

(19)



(10)

LT 4552 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4552**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 403/06**
A61K 31/55

(21) Paraiškos numeris: **98-120**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 08 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 06 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1999 10 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/02920**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 02 24**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 08 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **012265, 1996 02 26, US**
022805, 1996 07 25, US

(72) Išradėjas:

Charles Z. Ding, US
John T. Hunt, US
Soong-Hoon Kim, US
Toomis Mitt, US
Rajeev Bhide, US
Katerina Leftheris, US

(73) Patent savininkas:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farnezilproteintransferazės inhibitoriai

(57) Referatas:

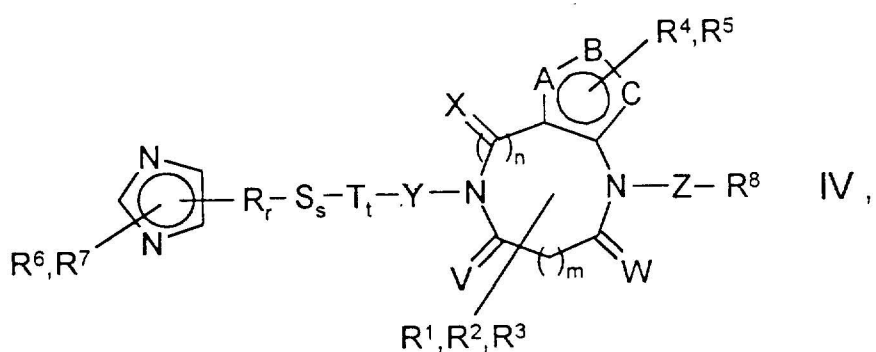
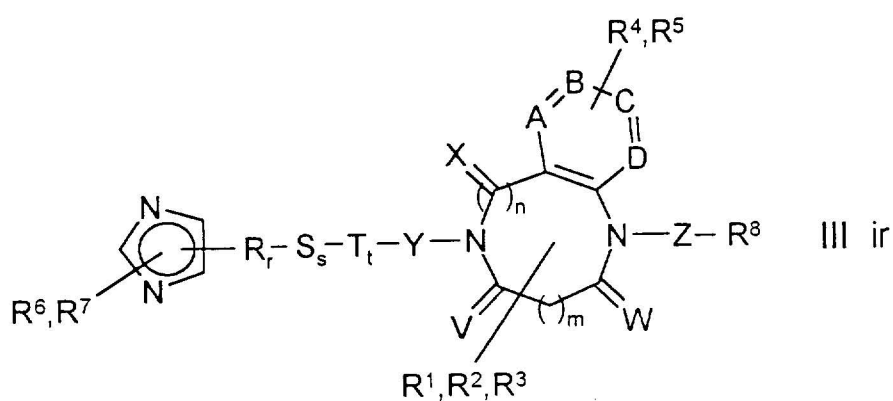
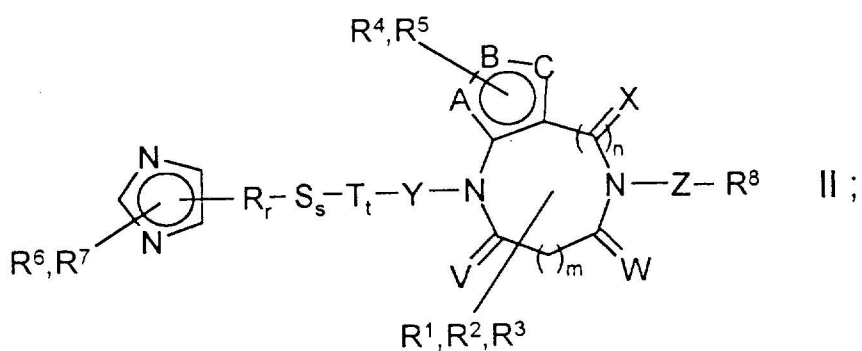
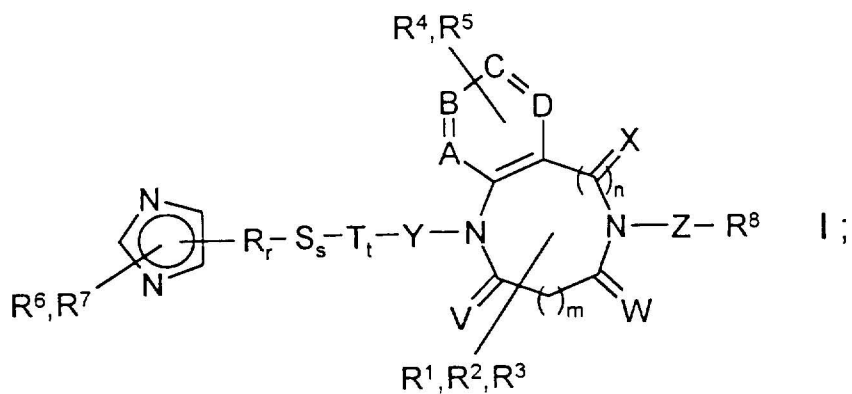
Šis išradimas yra susijęs su junginiais, kurie inhibuoja farnezilproteintransferazę ir ras baltymo farnezilinimą, o tai padaro juos tinkamus naudoti kaip priešvėžinius agentus. Šie junginiai taip pat tinka naudoti ir nevėžinių susirgimų, susijusių su signalo perdavimu keliais, kurie vyksta per ras, ir susirgimų, susijusių su kitokiais negu ras baltymais, kuriuos po transliacijos taip pat modifikuoja fermentas farnezilproteintransferazė, gydymui. Junginiai taip pat gali veikti kaip kitų preniltransferazių inhibitoriai ir todėl jie gali būti veiksmingi gydant ligas, susijusias su kitomis baltymų prenil-modifikacijomis.

