethylformamidový roztok kyseliny cyklohexylkarboxylové (1,25 ml). Ke směsi byl přidán 0,92M roztok HOAt (1,04 ml) v dimethylformamidu a 0,46M roztok DIC (2,08 ml) v dichlormethanu. Plošinová třepačka míchala reakční směs s reakcí na pevné fázi rychlostí @ 285 kmitů/minutu po dobu 16 hodin. Obsah trubice byl zfiltrován a pryskyřice byla promyta a filtrována s postupným zpracováním s dimethylformamidem (3 x 5 ml), dichlormethanem (3 x 5 ml) a methanolem (3 x 5 ml), s ponecháním 15 minut pro ustavení rovnováhy v pryskyřici po přidání každého z rozpouštědel.Tato řada kroků poskytla 8-acylovanou sloučeninu vázanou na pryskyřici, která byla použita v dalším kroku. Pryskyřice byla ponechána 15 minut bobtnat s dichlormethanem (4 ml). Byl přidán triethylsilan (0,51 ml, 3,2 mmol, 10 ekviv.). Směs s pryskyřicí byla zpracována s kyselinou trifluoroctovou (4 ml) a reakční směs byla 1 hodinu třepána. Filtrát byl oddělen filtrací za sníženého tlaku. Pryskyřice byla opět 15 minut ponechána nabobtnat ve 4 ml dichlormethanu. Byl přidán triethylsilan (0,51 ml, 3,2 mmol, 10 ekviv.). Směs s pryskyřicí byla zpracována s kyselinou trifluoroctovou (4 ml) a reakční

směs byla 1 hodinu třepána. Filtrát byl oddělen filtrací za sníženého tlaku. Spojené filtráty byly odpařeny ve vakuu.Odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce byly shromážděny a odpařeny ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v methylkyanidu (2 ml), zpracován s 1N roztokem chlorovodíku (1 ml) a roztok byl lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 379 (0,0075 g, 4% celkový výtěžek) ve formě sklovité pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 486.

Příklad 380



Trifluoracetat (R)-7-kyan-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-methyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu (2:1)

A. (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-(4-nitrofenyloxykarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (200 mg, 0,76 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl pod atmosférou argonu přidán 4-nitrofenylchlorformiat (0,88 ml, 0,76 mmol). Roztok byl 8 hodin míchán, vlit do kyseliny chlorovodíkové (150 ml, 1N), extrahován ethylacetatem (2 x 150 ml),vysušen (síranem hořečnatým) a odpařen na olej, který byl čištěn pomocí rychlé chromatografie (50 g oxidu křemičitého, směs

hexanu a ethylacetatu v poměru 2:1) za zisku sloučeniny A ve formě čirého oleje.

B. (R)-7-kyan-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-N-methyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamid

Roztok sloučeniny A (110 mg, 0,26 mmol) v N,N,N'-trimethylethylendiaminu (2 ml) byl 18 hodin zahříván v uzavřené tlakové trubici na teplotu 110 °C. Roztok byl po ochlazení na teplotu místnosti vlit do 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (100 m), extrahován ethylacetatem (2 x 150 ml), vysušen (síranem hořečnatým) a odpařen ve vakuu za zisku surové sloučeniny B ve formě hnědé pastovité látky. (výtěžek >100 %).

Trifluoracetat (R)-7-kyan-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-methyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu (2:1)

Roztok sloučeniny B (140 mg, 0,35 mmol), 4-formylimidazolu (68 mg, 0,7 mmol), dichlorethanu (2 ml) a kyseliny octové byl při teplotě místnosti 30 minut míchán a poté byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (150 mg, 0,7 mmol). Roztok byl zahřát na 60 °C, 18 hodin míchán a byly přidány další dávky 4-formylimidazolu a natriumtriacetoxyborhydridu (0,2 mmol každého, 4 dávky během 8 hodin), směs byla rozředěna ethylacetatem (20 ml) a koncentrovaným hydroxidem amonným (5 ml) a dalších 30 minut míchána. Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 25 ml) a spojené organické extrakty byly promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (25 ml), vysušeny (síranem sodným) a odpařeny ve vakuu na polotuhou látku. Surová látka byla čištěna preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, kolona C-18) a

lyofilizována za zisku sloučeniny C ve formě pevné bílé látky (80 mg, 48 %).

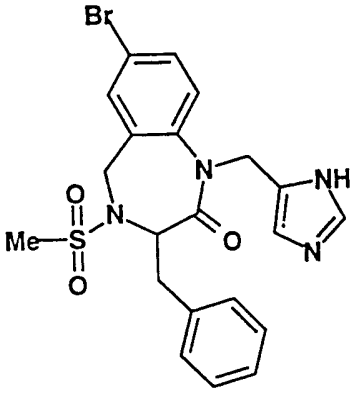
MS $(M+H)^+$ 471.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{33}N_7O \cdot 1,1\ H_2O \cdot 2,1$ TFA.

Vypočítáno: C, 51,27; H, 5,14; N, 13,42; F, 16,38.

Nalezeno: C, 51,60; H, 4,93; N, 13,47; F, 16,28.

Příklad 381



Trifluoracetat 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. Methylester N-[(2-nitrofenyl)methyl]fenylalaninu

Do roztoku 2-nitrobenzaldehydu (5 g, 33 mmol) v kyselině octové (150 ml)byl přidán O-methylester D,L-fenylalaninu (8,54 g, 40 mmol) a poté octan sodný (3,5 g, 43 mmol). poté byl pomalu přidán natriumtriacetoxyborhydrid (9,09 g, 43 mmol) a směs byla 4 hodiny zahřívána na 80 °C, ochlazena na teplotu místnosti, odpařena ve vakuu do pastovité konzistence (asi 20 ml) a rozpuštěna v ethylacetatu (100 ml). Roztok byl neutralizován nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahován ethylacetatem (3 x

200 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny A ve formě hnědého oleje (11,25 g, >100 %).

B. Methylester N-[(2-nitrofenyl)methyl]-N-(methansulfonyl)fenylalaninu

Do roztoku sloučeniny A (1,12 g, 3,5 mmol) v pyridinu (10 ml) pod argonem a v ledové lázni byl pomalu přidán methansulfonylchlorid (1,08 ml, 14,0 mmol). Roztok byl pomalu zahřát na teplotu místnosti, vlit do vodné 1N kyseliny chlorovodíkové (250 ml), extrahován ethylacetatem (2 x 200 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny. Olej byl čištěn rychlou chromatografií (směsí hexanu a ethylacetatu v poměru 4:1) za zisku sloučeniny B (660 mg, 48 %) ve formě čirého oleje.

C. Methylester N-[(2-aminofenyl)methyl]-N-(methansulfonyl)fenylalaninu

Směs sloučeniny B (660 mg, 1,68 mmol), chloridu cínatého (1,52 g,6,7 mmol) a ethylacetatu (75 ml) byla při teplotě místnosti míchána po dobu 18 hodin a poté byla reakce přerušena nejprve vodným roztokem uhličitanu draselného a poté pevným uhličitanem draselným (5 ml, poté 5 g). Síranem sodným byla filtrována, filtrát byl rozdělen a organická fáze byla vysušena (síranem hořečnatým), odpařena ve vakuu a čištěna pomocí rychlé chromatografie (směsí hexanu a ethylacetatu v poměru 3:1) za zisku sloučeniny C (315 mg, 52 %) ve formě čirého oleje.

D. Methylester N-[(2-amino-5-bromfenyl)methyl]-N-(methansulfonyl)fenylalaninu

Sloučenina D byla připravena ve formě pevné bílé látky v 60% výtěžku ze sloučeniny C způsobem popsaným pro sloučeninu A příkladu 262, kromě toho, že produkt byl čištěn krystalizací z methanolu.

E. Methylester N-{[2-[((4-imidazolyl)methyl)amino]fenyl]-methyl}-N-(methansulfonyl)fenylalaninu

Sloučenina E byla připravena ve formě polotuhé látky ve 100% výtěžku ze sloučeniny D, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1, s mícháním po dobu 4 hodin a přímým použitím surové báze.

F. N-{[2-[((4-Imidazolyl)methyl)amino]fenyl]-methyl}-N-(methansulfonyl)fenylalanin

Roztok sloučeniny E (200 mg, 0,38 mmol) a hydroxidu lithného (80 mg, 2 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml), methanolu (1 ml) a vodě (1 ml) byl 1 hodinu míchán při teplotě místnosti, odpařen ve vakuu na objem 2 ml a vlit do vodné kyseliny chlorovodíkové (20 ml). Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 50 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny F (150 mg, 78 %) ve formě čirého oleje.

G. Trifluoracetat 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny F (150 mg, 0,29 mmol), dimethylformamidu (3 ml), DIEA (0,66 ml, 0,725 mmol) a BOP (193 mg, 0,43 mmol) byla 3 hodiny míchána při teplotě místnosti. Směs byla rozdělena mezi nasycený roztok uhličitanu sodného (100 ml) a ethylacetat (100 ml), vodná fáze byla extrahována ethylacetatem (2 x 50 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny. Odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, kolona C-18) a lyofilizován za zisku sloučeniny G ve formě pevné bílé látky (65 mg, 46 %).

MS $(M+H)^+$ 490.

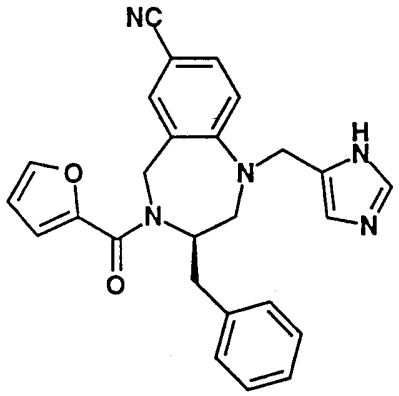
Analýza počítána pro $C_{21}H_{21}N_4O_3 \cdot 1,1\ H_2O \cdot 1,0$ TFA.

09.07.99

Vypočítáno: C, 44,33; H, 3,91; N, 8,99; S, 5,14; Br, 12,82.

Nalezeno: C, 44,29; H, 3,59; N, 8,74; S, 5,05; Br, 12,78.

Příklad 382



Trifluoracetat (R)-7-kyan-4-(2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (1:1)

A. (R)-7-kyan-4-(2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina A byla připravena ve formě oleje ve 100% výtěžku ze sloučeniny C příkladu 248 a kyseliny furan-2-karboxylové, jak je popsáno pro sloučeninu G příkladu 381, s 18 hodinovým mícháním, zpracováním s kyselinou citrónovou a bez dalšího čištění.

B. Trifluoracetat (R)-7-kyan-4-(2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (1:1)

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky v 7% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 380.

MS $(M+H)^+$ 438.

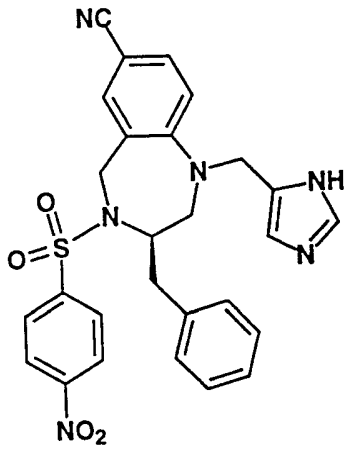
09.07.99

Analýza počítána pro $C_{26}H_{23}N_5O_2 \cdot 2,0\ H_2O \cdot 1,0$ TFA..

Vypočítáno: C, 57,24; H, 4,80; N, 11,92.

Nalezeno: C, 57,22; H, 4,26; N, 11,74.

Příklad 383



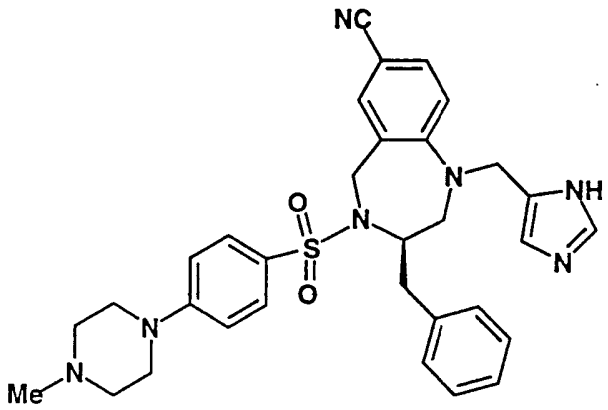
Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-nitrofenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 383 byla připravena ve formě pevné bílé látky v 3% výtěžku ze 4-nitrobenzensulfonylchloridu a sloučeniny C příkladu 248 následující řadou kroků: sloučenina C příkladu 350, kromě toho, že reakce probíhala při teplotě místnosti a nebylo prováděno čištění, sloučenina C příkladu 380.

MS $(M+H)^+$ 529.

09.07.99

Příklad 384



Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[4-(4-methyl-1-piperazinyl)fenyl]-sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-{[4-(4-methyl-1-piperazinyl)fenyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do směsi (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (200 mg, 0,48 mmol, připraveného způsobem popsaným v příkladu 291) v dimethylformamidu (2 ml) byl přidán N-methylpiperazin (2 ml). Roztok byl zahříván na 110 °C a 6 hodin míchán, vlit do 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a extrahován ethylacetatem (2 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým), odpařeny a odparek byl krystalizován z dichlormethanu za zisku sloučeniny A (50 mg, 21 %) ve formě šedé látky.

B. Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[4-(4-methyl-1-piperazinyl)fenyl]-sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky v 65% výtěžku ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 380, s mícháním při teplotě místnosti.

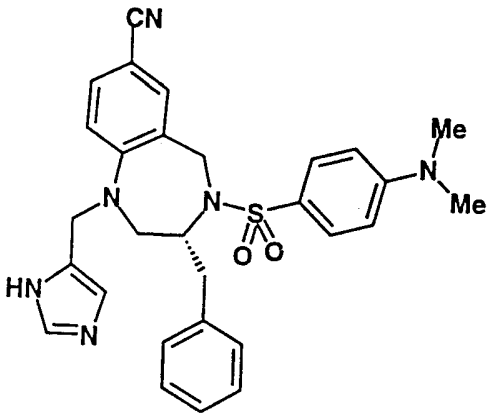
MS $(M+H)^+$ 581.

Analýza počítána pro $C_{32}H_{35}N_7O_3S \cdot 2,0\ H_2O \cdot 2,0$ TFA.

Vypočítáno: C, 51,12; H, 4,89; N, 11,59; S, 3,79.

Nalezeno: C, 50,83; H, 4,68; N, 11,43; S, 4,47.

Příklad 385



Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[(4-dimethylamino)fenyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-{[(4-dimethylamino)-fenyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-[(4-fluor-fenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (200 mg, 0,48 mmol, připraveného způsobem popsaným v příkladu 291) v dimethylaminu (2 ml, 2M roztok v tetrahydrofuranu) byl 24 hodin míchán v utěsněné tlakové trubici při teplotě 60 °C. Byl přidán další dimethylamin (4 ml, 2M roztok v tetrahydrofuranu) a roztok byl míchán dalších 6 hodin.

Reakční směs byla ve vakuu odpařena do pastovité konzistence a odparek byl krystalizován z methanolu za zisku sloučeniny A (50 mg, 25 %) ve formě šedé látky.

B. Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[(4-dimethylamino)fenyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

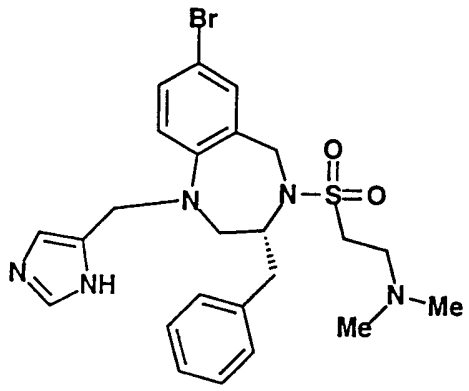
Sloučenina B byla připravena ve formě pevné bílé látky ve 43% výtěžku ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 380.

Analýza počítána pro $C_{29}H_{30}N_6O_2S \cdot 1,3\ H_2O \cdot 0,9$ TFA.

Vypočítáno: C, 56,68; H, 5,17; N, 12,88; S, 4,91; F, 7,80.

Nalezeno: C, 56,36H, 5,0; N, 12,51S, 5,39 7,78.

Příklad 386



Dihydrochlorid (R)-7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Brom-4-(ethenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny B příkladu 224 (10 g, 31,5 mmol) v dichlormethanu (120 ml) byl při teplotě 0 °C přikapán roztok 2-chlorethansulfonylchloridu (3,2 ml, 30 mmol)

v dichlormethanu (10 ml). Poté byl přikapán DIEA (5,2 ml, 30 mmol). Po 15 minutách byly přidány 2-chlorethansulfonylchlorid (1,5 ml, 15 mmol) a dále DIEA (10,4 ml, 60 mmol). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a poté vlita do vody (80 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (80 ml každého), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny A ve formě pěnovité látky s odstínem do žluta (15,2 g).

MS $(M+H)^+$ 406^+.

B. (R)-7-Brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin

Baňka byla naplněna sloučeninou A (7 g) a 2M roztokem dimethylaminu v tetrahydrofuranu (20 ml). Baňka byla uzavřena a směs byla 18 hodin míchána, odpařena a čištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu, s vymýváním směsí 20 % acetonu v chloroformu, za zisku sloučeniny B (48 % vzhledem ke sloučenině B příkladu 224).

C. Dihydrochlorid (R)-7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny B (5,3 g, 11,7 mmol)v dichlormethanu (100 ml) byly přidány kyselina octová (15 ml) a 4-formylimidazol (1,15 g, 12 mmol). Po 10 minutách byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (2,54 g, 12 mmol). Po 3 hodinách byly přidány 4-formylimidazol (0,5 g, 5,8 mmol) a borhydrid (1,2 g, 5,5 mmol). Po 18 hodinách byly přidány aldehyd (0,5 g) a borhydrid (1,2 g). Směs byla po 5 hodinách odpařena. Ke zbytku byly přidány vodný roztok amoniaku (100 ml) a chloroform (100 ml) a směs byla 0,5 hodiny silně míchána. Obě vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta opět vodným roztokem amoniaku (100 ml). Spojené vodné vrstvy

byly extrahovány chloroformem (100 ml), oba organické extrakty byly spojeny, vysušeny (uhličitanem draselným) a odpařeny. Odparek byl čištěn rychlou sloupcovou chromatografií na silikagelu (krokový gradient 5% a 10% roztokem methanolu v chloroformu) za zisku pevné látky, která byla rozpuštěna dichlormethanu (50 ml) a roztokem byl probubláván plynný chlorovodík. Směs byla odpařena ve vakuu za zisku pevné látky, která byla rozpuštěna ve vodě a lyofilizována za zisku sloučeniny C (5,2 g, 73 %).

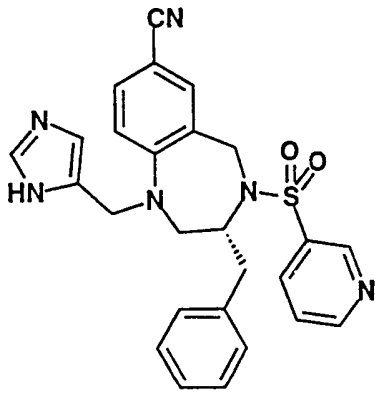
MS $(M+H)^+$ 532.

Analýza počítána pro $C_{24}H_{30}BrN_5O_2S \cdot 2\ HCl$.

Vypočítáno: C, 47,61; H, 5,33; N, 11,57.

Nalezeno: C, 47,36; H, 5,45; N, 11,34.

Příklad 387

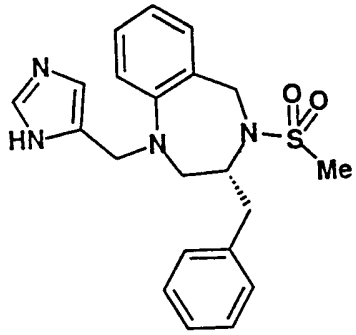


Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-((pyridinylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 387 byla připravena ve formě žluté pevné látky v 15% výtěžku ze sloučeniny C příkladu 248 a 3-pyridinsulfonylchloridu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 284.

MS $(M+H)^+$ 485.

Příklad 388

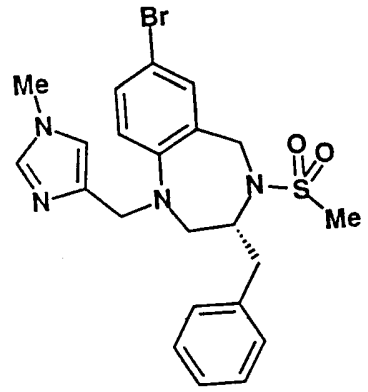


Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

DO roztoku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 224 (0,104 g, 0,19 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml), byl při teplotě -78 °C přidán 1M roztok butyllithia v tetrahydrofuranu (5 mmol). Po 5 minutách byla přidána směs vody a tetrahydrofuranu v poměru 1:1, (10 ml). Roztok byl nasycen chloridem sodným. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem. Spojené organické fáze byly vysušeny síranem sodným. Odpaření rozpouštědla poskytlo pevnou látku, která byla čištěna preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převedena na hydrochlorid za zisku 25 mg (30 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 388 ve formě pevné žluté látky.

MS $(M+H)^+$ 397.

Příklad 389

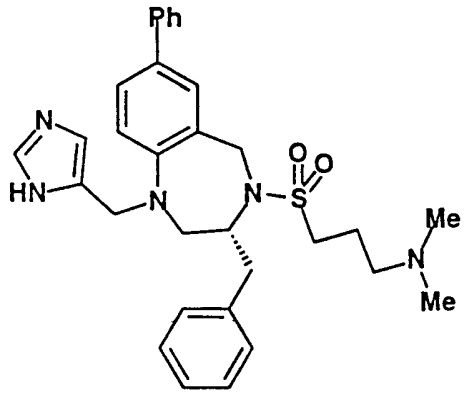


Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrid sodný (60% v minerálním oleji, 1 g) byl při -10 °C přidán do roztoku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 224 (0,23 g, 0,19 mmol) ve směsi dimethylformamidu a tetrahydrofuranu v poměru 1:1 (10 ml). Po 20 minutách byl přidán MeI (0,7 ml). Směs byla 1 hodinu míchána při teplotě -5 °C, poté byla reakce přerušena 5 ml methanolu a reakční směs byla rozředěna dichlormethanem (20 ml). Organická fáze byla promyta 2,5% roztokem hydroxidu sodného a vysušena síranem sodným. Odpaření rozpouštědla poskytlo pevnou látku, která byla čištěna preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové), a následně preparativní TLC (směsí 8 % methanolu a 2 % diisopropylaminu v dichlormethanu) za zisku 10 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 389 (10 %) ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 491.

Příklad 390



Dihydrochlorid (R)-4-{[3-(dimethylamino)propyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-4-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku sloučeniny D příkladu 226 (4,7 g, 15 mmol) a DIEA (7 ml, 40 mmol) v dichlormethanu (40 ml) byl při teplotě 0 °C pomalu přidán roztok 3-chlorpropansulfonylchloridu (2 ml, 16 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Rozpouštědlo bylo po dvou hodinách odpařeno. Odparek byl rozpuštěn dichlormethanu (20 ml) a roztok byl promyt 1N roztokem hydroxidu sodného (2 x 50 ml), vysušen a odpařen za zisku sloučeniny A ve formě oleje (5,5 g).

B. (R)-4-[3-(Chlorpropyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Roztok sloučeniny A (5,5 g) a 4-formylimidazolu (3 g, 30 mmol) ve směsi AcOH a dichlormethanu v poměru 1:5 (300 ml) byl míchán po dobu 1 hodiny. Byl přidáván natriumtriacetoxyborhydrid (celkem 9 g, 42 mmol) (3 g každé 4 hodiny) a roztok byl 12 hodin míchán. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl zpracován s 3% roztokem hydroxidu sodného (50

ml). Pevná látka byla odfiltrována a promyta vodou (5 x 100 ml) a vysušena za zisku sloučeniny B (7,5 g).

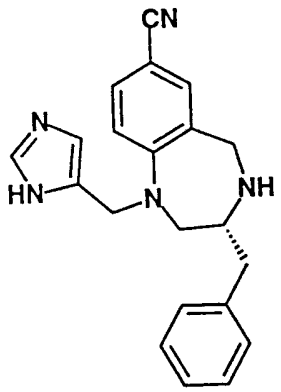
C. Dihydrochlorid (R)-4-{[3-(dimethylamino)propyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok sloučeniny B (7 g) a 2M roztok dimethylaminu v tetrahydrofuranu (75 ml, 150 mmol) v dimethylformamidu (150 ml) byl zahříván v uzavřené trubici na teplotu 80 °C po dobu 30 hodin. Dimethylformamid byl odpařen. Zbytek byl protlačen krátkým sloupcem silikagelu (5 % methanolu, 0,5 % hydroxidu amonného v dichlormethanu). Eluent byl odpařen a odparek byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převeden na hydrochlorid za zisku špinavě bílé pevné látky (5,0 g, 60% výtěžek vzhledem ke sloučenině D příkladu 226).

MS $(M+H)^+$ 544.

^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1,80 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 6,8 (d, 7 Hz, 1H), 7,1 až 7,6 (m, 13 H), 8,92 (s, 1H).

Příklad 391

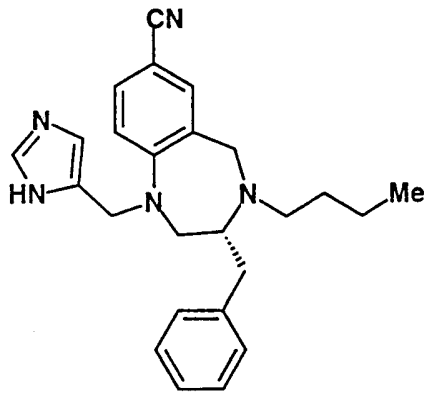


Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu tohoto příkladu je sloučenina C příkladu 280.

MS $(M+H)^+$ 244.

Příklad 392

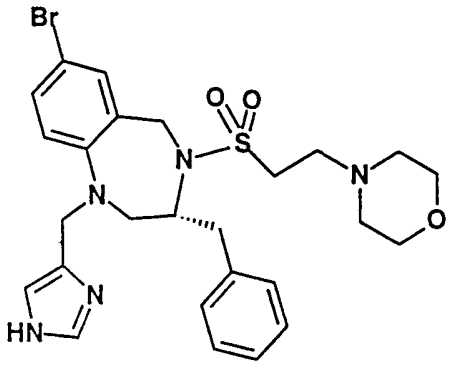


Trihydrochlorid 4-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 391 (0,23 g, 0,7 mmol) a butyraldehydu (1 g, 14 mmol) ve směsi AcOH a dichlormethanu v poměru 1:4 (25 ml) byl při teplotě místnosti míchán po dobu 1 hodiny. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (3,0 g, 14 mmol) a míchání pokračovalo po dobu 14 hodin. Reakce byla přerušena koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného a reakční směs byla rozředěna 10% roztokem isopropylalkoholu v dichlormethanu (50 ml). Organická fáze byla promyta 1N roztokem hydroxidu sodného (2 x 20 ml), vysušena síranem sodným a odpařena za zisku žluté pevné látky (0,4 g), která byla čištěna preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převedena na hydrochlorid lyofilizací s 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 392 ve formě pevné žluté látky (45 mg, 12 %).

MS $(M+H)^+$ 400.

Příklad 393



Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-{[2-(4-morfolinyl)-ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny A příkladu 386 (0,23 g, 0,34 mmol, čistota 61 %) v tetrahydrofuranu (1,5 ml) byl při teplotě místnosti přidán morfolin (0,2 ml). Směs byla 16 hodin míchána, rozředěna ethylacetatem (15 ml), promyta vodou a roztokem chloridu sodného (15 ml každého), vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií na sloupci silikagelu s vymýváním roztokem 20 % acetonu v chloroformu, za zisku sloučeniny A ve formě pevné bílé látky (130 mg, 77 %).

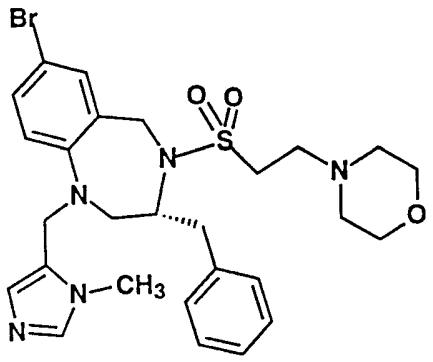
B. Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny A (0,060 g, 0,12 mmol), 4-formylimidazolu (0,011 g, 0,12 mmol), 3A sít a AcOH (0,2 ml) v dichlorethanu (0,3 ml) byla míchána při teplotě

místnosti a pod argonem. Po 2 hodinách byl přidán natrium-triacetoxyborhydrid (0,025 g, 0,12 mmol). Po 16 hodinách byla směs rozředěna trichlormethanem (10 ml), hydroxidem amonným (5 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a 30 minut míchána. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována trichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného (3 x 10 ml každého), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Odparek byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Vhodné frakce byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl třikrát odpařen z methanolu (1 ml) a 1N kyseliny chlorovodíkové (1 ml). Odparek byl rozpuštěn ve vodě a lyofilizován za zisku sloučeniny B ve formě světle žluté pevné látky (0,019 g, 28 %).

MS $(M+H)^+$ 574.

Příklad 394

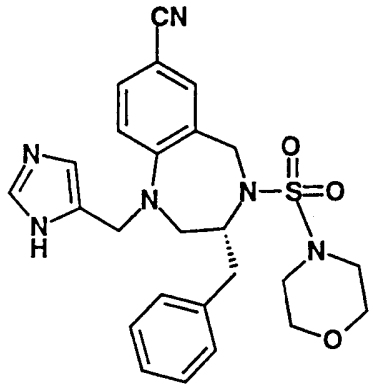


Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]-sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 394 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky, ve 23% výtěžku ze sloučeniny A příkladu 393 a N-methyl-5-formylimidazolu, způsobem popsaným pro sloučeninu B příkladu 393, s mícháním za varu pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin před přidáním hydridu, ochlazením na teplotu místnosti, přidáním hydridu a 16 hodinovým mícháním po přidání hydridu.