Šis išradimas yra susijęs su junginiais, kurie inhibuoja farnezilproteintransferazę ir ras baltymo farnezilinimą, ir todėl jie yra naudingi kaip priešvėžiniai agentai. Šie junginiai taip pat yra naudingi ir nevėžinių susirgimų, susijusių su signalo perdavimo būdais, kurie veikia per ras, ir būdais, susijusiais su kitokiais nei ras baltymais, kuriuos po transliacijos taip pat modifikuoja fermentas farnezilproteintransferazė, gydymui. Šie junginiai taip pat gali veikti kaip kitų preniltransferazių inhibitoriai, ir todėl jie gali būti veiksmingi gydant ligas, susijusias su kitomis baltymų prenil-modifikacijomis.

Žinduolių ras geno šeima apima tris genus: H-ras, K-ras ir N-ras. Ras baltymai yra rišančių ir hidrolizuojančių GTP baltymų šeima, kuri reguliuoja ląstelių augimą ir diferenciaciją. Normalių ras baltymų per didelio kiekio gaminimasis arba mutacijos, kurios inhibuoja jų GTPazės aktyvumą, gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių dalijimąsi.

Transformuojantis ras aktyvumas priklauso nuo baltymo lokalizacijos plazmos membranos atžvilgiu. Šis membraninis susirišimas vyksta per eilę citozolinių ras baltymų potransliacinių modifikacijų. Pirmoji ir būtina stadija šioje vyksmų sekoje yra šių baltymų farnezilinimas. Reakciją katalizuoja fermentas farnezilproteintransferazė (FPT), o farnezilpirofosfatas (FPP) šioje reakcijoje yra farnezilo grupės donorius. Ras C-gale yra sekos dalis, vadinama "Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa" boksas (CAAX boksas), kuriame Cys yra cisteinas, Aaa yra alifatinė aminorūgštis, o Xaa yra serinas arba metioninas. Farnezilinimas vyksta CAAX bokso cisteino liekanoje (cys-186), prisijungiant prenilo grupei prie baltymo per tioeterinę jungtį.

Pagal šį išradimą junginiai, kurių formulės I, II, III ir IV:



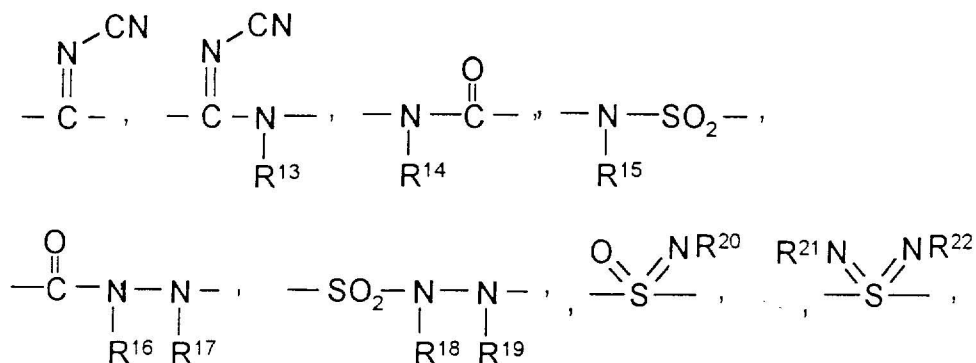
jų enantiomerai, diastereomerai ir farmaciškai tinkamos druskos. jų provaistai ir solvatai inhibuoja farnezilproteintransferazę, kuri yra fermentas, dalyvaujantis ras onkogeno ekspresijoje. I-IV formulėse ir išradimo aprašyme, aukščiau duoti simboliai reiškia:

m, n, r, s ir t yra 0 arba 1;

p yra 0, 1 arba 2;

V, W ir X yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš deguonies, vandenilio, R^1 , R^2 arba R^3 ;

Z ir Y yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CHR^9 , SO_2 , SO_3 , CO , CO_2 , O , NR^{10} , SO_2NR^{11} , $CONR^{12}$,



arba Z gali nebūti;

R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} ir R^{38} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo arba arilo su pakaitais;

R^4 , R^5 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, nitrogrupės, cianogrupės ir $U-R^{23}$;

U yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš sieros, deguonies, 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} ir PO_3R^{35} arba U nėra;

R^1 , R^2 ir R^3 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, alkoksikarbonilo, alkilo su pakaitais, alkenilo, alkenilo su pakaitais, alkinilo, alkinilo su pakaitais, aralkilo, cikloalkilo, arilo, arilo su pakaitais, heterociklo, heterociklo su pakaitais, cianogrupės, karboksigrupės, karbamilo (pvz., $CONH_2$) arba karbamilo su pakaitais, pasirinkto iš $CONH$ -alkilas, $CONH$ -arilas, $CONH$ -aralkilas, arba turinčio du pakaitus prie azoto atomo, pasirinktus iš alkilo, arilo arba aralkilo;