MS $(M+H)^+$ 588.

Příklad 395



Hydrochlorid (R)-7-kyan-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-morfolinylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-morfolinylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (263 mg, 1 mmol) v acetonitrilu (2 ml) při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu byl přidán morfolinsulfamoylchlorid (371 mg, 2 mmol) a DIEA (0,35 ml, 2 mmol). Výsledná hnědá směs byla 65 hodin míchána, odpařena a zbytek byl rozdělen mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou a chloroform (10 ml každého). Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Zbytek byl čištěn na sloupci silikagelu pro rychlou chromatografii s vymýváním stupňovým gradientem 40%

a 50% roztokem ethylacetatu v hexanech, za zisku sloučeniny A (95 mg, 71 %), ve formě světle žluté pevné látky.

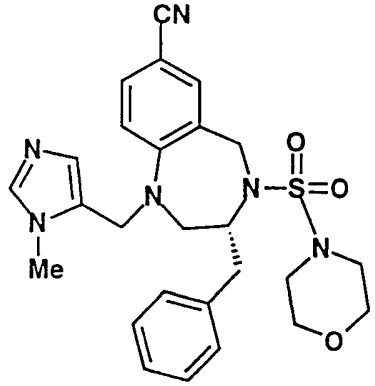
MS $(M+H)^+$ 413.

B. Hydrochlorid (R)-7-kyan-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-morfolinylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny A (206 mg, 0,5 mmol) v 1,2-dichlorethanu (2 ml) byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu přidán 4-formylimidazol (380 mg, 4 mmol), HOAc (0,5 ml) a 3A síta. Směs byla zahřáta na 50 °C a byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (330 mg, 1,5 mmol). Po 18 hodinách byl přidán další borhydrid (212 mg, 1 mmol). Po dalších 5 hodinách byla směs ochlazena na teplotu místnosti, filtrována skrze celit a pečlivě zpracována s 30% roztokem hydroxidu amonného (10 ml) a chloroformem (10 ml). Směs byla 1 hodinu silně míchána, organická vrstva byla oddělena a promyta 15% roztokem amoniaku, vysušena uhličitanem draselným a odpařena. Získaný hnědý olej byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu s vymýváním 5% roztokem methanolu v chloroformu za zisku volné báze sloučeniny B (150 mg, 61 %) ve formě pevné bílé látky. 26 mg této látky bylo zpracováno s 1N roztokem chlorovodíku v etheru a následně odpařeno ve vakuu za zisku sloučeniny B (28 mg).

MS $(M+H)^+$ 493, MS $(M-H)^-$ 491.

Příklad 396



Hydrochlorid (R)-7-kyan-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)-methyl]-4-[(4-morfolinyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-1-[(1-trifenylmethyl-1H-4-imidazolyl)-methyl]-4-[(4-morfolinyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do roztoku vodné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 395 (120 mg, 0,24 mmol) v acetonitrilu (2 ml) byl při teplotě místnosti a pod argonem přidán trifenylmethylchlorid (83 mg, 0,3 mmol) a DIEA (0,053 ml, 0,3 mmol). Směs byla 4 hodiny zahřívána k varu pod zpětným chladičem, ochlazena na teplotu místnosti a odpařena. Odparek byl rozpuštěn v chloroformu (15 ml) a promyt vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (15 ml každého). Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Odparek byl promyt horkými hexany (2 x 5 ml) za zisku sloučeniny A (178 mg, 100%) ve formě světle žluté pevné látky.

B. Hydrochlorid (R)-7-kyan-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)-methyl]-4-[(4-morfolinyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do roztoku sloučeniny A (170 mg, 0,23 mmol) v dichlormethanu (2 ml) byl při teplotě -78 °C a pod atmosférou argonu přidán methyltrifluormethylsulfonat (0,027 ml, 0,24 mmol). Po 1 hodině byla odstraněna chladící lázeň a byla nahrazena lázní ledovou (0 °C). Po 2 hodinách byla přidána 50 vodná kyselina octová (2 ml) a směs byla 40 minut zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Byly přidány chloroform a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml každého) a směs byla opatrně míchána až pominulo pěnění. Poté byl opatrně přidáván pevný uhličitan draselný až pH vodné vrstvy dosáhlo hodnoty 11. Organická vrstva byla oddělena, vysušena (uhličitanem draselným) a odpařena ve

09.07.99

vakuu. Pevný odparek byl promyt horkými hexany a etherem (2 x 10 ml každého). Pevný podíl byl rozpuštěn v ethylacetatu (5 ml) a byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru (2 ml). Sraženina byla shromážděna a promyta ethylacetatem (3 x 5 ml). Pevná látka byla vysušena ve vakuu při teplotě 40 °C, za zisku sloučeniny B ve formě světle žluté pevné látky (110 mg, 84 %).

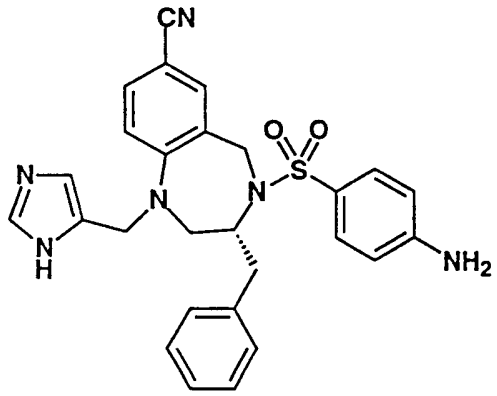
MS $(M+H)^+$ 507.

Analýza počítána pro $C_{26}H_{30}N_6O_3S \cdot 1,7\ HCl$.

Vypočítáno: C, 54,75; H, 5,61; N, 14,73.

Nalezeno: C, 55,15; H, 5,68; N, 14,29.

Příklad 397

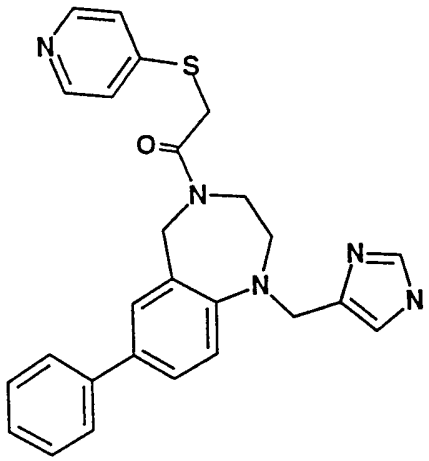


Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-aminofenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Do míchaného roztoku volné báze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 383 (5 mg) v ethylacetatu byl přidán chlorid cínatý. Roztok byl 18 hodin míchán při teplotě místnosti. Byl přidán hydroxid amonný a dále síran hořečnatý. Suspenze byla filtrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v methanolu a byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru. Rozpouštědlo bylo odpařeno za

zisku 2,0 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 397 (40 %) ve formě žluté pevné látky.

Příklad 398



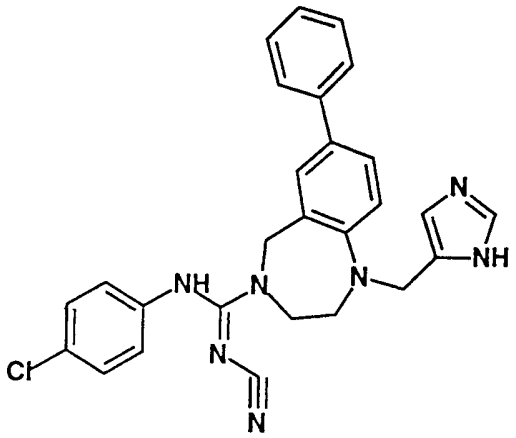
Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(4-pyridylthio)acetyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 398 byla připravena ze sloučeniny B příkladu 33 jak je popsáno pro sloučeniny pojmenované v nadpisech u příkladů 101 až 201.

MS $(M+H)^+$ 456.

09.07.99

Příklad 399



Hydrochlorid N-4-(chlorfenyl)-N'-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamidu

A. N-4-(Chlorfenyl)-N'-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamid

Do míchaného roztoku sloučeniny B příkladu 12 (110 mg, 0,5 mmol) v dimethylformamidu byly postupně přidány N-(4-chlorfenyl)-N'-kyanthiomočovina (130 mg, 0,62 mmol) a EDC (120 mg, 0,61 mmol). Roztok byl při teplotě místnosti 18 hodin míchán a rozdělen mezi ethylacetat a nasycený roztok chloridu amonného. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušena a odpařena. Odparek byl krystalizován z methanolu za zisku sloučeniny A ve formě pevné látky (150 mg, 75 %).

MS $(M+H)^+$ 402.

B. Hydrochlorid N-4-(chlorfenyl)-N'-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamidu

09.07.99

Sloučenina B byla připravena ve formě pevné látky v 78% výtěžku ze sloučeniny A jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 1.

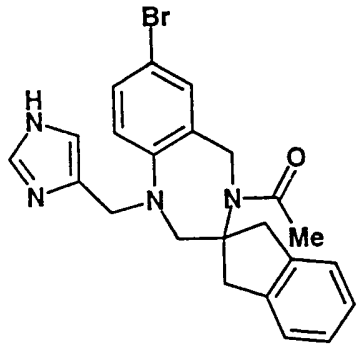
MS $(M+H)^+$ 482.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{23}N_7Cl \cdot 2{,}2\ HCl \cdot 2\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 54,30; H, 4,93; N, 16,42; Cl, 18,99.

Nalezeno: C, 54,57; H, 4,90; N, 16,76; Cl, 18,90.

Příklad 400



Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-1,2,4,5,1',3'-hexahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-(2H)indenu]

A. Kyselina N-[(2-amino-5-bromfenyl)karbonyl]-2-amino-2-indankarboxylová

Roztok kyseliny 2-amino-2-indankarboxylové (680 mg, 4,15 mmol), anhydridu kyseliny bromisatové(1,0 g, 4,15 mmol) a pyridinu (30 ml) byl 4 hodiny zahříván pod zpětným chladičem k varu, ochlazen a odpařen. Odparek byl rozdělen mezi vodu (200 ml) a ethylacetat (200 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (3 x 100 ml), roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za zisku

sloučeniny A ve formě nažloutlé sklovité látky (350 mg, 22 %).

MS $(M+H)^+$ 375.

B. 7-Brom-1,2,4,5,1',3'-hexahydro-spiro[3H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion-3,2'-(2H)inden]

Roztok sloučeniny A (350 mg, 0,93 mmol), EDC (203 mg, 1,02 mmol), DIEA (0,35 ml, 2,00 mmol) a HOBt (135 mg, 1,00 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) byl 16 hodin míchán a vlit do vody (100 ml). Směs byla extrahována ethylacetatem (2 x 50 ml). Spojené ethylacetatové vrstvy byly promyty vodou (3 x 100 ml), roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny B ve formě hnědé sklovité látky (150 mg, 45%).

MS $(M+H)^+$ 358.

C. 7-Brom-1,2,4,5,1',3'-hexahydro-spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-(2H)inden]

Do roztoku sloučeniny B (150 mg, 0,42 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl přidán boran (1M roztok v tetrahydrofuranu, 3 ml, 3 mmol). Roztok byl pod zpětným chladičem zahříván k varu po dobu 3 hodin a ochlazen na teplotu místnosti. Byl přidán methanol (5 ml) a roztok byl odpařen. Byla přidána 5N kyselina chlorovodíková (10 ml) a směs byla 4 hodiny vařena pod zpětným chladičem, ochlazena na teplotu místnosti, neutralizována na pH 6 pomocí 50% roztoku hydroxidu sodného a extrahována methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem chloridu sodného, (30 ml), vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za zisku sloučeniny C ve formě lehce žluté sklovité látky.(70 mg, 50 %).

MS $(M+H)^+$ 330.

D. 4-Acetyl-7-brom-1,2,4,5,1',3'-hexahydro-spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-(2H)indenu]

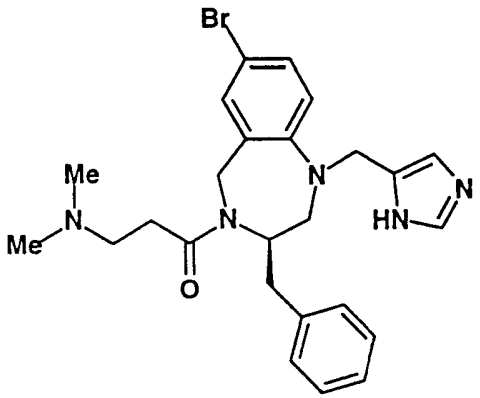
Sloučenina C (70 mg, 0,21 mmol) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (5 ml) a byl přidán DIEA (37 µl, 0,21 mmol) a dále acetylchlorid (15 µl, 0,21 mmol). Roztok byl 30 minut míchán, odpařen, rozpuštěn v ethylacetatu (50 ml) a promyt vodou (3 x 20 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za zisku sloučeniny D, ve formě světle hnědé sklovité látky.

E. Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-1,2,4,5,1',3'-hexahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-(2H)indenu]

Sloučenina D a 4-formylimidazol byly rozpuštěny v 1,2-dichlorethylenu (5 ml) a byla přidána kyselina octová (0,5 ml) a poté natriumtriacetoxyborhydrid. Směs byla 2 hodiny míchána při 50 °C a poté byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (5 ml). Směs byla odpařena a zbytek byl rozdělen mezi vodu (20 ml) a ethylacetat (20 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (10 ml), roztokem chloridu sodného (10 ml), vysušena (síranem hořečnatým), odpařena a čištěna preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány. Tento lyofilizát byl rozpuštěn v methanolu (0,5 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (5 ml). Tato směs byla odpařena a lyofilizována. Tento postup byl opakován za zisku sloučeniny E, ve formě pevné bílé látky (12 mg, 13 %).

09.07.99

Příklad 401

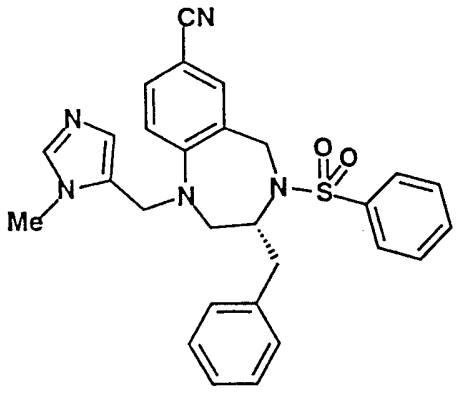


Trifluoracetat 7-Brom-4-[3-(dimethylamino)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 401 byla připravena ve formě pevné bílé látky v 6% celkovém výtěžku ze sloučeniny B příkladu 224 následujícím sledem kroků: EDC/HOBt zprostředkované kuplování kyseliny akrylové v dimethylformamidu, s čištěním rychlou chromatografií, sloučenina D příkladu 232, sloučenina D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 466.

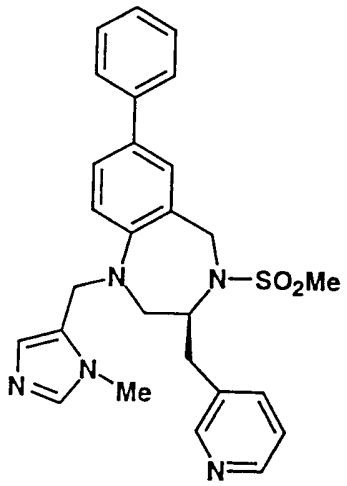
Příklad 402



Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Roztok (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-{[[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-1H-4-imidazolyl]methyl}-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (0,23 g, 0,4 mmol, připraven ze sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 312 jak je popsáno pro sloučeninu A příkladu 234) v dichlormethanu (3 ml) byl během 30 minut přidán do roztoku methyltrifluormethylsulfonatu (2 ml, 17,6 mmol) v dichlormethanu (3 ml), chlazeného na -78 °C. Roztok byl za 4 hodiny ponechán ohřát na teplotu 0 °C. Poté byl přidán pufr PBS (10 ml) a roztok byl 20 minut míchán. Organická fáze byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (2 x 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným a odpařeny za zisku oleje, který byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a převeden na hydrochlorid za zisku sloučeniny 402 ve formě žluté pevné látky (60 mg, 289 %).

Příklad 403



Hydrochlorid 1,5:1, trifluoracetat(0,75:1) 7-Brom-4-[3-(dimethylamino)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

1-Methyl-5-formylimidazol (0,060 g, 0,54 mmol) byl přidán do roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (0,11 g, 0,27 mmol, připraven způsobem popsaným v příkladu 328) a 3A molekulových sít (50 mg)ve směsi dichlorethanu a kyseliny octové v poměru 1:1 (1,8 ml) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 70 °C. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,057 g, 0,27 mmol) a směs byla 30 minut míchána při 70 °C. Ke směsi byl přidán 1-methyl-5-formylimidazol (0,060 g, 0,54 mmol) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 70 °C. Opět byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,057 g, 0,27 mmol) a směs byla 30 minut míchána při teplotě 70 °C. Poslední krok byl opakován. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, rozředěna methylenchloridem (10 ml), filtrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozředěn 10 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a byl při teplotě místnosti míchán po dobu 10 minut. Roztok byl extrahován dichlormethanem (3 x 50 ml), spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným), filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn preparativní HPLC (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce byly odděleny a odpařeny ve vakuu. Odparek byl odpařen z methylkyanidu (1 ml) a 1N kyseliny chlorovodíkové (2 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 403 (0,025 g, 19 %), ve formě pevné bílé látky.

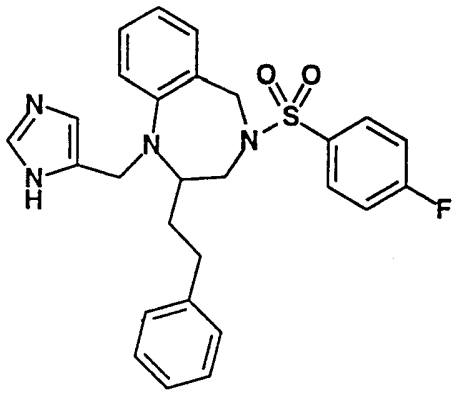
MS $(M+H)^+$ 488.

Analýza počítána pro $C_{27}H_{29}N_5O_2S \cdot 1,5\ HCl \cdot 2,02\ H_2O \cdot 0,75\ TFA$.

Vypočítáno: C, 51,54; H, 5,36; N, 10,54.

Nalezeno: C, 51,27; H, 5,72; N, 10,95.

Příklad 404

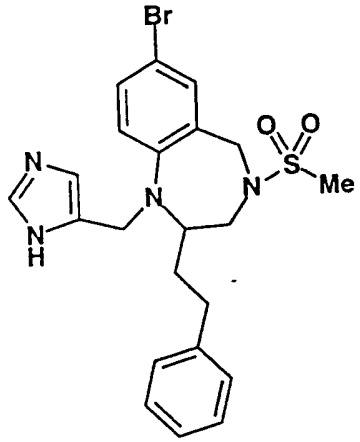


Hydrochlorid 4-[4-(fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 404 byla připravena ve formě pevné látky ve 41% výtěžku ze sloučeniny A příkladu 364 a 4-fluorbenzensulfonylchloridu, jak je popsáno pro sloučeninu B příkladu 364.

MS $(M+H)^+$ 491.

Příklad 405



Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Do míchaného roztoku sloučeniny A příkladu 363 (140 mg, 0,52 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu byl při teplotě místnosti přidán tetrahydridohlinitan lithný (110 mg,). Výsledná suspenze byla při teplotě místnosti míchána po dobu 18 hodin, poté byla reakce přerušena přidáním ethylacetatu a dále 0,5 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného a reakční směs byla zfiltrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu za zisku sloučeniny A ve formě oleje (110 mg, 84 %).

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Sloučenina B byla připravena ve formě oleje v 61% výtěžku ze sloučeniny A, jak je popsáno pro sloučeninu C příkladu 224.

C. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

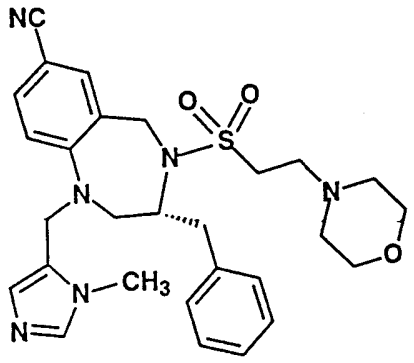
Do míchaného roztoku sloučeniny C (80 mg, 0,24 mmol) v trichlormethanu byl naráz přidán tetrabutylamoniumperbromid (120 mg, 0,24 mmol). Směs byla 30 minut míchána při teplotě místnosti a odpařena. Zbytek byl rozdělen mezi vodu a směs 50% ethylacetatu v hexanech. Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, nasyceným roztokem chloridu amonného, vysušena a odpařena za zisku sloučeniny C ve formě oleje (100 mg, 100 %).

D. Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina D byla připravena ve formě pevné látky v 92% výtěžku ze sloučeniny C jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 224.

MS $(M+H)^+$ 489.

Příklad 406



Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-{[2-(1-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-4-(ethylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

2-Chlorethansulfonylchlorid (1,85 g, 11,4 mmol) byl při teplotě 0 °C a pod argonem přidán do roztoku sloučeniny C příkladu 248 (1,0 g, 3,79 mmol) a DIEA (2,6 ml, 15,16 mmol) v dichlormethanu (16 ml). Po 16 hodinách míchání byla reakční směs rozředěna chloroformem (20 ml) a roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml). Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována chloroformem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 20 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (2x50 ml), vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny za zisku sloučeniny A (1,55 g, 116,5 %).

B. Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-{[2-(1-morfolinyl)ethyl]-sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

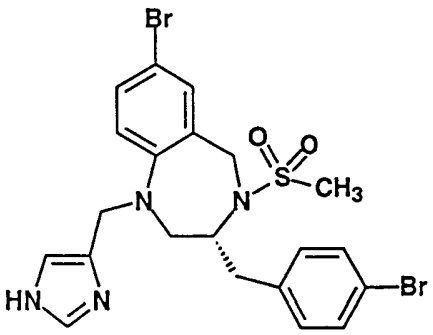
Sloučenina B byla připravena ve formě světle žluté pevné látky ve 12% celkovém výtěžku tímto sledem kroků: sloučenina B příkladu 353, s chromatografií směsí ethylace-

09.07.99

tatu a hexanů v poměru 1:1, sloučenina C příkladu 353 s rekcí při teplotě místnosti, mícháním po dobu 2 dní a čištěním preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové).

MS $(M+H)^+$ 535.

Příklad 407

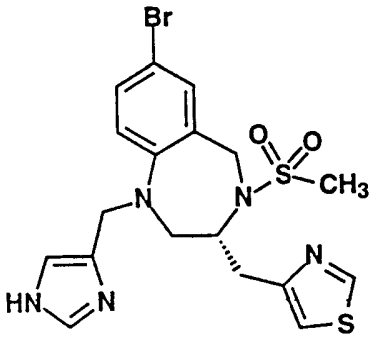


Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(4-bromfenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 407 byla připravena z D-4-bromfenylalaninu způsobem popsaným pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 224, surový produkt byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny, neutralizovány nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného a extrahovány dichlormethanem. Spojené extrakty byly vysušeny (síranem sodným) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetatu (10 ml) a byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru (10 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 407, ve formě žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 555.

Příklad 408

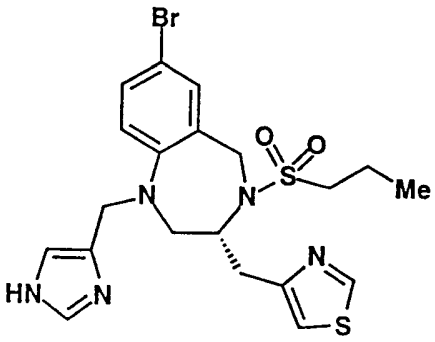


Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(4-thiazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 408 byla připravena ve formě žluté pevné látky z methylesteru D-(4-thiazolyl)-alaninu, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 407.

MS $(M+H)^+$ 484.

Příklad 409

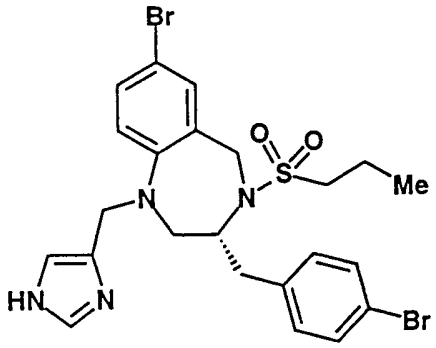


Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-3-(4-thiazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 409 byla připravena způsobem popsaným pro sloučeninu 408, kromě toho, že místo methansulfonylchloridu byl použit propansulfonylchlorid.

MS $(M+H)^+$ 510.

Příklad 410

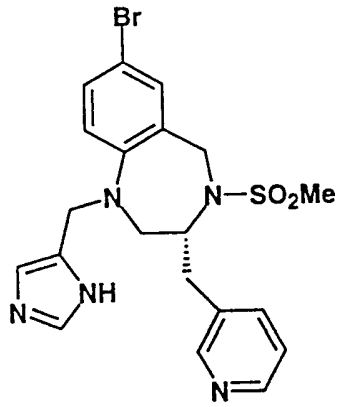


Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-3-(4-bromfenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 410 byla připravena způsobem popsaným pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 407, kromě toho,že místo methansulfonylchloridu byl použit propansulfonylchlorid.

MS $(M+H)^+$ 583.

Příklad 411



Trihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 411 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky v 16% výtěžku ze sloučeniny A příkladu 350 touto řadou kroků: sloučenina C příkladu 350, s přidáním provedeným při teplotě 0 °C a chromatografií ethylacetatem, sloučenina D příkladu 350, se zahříváním na 60 °C.

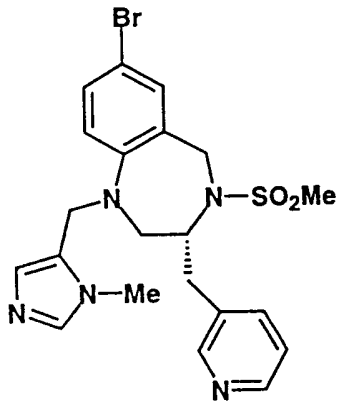
MS $(M+H)^+$ 476.

Analýza počítána pro $C_{20}H_{22}N_5BrO_2S \cdot 3{,}00\ HCl \cdot 0{,}17\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 40,80 H, 4,34 N, 11,89.

Nalezeno: C, 40,79; H, 4,36; N, 11,79.

Příklad 412



Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-methyl-5-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 412 byla připravena ve formě světle žluté pevné látky ve 31% výtěžku

z (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraven jak je popsáno v příkladu 411) a 1-methyl-5-formylimidazolu, jak je popsáno pro sloučeninu D příkladu 350, se zahříváním na teplotu 60 °C.

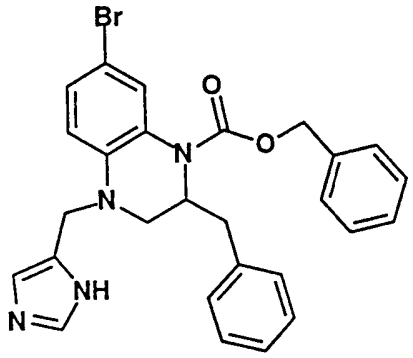
MS $(M+H)^+$ 490.

Analýza počítána pro $C_{21}H_{24}N_5BrO_2S \cdot 2,25\ HCl \cdot 1,38\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 42,23; H, 4,90; N, 11,72.

Nalezeno: C, 42,23; H, 4,90; N, 11,66.

Příklad 413



Hydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-7-brom-4-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-2-fenylmethyl-1-(fenylmethyl-oxykarbonyl)chinoxalinu

A. N-(2-Nitrofenyl)fenylalanin

Do suspenze D,L-fenylalaninu (490 mg, 3 mmol)ve vodě byl při teplotě místnosti přidán hydrogenuhličitan sodný (0,84 g, 10 mmol) a 2-fluornitrobenzen (0,63 ml, 6 mmol). Směs byla zahřívána na 80 °C. Po 16 hodinách byl přidán ethanol (95%, 3 ml). Po 6 hodinách byla směs částečně odpařena pro odstranění ethanolu a výsledný roztok byl promyt ethylacetatem a chloroformem (10 ml každého). Vodná

vrstva byla okyselena na pH 1 a extrahována chloroformem (2 x 10 ml). Chloroformové extrakty byly spojeny, vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny ve vakuu za zisku sloučeniny A ve formě pevné látky (0,81 g, 94 %).

MS $(M+H)^+$ 287.

B. Methylester N-(2-nitrofenyl)fenylalaninu

Do roztoku sloučeniny A (780 mg, 2,7 mmol) v methanolu (15 ml) byl při teplotě místnosti přidán roztok chlorovodíku v dioxanu (3 m, 4M). Po 18 hodinách byla směs odpařena. Odparek byl rozpuštěn v chloroformu a (15 ml) a promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (15 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu. Žlutý olej byl zpracován rychlou chromatografií (na oxidu křemičitém, směs 20% ethylacetatu v hexanech) za zisku sloučeniny B (740 mg, 91 %), ve formě žluté pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 301.

C. 1,2,3,4-Tetrahydro-3-oxo-2-fenylmethyl-chinoxalin

Do roztoku sloučeniny B (720 mg, 2,34 mmol) v ethylacetatu (5 ml) bylo přidáno 40 mg 20% $Pd(OH)_2/C$. Baňka byla pomocí balónku naplněna plynným vodíkem. Po 5 hodinách byla směs filtrována celitem a filtrát byl odpařen ve vakuu. Bezbarvá pevná látka byla zpracována rychlou chromatografií (na oxidu křemičitém, směsí 30% ethylacetatu v hexanech) za zisku sloučeniny C (550 mg, 98 %) ve formě pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 239.