R^8 ir R^{23} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, alkilo su pakaitais, alkenilo, alkenilo su pakaitais, alkinilo, alkinilo su pakaitais, aralkilo, cikloalkilo, arilo, arilo su pakaitais, heterociklo, heterociklo su pakaitais;

bet kurie du iš R^1 , R^2 ir R^3 gali būti sujungti tarpusavyje, susidarant cikloalkilo grupei;

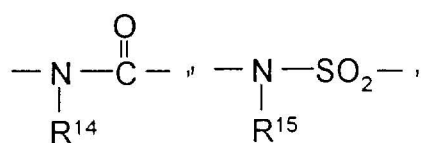
R, S ir T yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CH_2 , CO ir $CH(CH_2)_pQ$, kurioje Q yra $NR^{36}R^{37}$, OR^{38} arba CN; ir

A, B, C ir D yra anglis, deguonis, siera arba azotas;

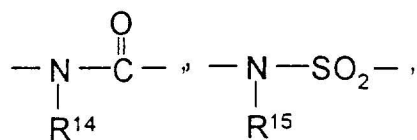
su sąlyga, kad

1) kai m yra nulis, V ir W abu negali būti deguonis, arba

2) W ir X kartu gali būti deguonis tik tada, jei Z nėra, arba Z yra O, NR^{10} , CHR^9 ,



I, II ir V formulėse, o X kartu gali būti deguonis



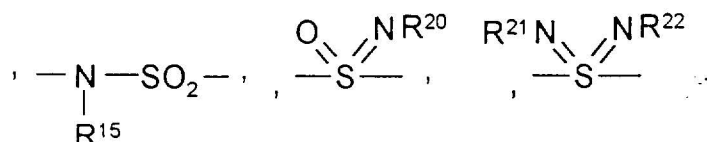
tik tada, jei Y yra O, NR^{10} , CHR^9 ,

III ir IV

formulėse, arba

3) R^{23} gali būti vandenilis, išskyrus atvejį, kai U yra SO, SO_2 , $NR^{25}CO_2$ arba $NR^{28}SO_2$, arba

4) R^8 gali būti vandenilis, išskyrus atvejį, kai Z yra SO_2 , CO_2 arba



Žemiau duota įvairių terminų, panaudotų šio išradimo aprašyme, apibrėžimai. Šie apibrėžimai taikomi terminams, naudojamiems visame išradimo aprašyme, išskyrus ribotus specifinius atvejus, tiek imant atskirai, tiek ir kaip didesnės grupės dalį.

Terminas "alkilas" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės nepakeistas angliavandenilių grupes, turinčias 1-20 anglies atomų, geriau 1-7 anglies atomus. Išsireiškimas "žemesnysis alkilas" reiškia nepakeistas alkilo grupes, turinčias 1-4 anglies atomus.

Terminas "pakeistas alkilas" reiškia alkilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, 1-4 pakaitai, tokie kaip halogenas, trifluormetilas,

trifluormetoksigrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkoksigrupė, heterociklooksigrupė, oksogrupė, alkanoilas, ariloksigrupė, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, arilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dipakeisti aminai, kuriuose 2 aminopakaitai yra pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo; alkanoilaminogrupė, aroilaminogrupė, aralkanoilaminogrupė, pakeisto alkanoilaminogrupė, pakeisto arilaminogrupė, pakeisto aralkanoilaminogrupė, merkaptogrupė, alkiltiogrupė, ariltiogrupė, aralkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, alkiltiono grupė, ariltiono grupė, aralkiltiono grupė, alkilsulfonilas, arilsulfonilas, aralkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, pvz., SO_2NH_2 , pakeista sulfonamidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karbamilas, pvz., CONH_2 , pakeistas karbamilas, pvz. CONH -alkilas, CONH -arilas, CONH -aralkilas, arba turintis du pakaitus prie azoto atomo, pasirinktus iš alkilo, arilo arba aralkilo; alkoksikarbonilas, arilas, pakeistas arilas, guanidinogrupė ir heterociklai, tokie kaip indolilas, imidazolilas, furilas, tienilas, tiazolilas, pirolidilas, piridilas, pirimidilas ir pan. Kaip minėta aukščiau, jeigu pakaitas dar turi pakaitus, tai jie yra halogenas, alkilas, alkoksigrupė, arilas arba aralkilas.

Terminas "halogenas" arba "Hal" reiškia fluora, chlorą, bromą ir jodą.

Terminas "arilas" reiškia monociklinių arba biciklinių aromatinių angliavandenilių grupes, turinčias 6-12 anglies atomų žiede, tokias kaip fenilo, naftilo, bifenilo ir difenilo grupės, ir visose jose gali būti pakaitų.

Terminas "aralkilas" reiškia arilo grupę, prijungtą tiesiogiai per alkilo grupę, tokią kaip benzilas.

Terminas "pakeistas arilas" reiškia arilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, 1-4 pakaitai, tokie kaip alkilas, pakeistas alkilas, halogenas, trifluormetoksigrupė, trifluormetilas, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkiloksigrupė, heterociklooksigrupė, alkanoilas, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dialkilaminogrupė, alkanoilaminogrupė, merkaptogrupė, alkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, ureidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karboksialkilas,

karbamilas, alkoksikarbonilas, alkiltionogrupė, ariltionogrupė, alkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, ariloksigrupė ir pan. Pakaituose taip pat gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, hidroksilas, alkilas, alkoksigrupė, arilas, pakeistas alkilas arba aralkilas.

Terminas "alkenilas" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės angliavandenilių grupes, turinčias 2-20 anglies atomų, geriau 2-15 anglies atomų, ir visų geriausia - 2-8 anglies atomus, turinčias 1-4 dvigubas jungtis.

Terminas "pakeistas alkenilas" reiškia alkenilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, 1-2 pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, alkoksigrupė, alkanoilas, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, alkanoilaminogrupė, merkaptogrupė, alkiltiogrupė, alkiltionogrupė, alkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karbamilas, pakeistas karbamilas, guanidinogrupė ir hetetociklinė grupė, pvz., indolilas, imidazolilas, furilas, tienilas, tiazolilas, pirolidilas, piridilas, pirimidilas ir pan.

Terminas "alkinilas" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės angliavandenilių grupes, turinčias 2-20 anglies atomų, geriau 2-15 anglies atomų, ir visų geriausia - 2-8 anglies atomus, turinčias 1-4 trigubas jungtis.

Terminas "pakeistas alkinilas" reiškia alkinilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, pakaitas, toks kaip halogenas, hidroksilas, alkoksigrupė, alkanoilas, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, alkanoilaminogrupė, merkaptogrupė, alkiltiogrupė, alkiltionogrupė, alkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karbamilas, pakeistas karbamilas, guanidinogrupė ir hetetociklinė grupė, pvz., imidazolilas, furilas, tienilas, tiazolilas, pirolidilas, piridilas, pirimidilas ir pan.

Terminas "cikloalkilas" reiškia sočių ciklinių angliavandenilių žiedų sistemas, geriausia turinčias 1-3 žiedus ir 3-7 anglies atomus viename žiede, kurios gali būti kondensuotos su nesočiu C_3-C_7 karbocikliniu žiedu, kuriose gali būti pakaitų. Tokių grupių pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas, ciklodecilas, ciklododecilas ir adamantilas. Pakaitų pavyzdžiais yra viena arba daugiau

alklio grupių, kurios aprašytos aukščiau, arba viena arba daugiau aukščiau aprašytų grupių, kaip pakaitų alkilo grupėje.

Terminai "heterociklas", "heterociklinis" ir "heterociklo-" reiškia pilnai sočią arba nesočią, aromatinę arba nearomatinę ciklinę grupę, pavyzdžiui, kuri yra 4-7-narė monociklinė, 7-11-narė biciklinė arba 10-15-narė triciklinė žiedų sistema, kurioje yra bent vienas heteroatomas bent vieną anglies atomą turinčiame žiede, ir joje gali būti pakaitų. Kiekviename heteroatomą turinčios heterociklinės grupės žiede gali būti 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, pasirinkti iš azoto atomų, deguonies atomų ir sieros atomų, ir, esant reikalui, azoto bei sieros heteroatomai gali būti oksidinti, o azoto heteroatomai gali būti kvaternizuoti. Heterociklinė grupė gali būti prijungta prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo.

Monociklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra pirolidinilas, pirolilas, indolilas, pirazolilas, oksetanilas, pirazolinilas, imidazolilas, imidazolinilas, imidazolidinilas, oksazolilas, oksazolidinilas, izoksazolinilas, izoksazolilas, tiazolilas, tiadiazolilas, tiazolidinilas, izotiazolilas, izotiazolidinilas, furilas, tetrahidrofurilas, tienilas, oksadiazolilas, piperidinilas, piperazinilas, 2-oksopiperazinilas, 2-oksopiperidinilas, 2-oksopirolidinilas, 2-oksazepinilas, azepinilas, 4-piperidonilas, piridilas, N-oksopiridilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, tetrahidrotiopiranilas, tetrahidropiranilas, morfolinilas, tiamorfolinilas, tiamorfolinilsulfoksidas, tetrahidrotiopiranilsulfonas, tiamorfolinilsulfonas, 1,3-dioksolanas ir tetrahidro-1,1-dioksotienilas, dioksanilas, izotiazolidinilas, tietanilas, tiiranilas, triazinilas ir triazolilas ir pan.

Biciklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra benztiazolilas, benzoksazolilas, benzotienilas, chinuklidinilas, chinolinilas, chinolinil-N-oksidas, tetrahidroizochinolinilas, izochinolinilas, benzimidazolilas, benzopiranilas, indolizinilas, benzofurilas, chromonilas, kumarinilas, cinolinilas, chinoksalinilas, indazolilas, pirolopiridilas, furopiridinilas (toks kaip furo[2,3-c]piridinilas, furo[3,1-b]piridinilas arba furo[2,3-b]piridinilas), dihidroizoindolilas, dihidrochinazolinilas (toks kaip 3,4-dihidro-4-oksochinazolinilas), benzizotiazolilas, benzizoksazolilas, benzodiazinilas,

benzofurazanilas, benzotipiranilas, benzotriazolilas, benzpirazolilas, dihidrobenzofurilas, dihidrobenzotienilas, dihidrobenzotipiranilas, dihidrobenzotipiranilsulfonas, dihidrobenzopiranilas, indolinilas, izochromanilas, izoindolinilas, naftiridinilas, ftalazinilas, piperonilas, purinilas, piridopiridilas, chinazolinilas, tetrahydrochinolinilas, tienofurilas, tienopiridilas, tienotienilas ir pan.