D. 1,2,3,4-Tetrahydro-3-oxo-2-fenylmethyl-1-(fenylmethyloxykarbonyl)chinoxalin

Do roztoku sloučeniny C (525 mg, 2,2 mmol) v dichlormethanu (6 ml) byl při teplotě 0 °C přidán DIEA (0,52 ml, 3 mmol) a benzylchlorformiat. Směs byla ponechána

3 hodiny ohřát na teplotu místnosti. Byly přidány dimethylaminopyridin (10 mg) a pyridin (1 ml) a směs byla míchána přes noc (16 hodin). Směs byla odpařena ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi ethylacetat (20 ml) a 1N kyselinu chlorovodíkovou (15 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta 1N kyselinou chlorovodíkovou (15 ml), vysušena síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií (na oxidu křemičitém, směs 10% ethylacetatu v chloroformu) za zisku sloučeniny D ve formě pevné látky (440 mg, 54%).

MS $(M+H)^+$ 373,1.

E. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-fenylmethyl-1-(fenylmethyloxykarbonyl)chinoxalin

Směs sloučeniny D (380 mg, 1,02 mmol) a boranu v tetrahydrofuranu (1M, 3 ml) byla míchána při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu. Po 24 hodinách byl opatrně přidán methanol (10 ml) a dále 1M roztok chlorovodíku v etheru (5 ml). Po 1 hodině byla směs odpařena ve vakuu. Výše uvedený postup byl ještě jednou zopakován, za zisku pevné bílé látky, která byla za silného míchání zpracována s chloroformem a 10% roztokem hydroxidu amonného (20 ml každého). Po 1 hodině byla organická vrstva oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu za zisku sloučeniny E jako pevné látky (366 mg, 100 %).

MS $(M+H)^+$ 359,1.

F. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-brom-2-fenylmethyl-1-(fenylmethyl-oxykarbonyl)chinoxalin

Do míchaného roztoku sloučeniny E (340 mg, 0,95 mmol) v chloroformu (3 ml) byl při teplotě místnosti během 2 minut přidán roztok tetrabutylamoniumtribromidu (457 mg, 0,95 mmol) v chloroformu (2 ml).Po 10 minutách byl přidán vodný roztok hydrogensiřičitanu sodného (10 ml) a směs byla extrahována chloroformem (10 ml). Organická vrstva byla

oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií (na oxidu křemičitém, směsí 15% ethylacetatu v hexanem) za zisku sloučeniny F (355 mg, 86 %). ve formě hustého oleje.

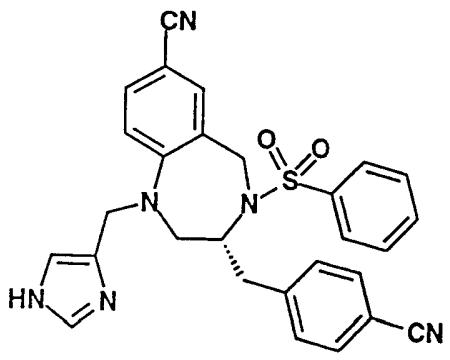
MS $(M+H)^+$ 437, 439.

G. Hydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-7-brom-4-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-2-fenylmethyl-1-(fenylmethyl-oxykarbonyl)chinoxalinu

Do roztoku sloučeniny F (345 mg, 0,79 mmol)v dichlormethanu (3 ml) byl při teplotě místnosti přidán 4-formylimidazol (0,3 g, 3,1 mmol), kyselina octová (1 ml), síta 3A a natriumtriacetoxyborhydrid (212 mg, 1 mmol). Po 5 hodinách byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (212 mg, 1 mmol). Po 15 hodinách byla směs filtrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn v chloroformu (15 ml) a silně míchán s vodným roztokem amoniaku (15 ml). Po 1 hodině byla organická vrstva oddělena, vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena ve vakuu. Rychlá chromatografie (na oxidu křemičitém, směsí 10% isopropylalkoholu v chloroformu) Poskytlo volnou bázi (280 mg, 69 %). K této pevné látce (25 mg) byl přidán 1N roztok chlorovodíku v etheru (2 ml) a směs byla ve vakuu vysušena za zisku sloučeniny G (28 mg).

MS $(M+H)^+$ 517,519.

Příklad 414



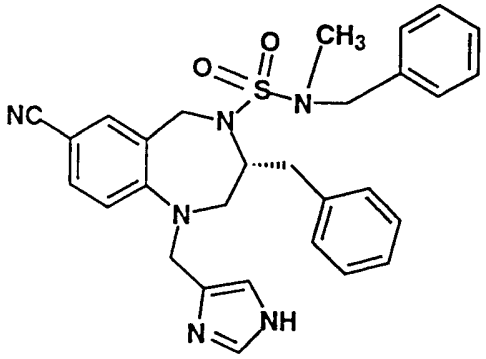
Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(4-kyanfenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 414 byla připravena ve formě pevné látky ve 12% výtěžku z (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(4-bromfenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (připraveného jak je popsáno v příkladu 407) tímto sledem kroků: sloučenina C příkladu 248, sloučenina C příkladu 224, s použitím benzensulfonylchloridu, sloučenina D příkladu 224, s čištěním pomocí preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové).

MS $(M+H)^+$ 509.

^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) 39,60, 47,69, 50,29, 55,65, 60,46, 102,42, 11,55, 116,13, 118,47, 119,87, 125,00, 128,22, 129,73, 132,14, 133,34, 133,48, 133,62, 135,32, 136,22, 141,24, 144,60, 152,53 ppm.

Příklad 415

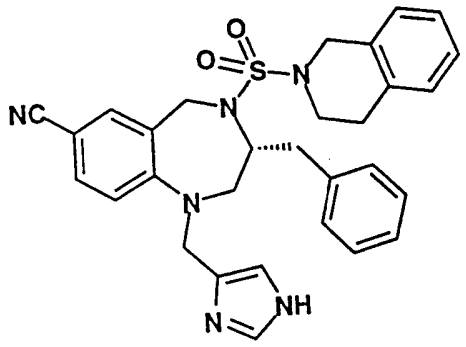


Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(N-methyl-N-fenylmethyl)-aminosulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 415 byla připravena ve formě chmýřovité pevné látky v 8% výtěžku z N-methyl-N-fenylmethyl-sulfamoylchloridu a sloučeniny C příkladu 248 tímto sledem kroků: sloučenina A příkladu 355, s reakcí při teplotě od 0 °C do teploty místnosti a chromatografií směsí 20% ethylacetatu v hexanech, sloučenina C příkladu 353, s reakcí za varu pod zpětným chladičem v přítomnosti 3A sít.

MS $(M+H)^+$ 527.

Příklad 416

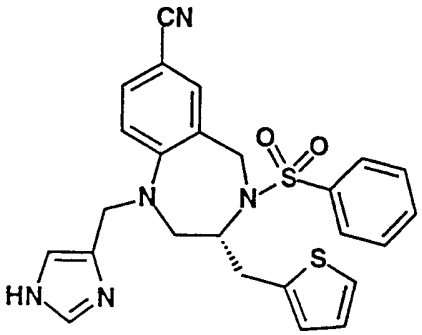


Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(tetrahydroisochinolinyl) sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 416 byla připravena ve formě pevné bílé látky v 11% výtěžku z tetrahydroisochinolinylsulfamoylchloridu a sloučeniny C příkladu 248, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 415.

MS $(M+H)^+$ 539.

Příklad 417

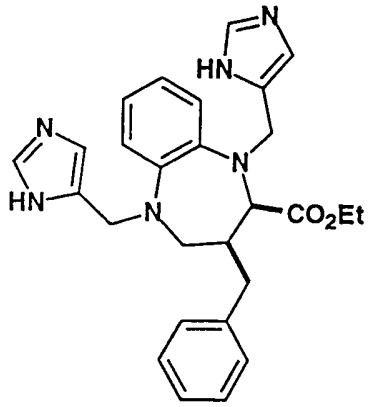


Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(2-thienylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 417 byla připravena ve formě pevné žluté látky z 2-(thienyl)alaninu a anhydridu kyseliny bromisatové způsobem popsaným pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 407, s použitím benzensulfonylchloridu namísto methansulfonylchloridu.

MS $(M+H)^+$ 490.

Příklad 418



Trifluoracetat ethylesteru kyseliny cis-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-bis(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboxylové (2:1)

A. Ethylester kyseliny 2-oxo-3-fenylmethyl-3-butenové

Roztok ethyl-2-oxo-4-fenylbutyratu (31,8 mmol, 6,0 ml), N,N,N',N'-tetramethyldiaminomethanu (6,6 ml, 54 mmol) a anhydridu kyseliny octové (10 ml, 106 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) byl při teplotě místnosti 16 hodin míchán a odpařen. Odparek byl zpracován rychlou chromatografií (na oxidu křemičitém, směsí 20 % ethylacetatu v hexanech) za zisku sloučeniny A ve formě čirého oleje (6,46 g, 93 %).

MS $(M+NH_4)^+$ 236.

B. Ethylester kyseliny 2,3-dihydro-3-(fenylmethyl)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboxylové

Směs sloučeniny A (6,46 g, 29,6 mmol), fenylendiaminu (3,5 g, 32,6 mmol) a hydrochinonu (300 mg, 2,72 mmol) v toluenu (250 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem za Dean-Starkových podmínek po dobu 6 hodin. Směs byla odpařena a odparek byl čištěn rychlou chromatografií (20% roztok ethylacetatu v hexanech), se ziskem sloučeniny B ve formě viskózního žlutého oleje (3,3 g, 36 %).

MS $(M+H)^+$ 309.

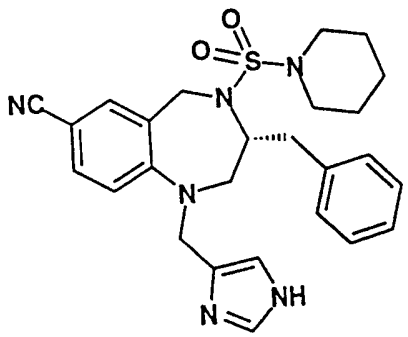
C. Trifluoracetat ethylesteru kyseliny cis-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-bis(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboxylové (2:1)

Sloučenina B (165 mg, 0,76 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml AcOH a 2 ml dichlormethanu a zpracována se 4-formylimidazolem (183 mg, 1,9 mmol) a natriumtriacetoxyborhydridem (645 mg, 3,0 mmol), Směs byla při teplotě místnosti 16 hodin míchána, odpařena a rozdělena mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a 10% roztok isopropylalkoholu v dichlormethanu. Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), vysušena síranem sodným, rozpuštěna v methanolu (2 ml)

a čištěna preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) za zisku žlutého oleje (120 mg, 23 %), který byl lyofilizován z vody za zisku sloučeniny C ve formě špinavě bílé chmýřovité pevné látky.

MS $(M+H)^+$ 471.

Příklad 419

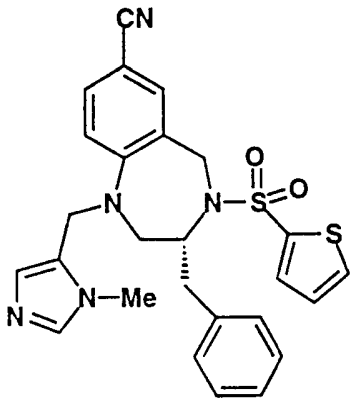


Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(N-piperidinyl)sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 419 byla připravena ve formě chmýřovité pevné látky ve 26% výtěžku z N-piperidinylsulfamoylchloridu a sloučeniny C příkladu 248, jak je popsáno pro sloučeninu pojmenovanou v nadpisu příkladu 415, se závěrečnou chromatografií pomocí směsi 5% methanolu v chloroformu.

MS $(M+H)^+$ 491

Příklad 420



Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-methyl-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thiensulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Směs sloučeniny A příkladu 284 (150 mg, 0,366 mmol), 1-methyl-5-formylimidazolu (121 mg, 1,10 mmol) a 200 mg molekulových 3A sít, ve 2 ml směsi dichlorethanu a AcOH v poměru 3:1 byla zahřívána na 60 °C. V čase 1 hodina, 4 hodiny, 7 hodin a 10 hodin byly přidány alikvoty natrium-triacetoxyborhydridu (116 mg, 0,549 mmol). Ve 3, 6 a 9 hodinách byly přidány alikvoty aldehydu (91 mg, 0,946 mmol). V 9 hodině byla též přidána kyselina octová (1 ml). Po posledním přidání hydridu byla směs 2 hodiny míchána při 60 °C Zbytek byl rozpuštěn 100 ml ethylacetatu a promyt 1N roztokem hydroxidu sodného (3 x 50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena ve vakuu. Odparek byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce byly odpařeny. Odparek byl rozpuštěn v 1M kyselině chlorovodíkové (3 x 5 ml) a ve vakuu odpařen. Odparek byl rozpuštěn v minimálním množství acetonitrilu, rozředěn vodou a lyofilizován za zisku 60 mg (29 %) sloučeniny

pojmenované v nadpisu příkladu 420 ve formě pevné bílé látky.

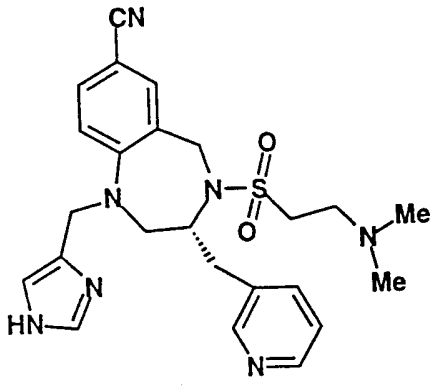
MS $(M+H)^+$ 504.

Analýza počítána pro $C_{26}H_{25}N_5O_2S_2 \cdot 1,5\ HCl \cdot 0,66\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 54,77; H, 4,92; N, 12,28.

Nalezeno: C, 54,77; H, 4,92; N, 12,25.

Příklad 421



Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

A. (R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-3-(3-pyridinylmethyl)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

2-Chlorethansulfonylchlorid (0,79 ml, 7,6 mmol) byl při teplotě -78 °C přidán do roztoku sloučeniny B příkladu 350 (1,0 g, 3,8 mmol) a DIEA (0,66 ml, 3,8 mmol) v dichlorethanu. Směs byla při teplotě -78 °C míchána po dobu 15 minut. Byl přidán DIEA (0,66 ml, 3,8 mmol) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě -78 °C. Opět byl při -78 °C přidán DIEA (2,6 ml, 15,2 mmol) a směs byla ponechána zahřát na teplotu místnosti a míchání pokračovalo dalších 16 hodin. Roztok byl ve vakuu odpařen. Odparek byl rozpuš-

těn ve 4 ml směsi tetrahydrofuranu a dichlormethanu v poměru 3:1. Směs byla při teplotě místnosti nasycena dimethylaminem, zkondenzovaným pomocí prstového chladiče se suchým ledem. Směs byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti. Výsledný roztok byl rozředěn 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a roztok byl extrahován směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 9:1 (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny ve vakuu za zisku sloučeniny A (1,5 g, 100 %).

MS $(M+H)^+$ 400.

B. Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

4-Formylimidazol (0,14 g, 1,5 mmol) byl přidán do roztoku 1 (0,30 g, 0,75 mmol) a molekulových sít 3A ve směsi dichlorethylenu kyseliny octové v poměru 1:1 (5 ml) a směs byla 30 minut míchána při teplotě 70 °C. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,32 g, 1,5 mmol) a směs byla 15 minut míchána při teplot 70 °C. Poté byl přidán 4-formylimidazol (0,14 g, 1,5 mmol) a směs byla 30 minut míchána při 70 °C. Byl přidán natriumtriacetoxyborhydrid (0,32 g, 1,5 mmol) a směs byla při teplotě 70 °C míchána po dobu 15 minut. Poslední dva kroky byly čtyřikrát opakovány. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, rozředěna methylenchloridem (30 ml), filtrována a filtrát byl ve vakuu odpařen. Odparek byl rozpuštěn 50 ml 25% hydroxidu amonného a roztok byl extrahován směsí dichlormethanu a isopropylalkoholu v poměru 9:1 (4 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny ve vakuu. Odparek byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a vhodné frakce byly odděleny a za vakua odpařeny. Zbytek byl pětkrát odpařen ze směsi metha-

nolu a 1N kyseliny chlorovodíkové v poměru 1:1 (2 ml). Odparek byl rozpuštěn methylkyanidu (2 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (4 ml) a lyofilizován za zisku sloučeniny B (0,071 g, 16 %) ve formě pevné látky.

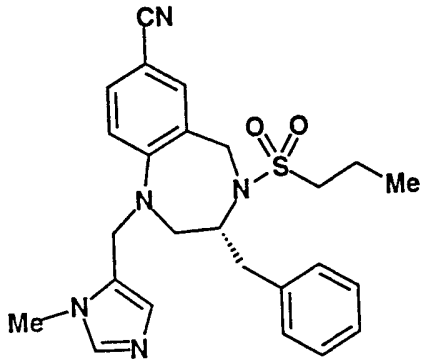
MS $(M+H)^+$ 480.

Analýza počítána pro $C_{24}H_{29}N_7O_2S \cdot 3{,}3\ HCl \cdot 0{,}74\ H_2O$.

Vypočítáno: C, 47,01; H, 5,55; N, 15,99; S, 5,23; Cl, 19,08.

Nalezeno: C, 47,00; H, 5,43; N, 15,53; S, 5,00; Cl, 18,98.

Příklad 422.



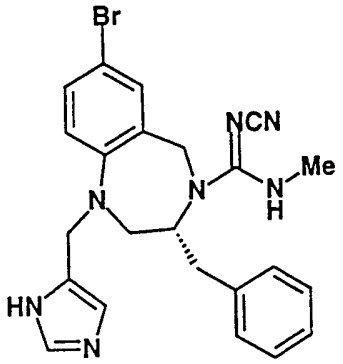
Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-methyl-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Roztok 320 mg (0,87 mmol) sloučeniny A příkladu 317 v 5 ml dichlorethanu a 500 ml ledové kyseliny octové bylo zpracováno se 478 mg (4,34 mmol) 1-methyl-imidazol-5-karboxaldehydu a 3A sít. Směs byla zahřívána na 60 °C, 5 hodin míchána a zpracována se 763 mg (3,60 mmol) natrium-triacetoxyborhydridu. Směs byla ponechána ochladit na teplotu místnosti, 18 hodin míchána a filtrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi 150 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 150 ml ethylacetatu. Organická

vrstva byla promyta vodným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena ve vakuu. Hnědý olej byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Výsledná bílá pěna byla třikrát odpařena z methanolického roztoku chlorovodíku. Bílá pěna byla rozpuštěna ve vodě a lyofilizována za zisku sloučeniny pojmenované v nadpisu příkladu 422 (59 mg, 15%) ve formě bílého lyofilizátu.

MS $(M+H)^+$ 464.

Příklad 423



Hydrochlorid N-(kyan)-N'-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamidu

A. N-(Kyan)-O-fenyl-1,2,3,5-tetrahydro-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidat

Roztok 500 mg (1,58 mmol) sloučeniny B příkladu 224 ve 20 ml dimethylformamidu byl pod atmosférou argonu zpracován s 390 mg (1,64 mmol) difenylkyankarbonimidatu a dále s 275 µl (1,58 mmol) DIEA a 97 mg (0,79 mmol) dimethylaminopyridinu. Směs byla 15 minut míchána při teplotě místnosti, 3,5 hodiny při teplotě 80 °C a 80 hodin při teplotě místnosti. Směs byla rozdělena mezi 250 ml ethylacetatu a 250 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva byla třikrát extrahována 100 ml ethylacetatu. Spojené organické vrstvy byly

promyty vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny ve vakuu. Olej byl čištěn rychlou chromatografií (na oxidu křemičitém, směs 40% ethylacetatu v hexanu) za zisku 456 mg (63 %) sloučeniny A ve formě pevné bílé látky.

B. N-(kyan)-N'-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamid

Roztok 180 mg (0,39 mmol) sloučeniny A v 1 ml dimethylformamidu byl zpracován se 242 µl (1,94 mmol) roztoku 33% methylaminu v ethanolu. Směs byla 1hodinu míchána při teplotě místnosti a odpařena. Odparek byl rozpuštěn ve 100 ml ethylacetatu, promyt vodným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným a odpařen ve vakuu za zisku 125 mg (87 %) sloučeniny B ve formě pevné bílé látky.

MS $(M+H)^+$ 400.

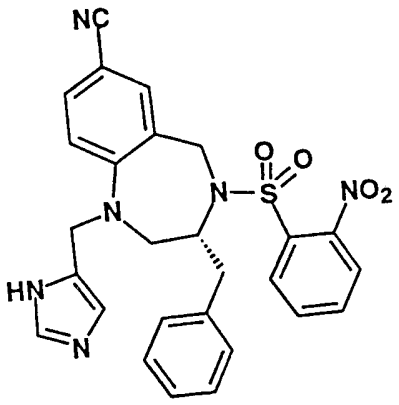
C. Hydrochlorid N-(kyan)-N'-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamidu

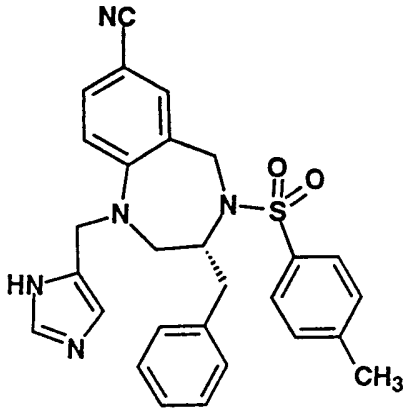
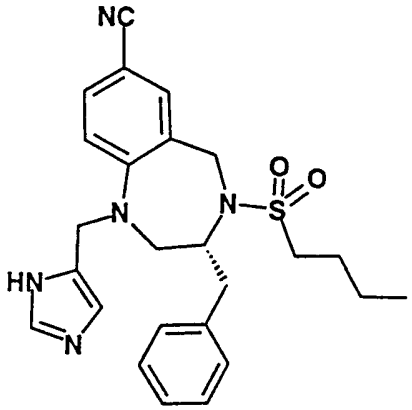
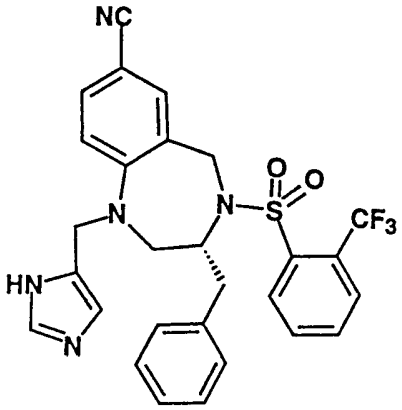
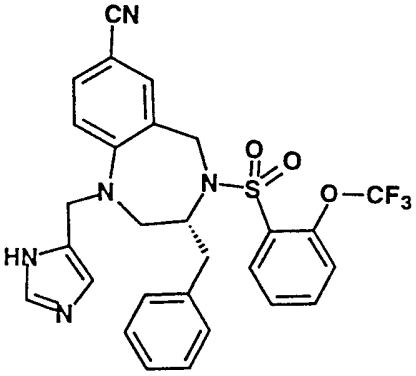
Roztok 115 mg (0,29 mmol) sloučeniny B ve 2,5 ml dichlorethanu a 2,5 ml ledové kyseliny octové byl zpracován se 69 mg (0,71 mmol) 4-imidazolkarboxaldehydu, 3A síty a 18 hodin míchán při teplotě místnosti. Směs byla zpracována se 122 mg (0,58 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu přidaném naráz v jedné dávce a 30 minut míchána při teplotě místnosti. Filtrát byl rozdělen mezi 100 ml ethylacetatu a 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva byla promyta vodným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a odpařena ve vakuu. Olej byl čištěn preparativní HPLC s obrácenými fázemi (gradientem vodného methanolu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Žlutá pěna byla třikrát odpařena z methanolického roztoku chlorovodíku. Pěna byla rozpuštěna ve vodě a lyofilizována za zisku 30 mg (22 %) sloučeniny C ve formě žlutého lyofilizátu.

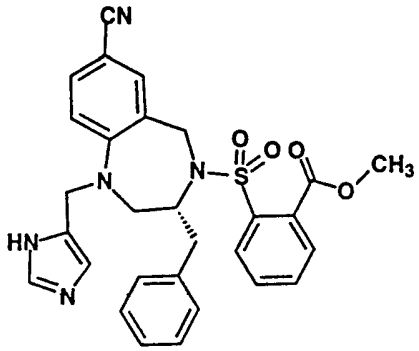
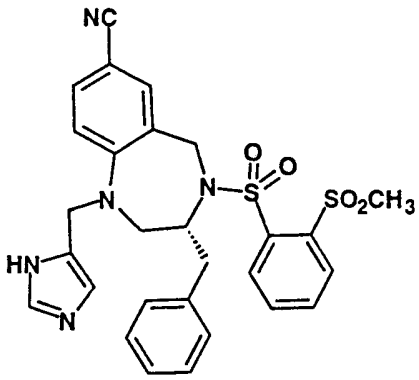
MS $(M+H)^+$ 480.

Příklady 424 až 430

Příklady 424 až 430 byly připraveny ze sloučeniny C příkladu 248 a vhodného sulfonylchloridu, jak je popsáno následujícími kroky: sloučenina A příkladu 299, sloučenina B příkladu 317. Vyhovující analýzy C, H a N byly získány pro příklady 424 až 430.

Příklad 424		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-nitrofenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	Hmot. spekt m/z 529 (M+H)

425		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 493 (M+H)
426		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-(butyl-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 464 (M+H)
427		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-trifluor-methylfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 552 (M+H)
428		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-trifluor-methoxyfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 568 (M+H)

429		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-methoxy-karbonylfenyl)sulfo-nyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 568 (M+H)
430		Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-methyl-sulfonylfenyl)sulfo-nyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu	m/z 562 (M+H)

Příklad 431

Následující příklady byly připraveny jak způsoby zde popsanými, tak i způsoby, které jsou známé odborníkům v oboru.

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(4-methylsulfonyl)-fenyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 562 (M+H)
(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(4-trifluormethyl)-fenyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 552 (M+H)
(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3-methoxypropyl)-sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 480 (M+H)
(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3,4-dimethoxyfenyl)-sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 544 (M+H)
(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-[(4-fluorfenyl)methyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 502 (M+H)
(R)-7-Kyan-4-[(N-cyklopropylmethyl-N-propyl)-aminosulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 519 (M+H)
(R)-7-Kyan-4-{[N,N-(dibutylamino)]sulfonyl}-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin	m/z 535 (M+H)
(R)-7-Chlor-4-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido-(3,4-e)-1,4-diazepin	m/z 432 (M+H)
1,2,3,4-Tetrahydro-7-brom-4-[(1H-4-imidazolyl)-methyl]-2-(fenylmethyl)-1-(methylsulfonyl)-chinoxalin	m/z 460 (M+H)

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(4-imidazolyl)-methylsulfonyl-1H-1,4-benzodiazepin — m/z 424 (M+H)

Použitím výše uvedených postupů mohou být připraveny dále uvedené sloučeniny:

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(2-thienyl)methyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(2-thienyl)methyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3-methylthiopropyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(3-methylthioxo)propyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(3-methylsulfonyl)propyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(4-cyklopentylsulfonyl)-1H-1,4-benzo-diazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(fenylmethyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(5-(N-benzoyl)aminomethyl)thienyl]-sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(1-(3-chlor-5-methyl-2-pyridinyl))-pyrrolyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[4-(karboxyfenyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(3-methyl-1,2,4-oxa-5-diazolyl)fenyl]-sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(2,5-dimethoxyfenyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-[(N-tetrahydrochinolinyl)sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-{N,N-bis-[1-(2-methylpropyl)amino]sulfonyl}-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-[(N-methyl-N-fenyl)aminosulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(2,6-dimethylfenyl)ethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(N-ftalimidoethyl)-5-imidazolylmethyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-{[1-(N,N-dimethylamino)-ethyl]-5-imidazolylmethyl}-3-(fenylmethyl)-4-(methyl-sulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(2-aminoethyl)-5-imidazolylmethyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Brom-4-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-1H-thieno-(2,3-e)-1,4-diazepin

(R)-7-Brom-4-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-1H-thieno-(2,3-e)-1,4-diazepin

(R)-4-(Methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-8-oxo-pyrimidin-(4,5-e)-1,4-diazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-{[4-(2-methoxyethoxy)fenyl]methyl}-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-{[4-(2-(dimethylamino)ethoxy)fenyl]methyl}-4-(fenyl-sulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(5-(2-pyridinyl))thienyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(5-(1,2-3-isoxazolyl))thienyl]-sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-[1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-[1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-[1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-[1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-[1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-[1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-[1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-[1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(1-oxoethyl)amino]-1H-1,4-benzodiazepin

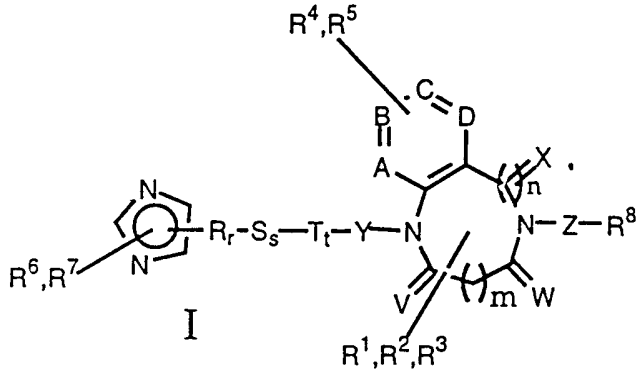
(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(methansulfonylamino)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonylamino)-1H-1,4-benzodiazepin

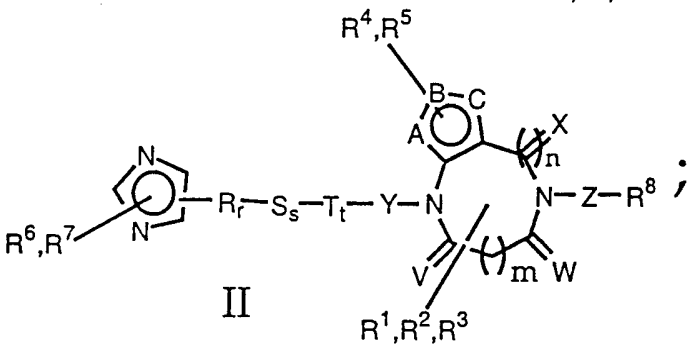
SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ŽELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

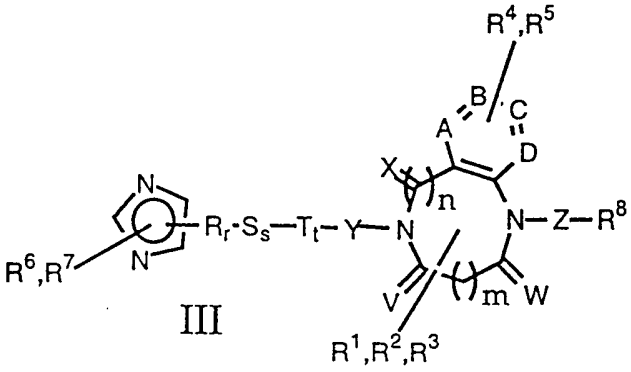
1. Sloučeniny obecných vzorců:



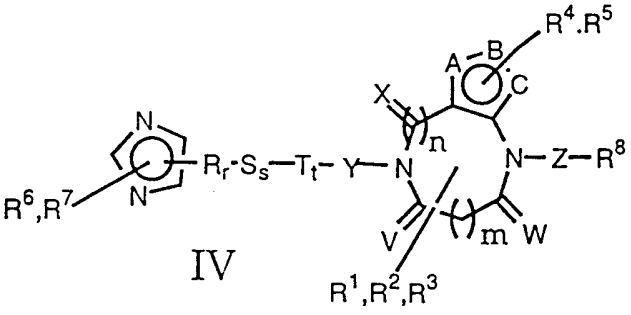
I



II ;



III and



IV

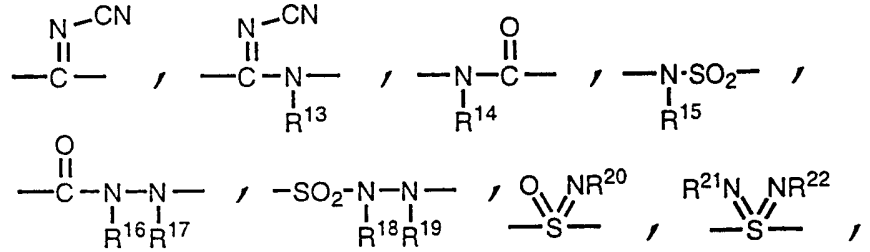
jejich enantiomery, diastereoizomery a farmaceuticky přijatelné soli, výchozí látky a solváty, inhibující farnesyl protein transferázu, která je enzymem zapojeným v expresi onkogenu RAS, kde v obecných vzorcích I až IV a v celém jejich popisu mají výše uvedené symboly význam, jak je definován dále:

m, n, r, s a t jsou 0 nebo 1,

p je 0, 1 nebo 2,

V, W a X jsou vybrány ze skupiny obsahující kyslík, vodík, R^1, R^2 nebo R^3,

Z a Y jsou vybrány ze skupiny obsahující CHR^9, SO_2, SO_3, CO, CO_2, O, NR^{10}, SO_2NR^{11}, $CONR^{12}$,



nebo může Z chybět,

R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{24}, R^{25}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{35}, R^{36}, R^{37} a R^{38} jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, nižší alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo substituovanou arylovou skupinu,

R^4 a R^5 jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen-skupinu, nitroskupinu, kyanskupinu a U-R^{23},

U je vybrán ze skupiny obsahující síru, kyslík, NR^{24}, CO, SO, SO_2, CO_2, $NR^{25}CO_2$, $NR^{26}CONR^{27}$, $NR^{28}SO_2$, $NR^{29}SO_2NR^{30}$, SO_2NR^{31}, $NR^{32}CO$, $CONR^{33}$, PO_2R^{34} a PO_3R^{35} nebo U chybí,

R^1, R^2 a R^3 jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, alkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou

alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, aralkylovou skupinu, cykloalklyovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, substituovanou heterocyklickou skupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, karbamoylovou skupinu (například CONH2) nebo substituovanou karbamoylovou skupinu dále vybranou z CONH alkyl, CONH aryl, CONH arylalkyl, nebo případy, kde jsou na dusíku dva substituenty vybrané z alkylové, arylové nebo aralkylové skupiny,

R^{2} a R^{2a} jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, aralkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, substituovanou heterocyklickou skupinu,

kterékoliv dva z R^1, R^2 a R^3 mohou být spojeny k vytvoření cykloalkylové skupiny,

R, S a T jsou vybrány ze skupiny obsahující CH_2, CO a $CH(CH_2)_pQ$, kde

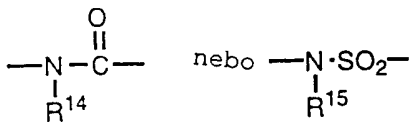
Q je $NR^{36}R^{37}$, OR^{38} nebo CN, a

A, B, C a D jsou uhlík, kyslík, síra nebo dusík,

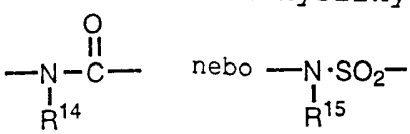
za předpokladu, že:

1. pokud m je nula, potom V a W nejsou oba kyslíky, nebo

2. W a X mohou být současně kyslíky, pouze pokud Z buď chybí, nebo je O, NR^{10}, CHR^{9},



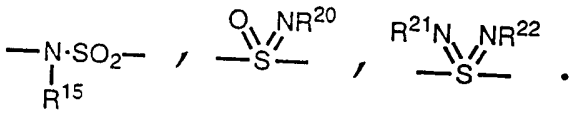
v obecných vzorcích I a II mohou být V a X zároveň kyslíky pouze tehdy, když Y je O, NR^{10}, CHR^{9},



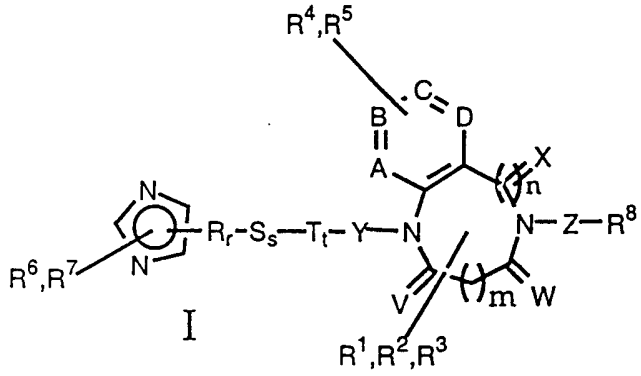
v obecných vzorcích III a IV, nebo

3. R^{23} může být vodík kromě případu, kdy U je SO, SO_2, $NR^{25}CO_2$ nebo $NR^{28}SO_2$, nebo

4. R^8 může být vodík kromě případu, kdy Z je SO_2, CO_2, nebo

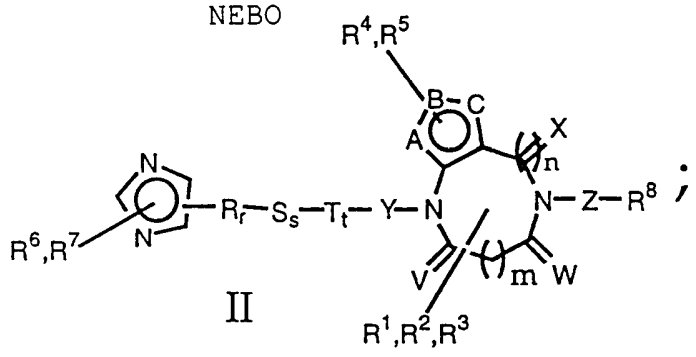


2. Sloučenina podle nároku 1, kde sloučenina je vybrána ze skupiny sestávající z:



I

NEBO



II ;

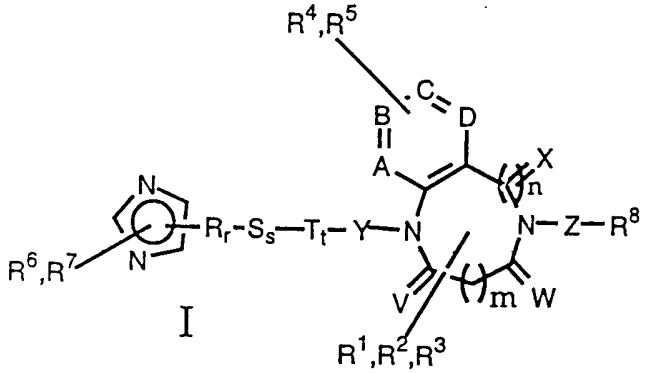
3. Sloučenina podle nároku 2, ve které

m je 0 a

ABCD je karbocyklický kruh.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které karbocyklickým kruhem je benzoskupina.

5. Sloučenina podle nároku 1, ve které sloučenina má obecný vzorec:



I

ve které

m je 0 a

ABCD je karbocyklický kruh.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve které karbocyklickým kruhem je benzoskupina.

7. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny zahrnující:

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-4[(3H-4-imidazolyl)-methyl]-1-(1-naftalenylkarbonyl)chinoxalinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-{[1-(fenylmethyl)-1H-5-imidazolyl]methyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-methyl-N-fenyl-4-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Hydrochlorid methylesteru kyseliny {2-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl]-sulfonyl}benzoové

Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-2-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-[3-amino-3-(1H-2-imidazolyl)propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-9-methyl-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-9-methyl-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminoethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-{[(2-aminomethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid [2,3,4,5-tetrahydro-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-acetamidu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-diazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepin-yl]benzamidu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepin-yl]cyklohexanamidu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)-ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)-ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-4-imidazolyl)-ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-{[1-(2-aminoethyl)-1H-5-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Fenylmethylester kyseliny 1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[2-(trifluormethoxy)benzoyl]-1H-1,4-benzodiazepin

Dihydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-N-methyl-N,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(1-piperidinylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-2-pyridinyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (2-furanyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(2-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-methoxy-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxylové

Hydrochlorid (2,5) 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-5-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-cyklohexyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-{[2-(2-aminoethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-{[2-(aminomethyl)-1H-4-imidazolyl]-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-[N,N-bis(fenylmethyl)-amino]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]fenylsulfonamidu

Dihydrochlorid N-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxamidu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-3-methylbenzamidu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-4-methylbenzamidu

Dihydrochlorid 3-chlor-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]benzamidu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-{[2-((dimethyl-amino)methyl)-1H-4-imidazolyl]methyl}-4-(1-naftalenyl-karbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-(4-chlorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 7-(3-aminofenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-methyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-1H-pyrrol-2-karboxamidu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-3-furankarboxamidu

Dihydrochlorid 7-(3-chlorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2-methyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-benzamidu

Dihydrochlorid N-fenyl-N'-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]močoviny

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-(3-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-9-methoxy-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-diazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-pyrido(2,3-e)-1,4-diazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-3-(2-hydroxyethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-[2-(methylthio)ethyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-diazepinu

Hydrochlorid (1,5) 2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-4-imidazolyl-methyl)-1-(1-naftalenylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karbox-amidu

Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(4-chlorfenyl)-methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzo-diazepinu

Hydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-nafto-(2,3-e)-1,4-diazepinu

Dihydrochlorid N-cyklohexyl-N'-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]močoviny

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepinu

Dihydrochlorid 2,2-dimethyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]propanamidu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylsulfonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(2-naftalenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(1-naftalenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-(2-chlorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 1-methyl-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-2-piperidinkarboxamidu

Dihydrochlorid [2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepin-yl]-4-morfolinkarboxamidu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepin-yl]-3-methylbutanamidu

Dihydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-4-[(1H-4-imidazolyl)-methyl]-1-(1-naftalenylsulfonyl)chinoxalinu

Dihydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-N,N,7-trifenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-nafto(2,3-e)-1,4-diazepin-4-karboxylové

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-[(4-fenyl)1,2,3-thia-5-diazolyl)-karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dimethylethylester kyseliny 8-{[(cyklohexylamino)karbonyl]-amino}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

1,1-Dimethylethylester kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-8-{[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Dihydrochlorid 7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-4-imidazol-ylmethyl)-3-(fenylmethyl)-5H-1,4-benzo-5-diazepinonu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[1-oxo-3-(1-piperidinyl)propyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(4-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-diazepinu

Trihydrochlorid 4-[(5-brom-3-pyridinyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-diazepinu

Trihydrochlorid (S)-4-[2-(dimethylamino)-1-oxo-3-fenyl-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-[4-hydroxy-3-(4-morfolinylmethyl)benzoyl]-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(1-methyl-2-pyrrolidinyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-{[2-(propylthio)-3-pyridinyl]karbonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-[(2-chlor-6-methyl-4-pyridinyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-{[2-(fenylthio)-3-pyridinyl]karbonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-{[2-(methylfenoxy)-3-pyridinyl]karbonyl}-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(2-methoxy-3-pyridinyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-[(5-(fenyl-4-oxazolyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-[(tetrahydro-3-furanyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(2-methoxyethoxy)acetyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[4-(4-morfolinylmethyl)benzoyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[1-oxo-3-(fenylsulfonyl)propyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(3-pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Tetrahydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(2-chinoxalinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(4-isochinolinylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-[(2-chlor-3-pyridinyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(3-pyridinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-[(2,6-dimethoxy-3-pyridinyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Tetrahydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(2-pyrazinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2-ethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-[3-(dimethylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-[(1-fenylcyklopropyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-[(bicyklo(4.2.0)okta-1,3,5-7-trienyl)-karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-benzoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,3-dichlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-{2-[(2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl)-karbonyl]fenyl}acetamidu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2-fenoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2-methoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,3-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,4-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,5-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,3-dihydroxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-[(1,1'-bifenyl)-2-ylkarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2-methylbenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2,3-dimethylbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(3-kyanbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(3-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-fenoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-methoxybenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(3,5-dimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-methylbenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(1,2-dioxo-2-fenylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-[(2-ethoxy-1-naftalenyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-naftalenylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(fluorfenylacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(difenylacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-(2-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1H-2-indolylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1H-3-indolylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(1H-5-indolylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(1-methyl-1H-2-indolyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2-benzofuranylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-oxidu 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(3-pyridinykarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(2-pyridinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(2-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(1-isochinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(3-chlor-2-nitrobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-nitrobenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-methoxy-2-nitrobenzoyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1H-4-indolylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-[(2,6-dihydroxy-3-naftalenyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-(1H-5-benzimidazolylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(1H-5-benzotriazolylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-methoxy-2-chinolyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-{3-[(2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl)karbonyl]-fenyl}acetamidu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-methyl-2-oxo-fenylpropyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-[2-(dimethylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(3-ethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-[2-hydroxy(1,1'-bifenyl)-3-ylkarbonyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-thio]benzoyl}-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(2-methoxy-1-naftalenyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(2-hydroxy-4-chinolinyl)karbonyl]-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2-{[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl]karbonyl}-benzamidu

Dihydrochlorid N-(1,1-dimethylethyl)-2-{[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl]karbonyl}benzamidu

Dihydrochlorid N-(4-fluorfenyl)-N'-{3-[(2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl)karbonyl]fenyl}močoviny