Pakaitų pavyzdžiais yra viena arba daugiau alkilo grupių, kurios aprašytos aukščiau, arba viena arba daugiau aukščiau aprašytų grupių, kaip pakaitų alkilo grupėje.

Taip pat įeina mažesnieji heterociklai, tokie kaip epoksidai ir aziridiniai.

Terminas "heteroatomai" apima deguonį, sūrį ir azotą.

"ABC" žiedas ir "ABCD" kondensuotas žiedas su diazepino žiedu gali būti monociklinis arba biciklinis, pvz. naftilo arba chinolilo prigimties.

I-IV formulių junginiai gali sudaryti druskas, kurias taip pat apima šis išradimas. Pirmenybė teikiama farmaciškai tinkamoms (t.y. netoksiškoms, fiziologiškai priimtinioms) druskoms, nors taip pat naudingos yra ir kitos druskos, pvz. išskiriant arba gryninant šio išradimo junginius.

I-IV formulių junginiai gali sudaryti druskas su šarminiais metalais, tokiais kaip natris, kalis ir litis, su žemės šarminiais metalais, tokiais kaip kalcis ir magnis, su organinėmis bazėmis, tokiomis kaip dicikloheksilaminas, tributilaminas, piridinas, ir aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir pan. Tokias druskas galima gauti, pavyzdžiui, pakeičiant I-IV junginiuose karboksirūgšties protonus (jeigu yra karboksirūgštis) norimu jonu terpėje, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, o po to nugarinant vandenį. Kitas druskas galima gauti šios srities specialistams žinomais būdais.

I-IV formulių junginiai gali sudaryti druskas su įvairiomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Tokios druskos apima druskas, sudarytas su vandenilio chloridu, hidroksimetansulfonrūgštimi, vandenilio bromidu, metansulfonrūgštimi, sulfato rūgštimi, acto rūgštimi, trifluoracto rūgštimi, maleino rūgštimi, benzensulfonrūgštimi, toluensulfonrūgštimi ir įvairiomis kitomis (pvz., nitratus, fosfatus, boratus, tartratus, citratus, sukcinatus,

benzoatus, askorbatus, salicilatus ir pan.). Tokias druskas galima gauti, veikiant I-IV junginius ekvivalentiniu kiekiu rūgšties terpėje, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, o po to nugalinant vandenį.

Be to, gali būti gauti cviterjonai ("vidinės druskos").

I-IV formulių junginiai taip pat gali turėti provaisto formas. Bet koks junginys, kuris *in vivo* gali pavirsti bioaktyviu agentu (t.y. I-IV formulių junginiu) yra provaistas, kurį taip pat apima šis išradimas.

Pavyzdžiui, I-IV formulių junginiuose gali būti karboksirūgšties esterio grupė. Karboksirūgšties esteris gali būti patogiai gaunamas, esterinant bet kokią karboksirūgšties funkcinę grupę, esančią aprašytoje žiedinėje struktūroje(se).

Įvairios provaistų formos yra gerai žinomos specialistams. Tokių provaistinių darinių pavyzdžius galima rasti:

- a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ir *Methods in Enzymology*, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al., (Academic Press, 1985);
- b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); ir
- e) N. Kakeya, et al., *Chem. Phar. Bull.*, 32, 692 (1984).

Be to, turi būti suprantama, kad I-IV formulių junginių solvatai (pvz. hidratai) taip pat įeina į šį išradimą. Solvatų pagaminimo metodai yra žinomi specialistams.

Pageidautinos grupės

Šio išradimo junginiuose pirmenybė yra teikiama tokioms grupėms:

I, II, III ir IV formulių junginiai, kuriuose m yra nulis.

Dar tinkamesni yra I, II, III ir IV formulių junginiai, kuriuose m yra nulis, o n yra vienetas.

Labiausiai tinkami yra I formulės junginiai, kuriuose m, r, s ir t yra nulis, n yra vienetas, o "ABCD" yra karbociklinis žiedas, pvz. benzo-žiedas.

Naudingumas ir panaudojimas

I-IV formulių junginiai yra S-farnezilproteintransferazės inhibitoriai. Todėl jie tinka įvairių vėžio formų gydymui, įskaitant (bet neapsiribojant) tokias:

- karcinomą, įskaitant šlapimo pūslės, krūties, storosios žarnos, inkstų, kepenų, plaučių (įskaitant mažųjų ląstelių plaučių vėžį), kiaušidžių, prostatos, sėklidžių, kasos, stemplės, skrandžio, tulžies pūslės, kaklo, skydliaukės ir odos (įskaitant žvyninių suragėjusių ląstelių) karcinomą;
- limfoidinės prigimties hematopoetinius auglius, įskaitant leukemiją, ūmią limfocitinę leukemiją, ūmią limfoblastinę leukemiją, B-ląstelių limfomą, T-ląstelių limfomą, Hodkino limfomą, ne Hodkino limfomą, gauruotųjų ląstelių limfomą ir Burketo limfomą;
- mielininės prigimties hematopoetinius auglius, įskaitant ūmią ir chronišką mielogenines leukemijas, mielodisplastinį sindromą ir promielocitinę leukemiją;
- centrinės ir periferinės nervų sistemos auglius, įskaitant astrocitomą, neuroblastomą, gliomą ir švanomas;
- mezenchiminės kilmės auglius, įskaitant fibrosarkomą, rabdomiosarkomą ir osteosarkomą;
- kitus auglius, įskaitant melanomą, pigmentinę ksenodermiją, keratoaktantomą, seminomą, skydliaukės folikulinių vėžį ir teratokarcinomą.

I-IV formulių junginiai ypatingai tinka gydymui auglių, kuriuose randasi didelis kiekis ras, tokių kaip storosios žarnos, plaučių ir kasos augliai, ir auglių, kuriuose į auglio išsilaikymą, auglio augimą arba auglio vystymąsi įnašą duoda preniltransferazė. Vartojant kompoziciją, kurioje yra vienas (arba kombinacija) šio išradimo junginių, sumažinamas auglio vystymasis, sumažinama auglio masė arba sukeliamas auglio regresija.

I-IV formulių junginiai taip pat gali inhibuoti auglio angiogenezę, ir taip paveikti auglio augimą. Tokios I-IV formulių junginių priešangiogenezinės

savybės taip pat gali būti naudingos gydant tam tikras aklumo formas, susijusias su tinklainės vaskuliarizacija.

I-IV formulių junginiai taip pat gali būti tinkami nevėžinių susirgimų, kurie gali būti susiję su signalo perdavimo keliais per ras, pvz., neurofibromatozės, aterosklerozės, plaučių fibrozės, artrito, psoriazės, glomerulonefrito, restenozės po angioplastikos arba kraujagyslių chirurgijos, hipertrofinio rando susidarymo, policistinės inkstų ligos ir endotoksinio šoko, gydymui. I-IV formulių junginiai taip pat gali būti naudingi kaip priešgrybeliniai agentai.

I-IV formulių junginiai gali sukelti arba inhibuoti apoptozę - fiziologinį ląstelių žuvimo procesą, kuris turi kritinę reikšmę normaliam vystymuisi ir homeostazei. Apoptozinių kelių pokyčiai duoda įnašą į įvairių žmogaus ligų patogenezę. I-IV formulių junginiai, kaip apoptozės modulatoriai, bus naudingi gydant įvairias žmonių ligas, susijusias su apoptozės nukrypimais, įskaitant vėžį (konkrečiau, bet tuo neapsiribojant, folikulinės limfomas, karcinomas su p53 mutacijomis, priklausančius nuo hormonų krūtis, prostatos ir kiaušidžių auglius, ir priešvėžinius pažeidimus, tokius kaip paprastąją adenominę polipozę), virusines infekcijas (įskaitant, bet neapsiribojant, herpeso virusą, raupų virusą, Epštieno-Baro virusą, Sindbis'o virusą ir adenovirusą), autoimunines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, sisteminę raudonąją vilkligę, imuninį glomerulonefritą, reumatinį artritą, psoriazę, uždegimines žarnyno ligas ir autoimuninį cukrinį diabetą), neurodegeneracinius sutrikimus (įskaitant, bet neapsiribojant, Alchaimerio ligą, su AIDS susijusią demenciją, Parkinsono ligą, amiotrofinę lateralinę sklerozę, pigmentinį retinitą, nugaros raumenų atrofiją ir susijusį su smegenėlėmis išsigimimą), AIDS, mielodisplastinius sindromus, hipoplazinę anemiją, susijusius su išeminiais pažeidimais miokardo infarktus, insultą ir reperfuzinį pažeidimą, aritmiją, aterosklerozę, sukeltas toksinų arba alkoholio kepenų ligas, hematologines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, chronišką anemiją ir hipoplazinę anemiją), kaulų-raumenų sistemos degeneracines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, osteoporozę ir artritą), aspirinui jautrų rinosinusitą, cistinę fibrozę, išsėtinę sklerozę, inkstų ligas, ir vėžinį skausmą.

I-IV formulių junginiai taip pat gali būti tinkami gydant ligas, susijusias su farneziltransferazės substratais, kitokiais nei ras (pvz., branduolio laminais, transducinu, rodopsinkinaze, cGMP fosfodiesteraze, TC21, fosforilkinaze, Rap2, RhoB, RhoE, PRL1), kuriuos taip pat po transliacijos modifikuoja fermentas farnezilproteintransferazė.

I-IV formulių junginiai taip pat gali veikti kaip kitų preniltransferazių (pvz., geranilgeraniltransferazės I ir II) inhibitoriai, ir todėl jie gali būti efektyvūs gydant ligas, susijusias su kitomis baltymų (pvz. rap, rab, rac ir rho genų produktų ir pan.) prenil-modifikacijomis (pvz., geranilgeranilinimas). Pavyzdžiui, jie gali rasti pritaikymą kaip vaistai prieš hepatito delta viruso (HDV) infekcijas, kuris seka iš neseniai gautų duomenų, kad produktyviai virusinei infekcijai yra reikalingas HDV delta antigeno didžiosios izoformos geranilgeranilinimas [J. S. Glen, et al., *Science*, 256, 1331 (1992)].

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudingi kombinacijoje su gerai žinomais priešvėžiniais ir citotoksineis agentais ir gydymo būdais, įskaitant radioterapiją. Jeigu vaisto forma yra dozuota, tokiose kombinacijose šio išradimo junginiai naudojami žemiau nurodytomis dozėmis, o kitas farmaciškai aktyvus agentas naudojamas jo įprastų dozių intervale. I-IV formulių junginiai gali būti naudojami pakaitomis su žinomais priešvėžiniais arba citotoksineis agentais ir kitais gydymo būdais, įskaitant radioterapiją, jeigu kombinacijos vaisto forma yra nepakankamai veikli.

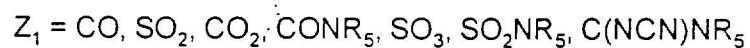
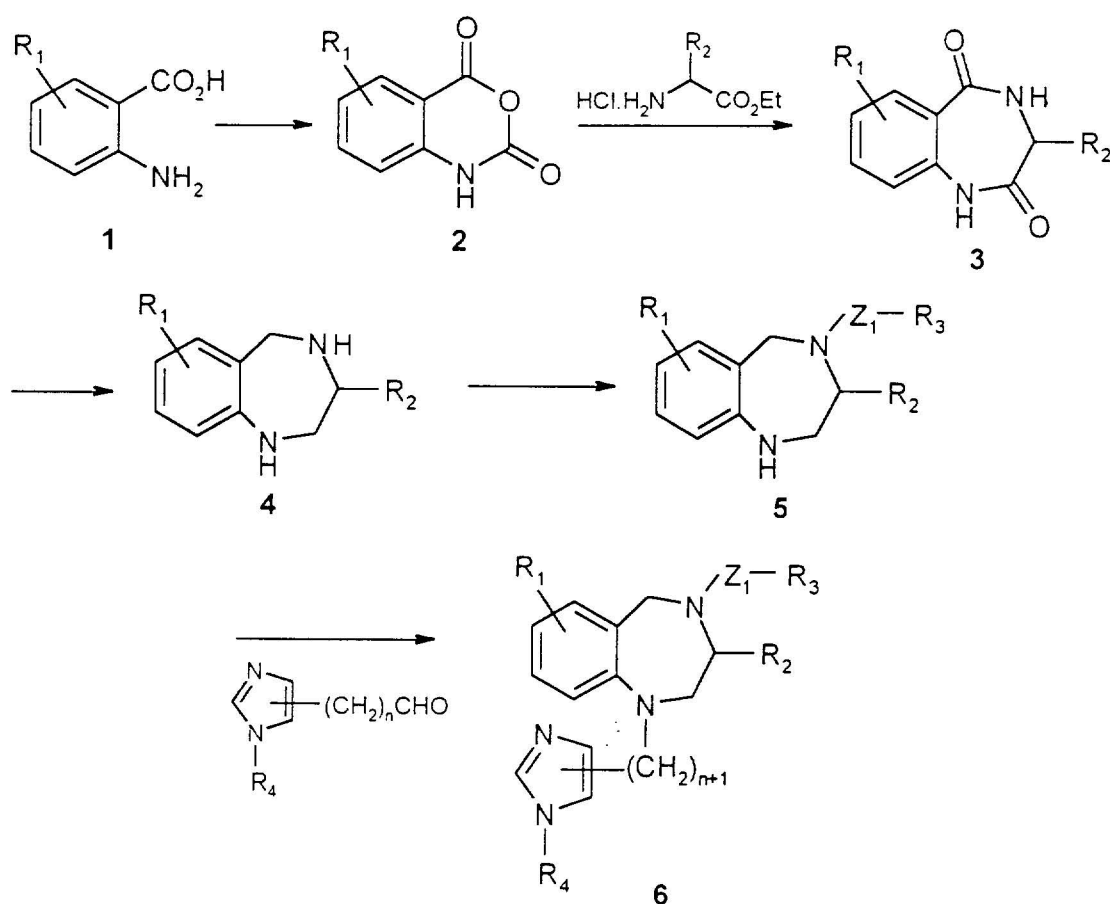
Tyrimai su farneziltransferaze buvo atlikti pagal V. Manne et al., *Drug Development Research*, 34, 121-137 (1995). 1-431 pavyzdžiuose aprašyti junginiai inhibavo farneziltransferazę, ir jų IC_{50} reikšmės yra 0,1 nM - 100 μ M ribose.

Šio išradimo junginių vaistų formos gali būti gaminamos su farmaciniu tirpikliu arba skiedikliu ir skiriamos peroraliniam, intraveniniam, intraperitoniniam, poodiniam, intraabdominaliniam, intraraumeniniam, rektaliniam, vaginaliniam arba vietiniam vartojimui.. Peroralinio vartojimo formose gali būti panaudojamos vaisto lėto išsiskyrimo receptūros, tokios kaip bioskaldomi polimerai arba provaistai. Farmacinės kompozicijos gali būti paverčiamos vaisto formomis klasikiniu būdu, naudojant kietus arba

skystus tirpiklius, skiediklius ir priedus, tinkančius norimam vartojimo būdai. Peroraliniu būdu junginiai gali būti vartojami tablečių, kapsulių, granulių, miltelių ir pan. vaisto formoje. Šie junginiai gali būti skiriami 0,05-200 mg/kg/per dieną dozėmis, geriau mažesnėmis nei 100 mg/kg/per dieną dozėmis, kaip vienkartinė dozė arba kaip į 2-4 dalis padalinta dozė.

Gavimo būdas

1 schema



1 stadija

Pirmoji stadija atliekama, veikiant antranilo rūgštį fosgeno, tokio kaip fosgenas arba trifosgenas, ekvivalentu vandens ir organinio tirpiklio mišinyje nuo kambario temperatūros iki 50 °C.

2 stadija

Produktas veikiamas aminorūgšties hidrochloridu arba aminorūgšties esterio hidrochloridu piridine aukštesnėje temperatūroje, pageidautina virinant su grįžtamu šaldytuvu. 1 schemos 2 stadija gali būti atliekama per dvi stadijas: izatoinės rūgšties anhidridas kondensuojamas su aminorūgštimi organiniame tirpiklyje, tokiame kaip piridinas, nuo 0 °C iki virimo temperatūros, ir gaura antraniloilaminorūgštis ciklinama standartinėse amidinio ryšio susidarymo sąlygose, pvz., panaudojant HOBt/karbodiimidą organiniame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, nuo 0 °C iki kambario temperatūros. Kai kurių 1 schemos junginių 1, kuriuose R_1 = halogenas, prekyboje nėra. Tokius 1 schemos junginius 3, 4 arba 5, kuriuose R_1 = halogenas, galima pagaminti iš 1 schemos junginių 3, 4 arba 5, kuriuose R_1 = vandenilis, juos halogeninant, pavyzdžiui, veikiant bromu organiniame tirpiklyje, tokiame kaip acto rūgštis, nuo 0 °C iki kambario temperatūros. Junginys 3, kuriame R_1 yra arilas arba heteroarilas, gali būti pagaminamas iš junginio 3, kuriame R_1 yra bromas, jodas arba trifluormetansulfoniloksigrupė, panaudojant paladžio katalizuojamą kopuliavimą su arilo arba heteroarilo metaloido dariniu, tokiu kaip fenilboro rūgštimi, vandens ir organinio tirpiklio mišinyje, pvz. THF/DMF/vanduo, esant bazei, pvz., natrio karbonatui, nuo kambario temperatūros iki 90 °C. (Kitu atveju, 1 schemos junginys, kuriame R_1 = arilas arba heteroarilas, yra taip pat pagaminamas iš 5 schemos junginio 2, kuriame R_1 yra bromas, jodas arba trifluormetansulfoniloksigrupė, veikiant arilmetaloido dariniu, tokiu kaip fenilboro rūgštimi arba tributilstanilpiridinu, deoksigenintame organiniame tirpiklyje (pvz. THF) arba vandens ir organinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip NaHCO_3 /toluenas, esant paladžio katalizatoriui, tokiam kaip tetrakis(trifenilfosfin)paladis, nuo kambario temperatūros iki 100 °C. Deblokavus gaunamas norimas junginys). Kitu atveju, toks Suzuki arba Stille kopuliavimas gali būti atliekamas su 1 schemos junginiu 1, arba 1 schemos junginiu 4, arba 1 schemos junginiu 5, kuriuose neacilintas benzodiazepino azotas gali būti blokuojamas, pvz. trifluoracetilo grupe, o po to deblokuojamas. Junginys 3, kuriame R_1 yra alkoksigrupė, yra pagaminamas alkilinant atitinkamą hidroksijunginį

standartinėmis sąlygomis. Junginys 3, kuriame R_1 yra alkilaminoalkilarilas, yra pagaminamas iš junginio 3, kuriame R_1 yra arilaldehidas, redukciniu amininimo būdu standartinėmis sąlygomis.

3 stadija

Po to junginys 3 yra veikiamas redukuojančiu agentu, tokiu kaip ličio aliuminio hidridas arba boranas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. Jeigu R_1 arba R_2 yra funkcinės grupės, pvz. CO_2R , kurias redukuoja, pvz. ličio aliuminio hidridas iki, pvz. CH_2OH , tokios grupės bus redukuojamos 3 stadijoje. Junginys 4 arba 6, kuriuose R_1 yra CN, gali būti pagaminamas iš junginio 4 arba 6, kuriuose $R_1 = \text{halogenas}$, mainų reakcijoje su CuCN inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip NMP, aukštesnėje temperatūroje. Junginys 4, kuriame R_1 yra CO_2H , gali būti pagaminamas iš junginio 4, kuriame $R_1 = \text{CN}$, hidrolizės būdu, pvz. šildant su vandeniniu natrio hidroksidu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip etanolis, 100° temperatūroje; po to, produktas, kuriame $R_1 = \text{CONR}_5\text{R}_6$, gali būti pagaminamas standartinėmis amidinio ryšio gavimo sąlygomis.

4 stadija

Po to produktas acilinamas arba sulfonilinamas standartinėmis sąlygomis nuo -78°C iki kambario temperatūros (pvz. veikiant rūgšties halogenanhidridu R_3COX , kur X yra Cl arba Br, inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. acetonitrile, arba vandens ir organinio tirpiklio mišinyje, pvz. NaOH/dichlorethane; veikiant O-fenilesteriu inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. acetonitrile; veikiant karboksirūgštimi, esant kopuliavimo agentui, pvz. DCC arba EDC, inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip DMF; veikiant halogenformiatu, tokiu kaip etil-, izopropil- arba 4-nitrofenil-chlorformiatas, inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, nuo 0°C iki kambario temperatūros, jeigu reikia, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas, susidarant karbamatams, ir kai kurie iš jų, pvz. 4-nitrofenilkarbamatas, veikiami aminu, pvz. N,N,N'-trimetiletilendiaminu,