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(3-methyl-4-oxo-2-fenyl-4H-benzo-8-pyranyl)-karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-[3-(trifluormethoxy)benzoyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(2-kyanbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-{2-[((4-methylfenyl)sulfonyl)amino]benzoyl}-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(6-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(8-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-(benzo[b]-2-thiofenylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-{[4-(dimethylamino)-1-naftalenyl]-karbonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(1H-6-purinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methoxyfenylacetyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(5-methyl-1-fenyl-1H-4-pyrazolyl)karbonyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[2-(2-methylfenyl)-1-oxopropyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-[(tetrahydro-4-fenyl-2H-4-pyranyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[2-(methylfenylamino)benzoyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-oxidu 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(4-chinolinylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid N-methyl-N-(2-pyridinylmethyl)-2-{[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl]karbonyl}benzamidu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-isochinolinylkarbonyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[2-(naftalenylthio)acetyl]-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 4-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 4-[(1,1'-bifenyl)-4-acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-naftalenylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 4-[(1,1'-bifenyl)-2-ylkarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-fenyl-4-chinolinyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu (3:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (3:1)

Trifluoracetat (9H-9-fluorenylacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat (S)-4-[2-(dimethylamino)-1-oxo-3-fenylpropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (3:1)

Trifluoracetat (S) -2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-oxo-4-fenyl-3-oxazolidinyl)acetyl]-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 4-(9-akridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (3:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(3-fenoxybenzoyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-2-yl]-karbonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-fenoxybenzoyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-oxo-4-fenylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-fenoxyfenyl)acetyl]-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{2-[(4-methylfenyl)sulfinyl]benzoyl}-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{2-[(fenylmethyl)amino]benzoyl}-1H-1,4-benzodiazepinu (3:1)

Hydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-a,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-octové

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Hydrochlorid (R)-4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinyl)karbonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid N-ethyl-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,7-difenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Hydrochlorid 4-[(2.3-dihydro-1H-1-indolyl)karbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat (R)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (1:1)

Dihydrochlorid cyklohexylesteru kyseliny [2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-diazepinu

Hydrochlorid 4-[2-(4-chlorfenyl)-1,2-dioxoethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 4-(1,2-dioxopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[2-(4-nitrofenyl)-1,2-dioxoethyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[2-(4-methoxyfenyl)-1,2-dioxoethyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(3,3,3-trifluor1,2-dioxopropyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (2:1)

Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,2-e)-1,4-diazepinu

Hydrochlorid 6,7,8,9-tetrahydro-5-(1H-4-imidazolylmethyl-8-(1-naftalenylkarbonyl)-2-fenyl-5H-pyrimido(5,4-e)(1,4)-diazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylacetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-1H-4-imidazolylethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid methylesteru kyseliny 8-[(cyklohexyl-karbonyl)amino]-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Hydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl)-methyl]-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-1-piperidinkarboxamidu

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexankarboxamidu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2-methoxy-3-methylbenzoyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexankarboxamidu

Dihydrochlorid 8-[(cyklohexylkarbonyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-fenyl-1H-1,4-benzo-8-diazepin-4-karboxamidu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-methoxyfenyl)karbonyl]-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexanamidu

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonové

Hydrochlorid (3R)-7-brom-1-[kyan(1H-4-imidazolyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (3R)-1-[2-amino-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (3R)-1-[2-(dimethylamino)-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (3R)-1-[2-amino-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (3R)-1-[2-(dimethylamino)-1-(1H-4-imidazolyl)ethyl]-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 7-kyan-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Hydrochlorid 7-kyan-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-[(3-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-3-(cyklohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-3-[(2-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (S)-7-brom-[(cyklohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(4-methoxyfenyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(2-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-3-[(3-chlorfenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(4-hydroxyfenyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)—7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-8-(hydroxymethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-8-(hydroxymethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-8-(fenoxymethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-cyklohexyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

Dihydrochlorid N-(cyklohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-naftalenylkarbonyl)-N-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboxamidu

Dihydrochlorid (R)-4-acetyl-7-{2-[(dimethylamino)methyl]-fenyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-4-acetyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(1-oxobutyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-methyl-1-oxopropyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(trifluor-methyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(3-kyanfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methyl-1H-2-imidazolyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-4-[(3-bromfenyl)sulfonyl]-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-N-{5-[(7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-4-diazepinyl)sulfonyl]-4-methyl-2-thiazolyl}acetamidu

Trihydrochlorid 4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(2-fenyl-1,2-dioxoethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-4-[2-(trifluormethoxy)benzoyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)-methyl]-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenacetyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 4-(2-benzothiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-1H-1,4-benzazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-4-(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(3-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-5H-1,4-benzodiazepin-5-on

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenoxymethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(hydroxymethyl)-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

7-Brom-3-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid 2-methylpropylesteru kyseliny [7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

2-Methylpropylester kyseliny [4-acetyl-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Dihydrochlorid [4-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]cyklohexankarboxamidu

2-Methylpropylester kyseliny [7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]karbamové

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamid

7-Brom-4-[(dimethylamino)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin

Trifluoracetat (R)-7-brom-4-(1,2-dioxopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

19.07.99

Trifluoracetat (R)-7-brom-4-(cyklopropylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Hydrochlorid N,N-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboxamidu

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4-(1-fenyl-1H-5-tetrazolyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-pyrazinylkarbonyl)-4H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid methylesteru kyseliny (R)-[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzo-4-diazepinyl]-4-oxobutanové

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-morfolinylkarbonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(2-thienyl-sulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-4-(propylsulfonyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(2-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-fenylmethyl-7-(2-pyrimidinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(trifluormethyl)-sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-4-(trifluoracetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-7-(4-pyridinyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-7-(4-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(2,2,2-trifluorethyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-[(5-brom-2-thienyl)sulfonyl]-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-methoxyfenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-[(7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzo-3-diazepinyl)methyl]benzamidu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-N,N-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Tetrahydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-2-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-[(2-4-morfolinylethyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(2-4-morfolinylethyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-chlor-4-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-[(4-methyl-4-pyridinylethyl)-sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-[(4-methyl-4-pyridinylethyl)-sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid isopropylesteru kyseliny (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxylové

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-{[2-(1H-1-imidazolyl)ethyl]sulfonyl}-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-imidazolylacetyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-(2-fenylethyl)-3H-1,4-benzodiazepin-3-on

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(4-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-2-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(3-pyridinylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N,N-dimethyl-3-(3-pyridinylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidu

Hydrochlorid 4-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-3-fenylmethyl-1H-thien(2,3-e)-1,4-diazepinu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(4-kyanfenyl-methyl)-5-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karbonitrilu

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(4-kyanfenyl-methyl)-4-imidazolylmethyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karbonitrilu

Hydrochlorid (R)-4-benzoyl-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(propyl-sulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-(methyl-sulfonyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

Hydrochlorid 1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-(1-naftalenyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin4-karboxamidu

Hydrochlorid (S)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-(2,3-dimethylbenzoyl)-1H-1,4-benzo-8-diazepinyl]-cyklohexankarboxamidu

Trifluoracetat (R)-7-kyan-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-N-methyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboxamidu (2:1)

Trifluoracetat 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat (R)-7-kyan-4-(2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (1:1)

Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-nitrofenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[4-(4-methyl-1-piperazinyl)fenyl]-sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[4-(4-dimethylamino)fenyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]-sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-7-kyan-4-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(3-pyridinylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-4-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

09.07.99

Dihydrochlorid (R)-4-{[3-(dimethylamino)propyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-4-{[3-(dimethylamino)propyl]sulfonyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-4-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(4-morfolinylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)-methyl]-4-[(4-morfolinyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-[(4-aminofenyl)sulfonyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolyl-methyl)-4-[(4-pyridylthio)acetyl]-7-fenyl-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid N-(4-chlorfenyl)-N'-kyan-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamidu

Dihydrochlorid 4-acetyl-7-brom-1,2,3,4,5,1',3'-hexahydro-1-1-(1H-4-imidazolylmethyl)spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-(2H)indenu]

Trifluoracetat 7-brom-4-[3-(dimethylamino)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu (1:1)

Hydrochlorid (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilu

Hydrochlorid (1,5:1) trifluoracetat (0,75:1) 2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-methyl-1H-5-imidazolyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)-7-fenyl-3-(3-pyridinylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 4-[4-(fluorfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-methyl-1H-5-imidazolylmethyl)-4-{[2-(1-morfolinyl)ethyl]sulfonyl}-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(4-bromfenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(4-thiazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-3-(4-thiazolylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-3-(4-bromfenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Dihydrochlorid (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-methyl-5-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydro-7-brom-4-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-2-fenylmethyl-1-(fenylmethyloxy-karbonyl)chinoxalinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(kyanfenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(N-methyl-N-fenylmethyl)-aminosulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[N-(tetrahydroisochinolinyl)-sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(2-thienylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trifluoracetat ethylesteru kyseliny cis-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-bis(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboxylové (2:1)

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(N-piperidinyl)sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-methyl-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Trihydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-methyl-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid N-(kyan)-N'-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-7-fenyl-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamidu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-nitrofenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-(butylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-trifluormethylfenyl)-sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-trifluormethoxyfenyl)-sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-methoxykarbonylfenyl)-sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

Hydrochlorid (R)-7-kyan-4-[(2-methylsulfonylfenyl)-sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepinu

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(4-methylsulfonyl)-fenyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(4-trifluormethyl)-fenyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3-methoxypropyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3,4-dimethoxyfenyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(4-fluorfenyl)methyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-N-[(N-cyklopropylmethyl-N-propyl)amino-sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-{[N,N-(dibutylamino)]sulfonyl}-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Chlor—4-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-pyrido(3,4-e)-1,4-diazepin

1,2,3,4-Tetrahydro-7-brom-4-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-2-fenylmethyl-1-(methylsulfonyl)chinoxalin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(4-imidazolyl)methylsulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(2-thienyl)methyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[(2-thienyl)methyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(3-methylthiopropyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(3-methylthioxo)propyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(3-methylsulfonyl)propyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(cyklopentylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(4-fenylmethyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(5-(N-benzoyl)aminomethyl)thienyl]-sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(1-(3-chlor-5-methyl-2-pyridinyl))-pyrrolyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(4-karboxyfenyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[(3-methyl-1,2,4-oxa-5-diazolyl)fenyl]-sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(2,5-dimethoxyfenyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-[(N-tetrahydrochinolinyl)sulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-{N,N-bis[1-(2-methylpropyl)amino]sulfonyl}-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-4-[(N-methyl-N-fenyl)aminosulfonyl]-1-[(1H-4-imidazolyl)methyl]-3-(fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-[2-(2,6-dimethylfenyl)ethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[1-(N-ftalimidoethyl)-5-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-{[2-(N,N-dimethylamino)-ethyl]-5-imidazolylmethyl}-3-(fenylmethyl)-4-(methyl-sulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(2-aminoethyl)-5-imidazolylmethyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Brom-4-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-thieno(2,3-e)-1,4-diazepin

(R)-4-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-1H-8-oxopyrimidin(4,5-e)-1,4-diazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-{[4-(2-methoxyethoxy)fenyl]methyl}-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-{[4-((dimethylamino)ethoxy)fenyl]methyl}-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylsulfonyl)-3-(fenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

09.07.99

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylethyl]-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl])sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

09.07.99

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(R)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl])sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(R)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl])sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

09.07.99

7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(S)-[(S)-1-fenylcyklopropyl]-4-[(2-thienyl])sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(5-(2-pyridinyl))thienyl]sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-{[2-(5-(1,2-3-isoxazolyl))thienyl]-sulfonyl}-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-2-imidazolyl)-propyl]-3-(fenylmethyl)-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-[2-(1H-2-imidazolyl)-ethylsulfonyl]-3-(fenylmethyl)-4-[(2-thienyl)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-[(1-oxoethyl)amino]-1H-1,4-benzodiazepin

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(methansulfonylamino)-1H-1,4-benzodiazepin a

(R)-7-Kyan-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-4-imidazolylmethyl)-3-(fenylmethyl)-4-(fenylsulfonylamino)-1H-1,4-benzodiazepin.

8. Způsob inhibování farnesyl protein transferázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává savci jako subjektu účinné množství sloučeniny podle nároku 1 pro inhibování farnesyl protein transferázy.

9. Způsob inhibování prenylových transferáz, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává savci jako subjektu účinné množství sloučeniny podle nároku 1 pro inhibování prenylových transferáz.

10. Způsob inhibování tumorů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pro inhibování tumoru podává savci jako subjektu účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

11. Způsob léčení chorob spojených s cestami transdukce signálu působících pomocí RAS, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pro léčení uvedených chorob podává savci jako subjektu účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

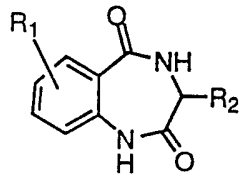
12. Způsob léčení chorob spojených s proteiny, které jsou posttranslačně modifikovány enzymem farnesyl protein transferázou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pro léčení uvedených chorob podává savci jako subjektu účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

13. Způsob léčení chorob spojených s proteiny, které jsou posttranslačně modifikovány enzymy geranylgeranyl protein transferázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

09.07.99

se pro léčení uvedených chorob podává savci účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

14. Sloučenina obecného vzorce

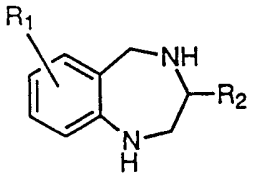


ve které

R_1 je vybrán ze skupiny obsahující Cl, Br, fenyl, pyridyl nebo kyanskupinu a

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující substituovanou aralkylovou skupinu nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu.

15. Sloučenina obecného vzorce

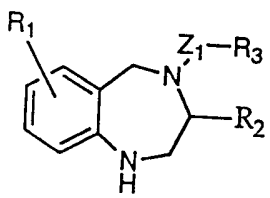


ve které

R_1 je vybrán ze skupiny obsahující Cl, Br, fenyl, pyridyl nebo kyanskupinu a

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující substituovanou aralkylovou skupinu nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu.

16. Sloučenina obecného vzorce



ve které

R_1 je vybrán ze skupiny obsahující Cl, Br, fenyl, pyridyl nebo kyanskupinu,

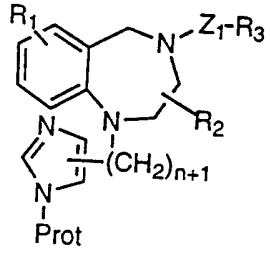
R_2 je vybrán ze skupiny obsahující substituovanou aralkylovou skupinu nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu,

R_3 je vybrán ze skupiny obsahující substituovanou alkylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z_1 je vybrán ze skupiny obsahující CO, SO_2, CO_2, $CONHR_5$, SO_3, SO_2NR_5, $C(NCN)NR_5$,

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, nižší alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo substituovanou arylovou skupinu.

17. Sloučenina obecného vzorce



ve které

R_1 je vybrán ze skupiny obsahující Cl, Br, fenyl, pyridyl nebo kyanskupinu a

R_2 vybrán ze skupiny obsahující substituovanou aralkylovou skupinu nebo substituovanou heterocykloalkylovou skupinu,

R_3 je vybrán ze skupiny obsahující substituovanou alkylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z_1 je vybrán ze skupiny obsahující CO, SO_2, CO_2, $CONHR_5$, SO_3, SO_2NR_5, $C(NCN)NR_5$,

Prot je trifenylmethyl nebo Boc,

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, nižší alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo substituovanou arylovou skupinu.

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika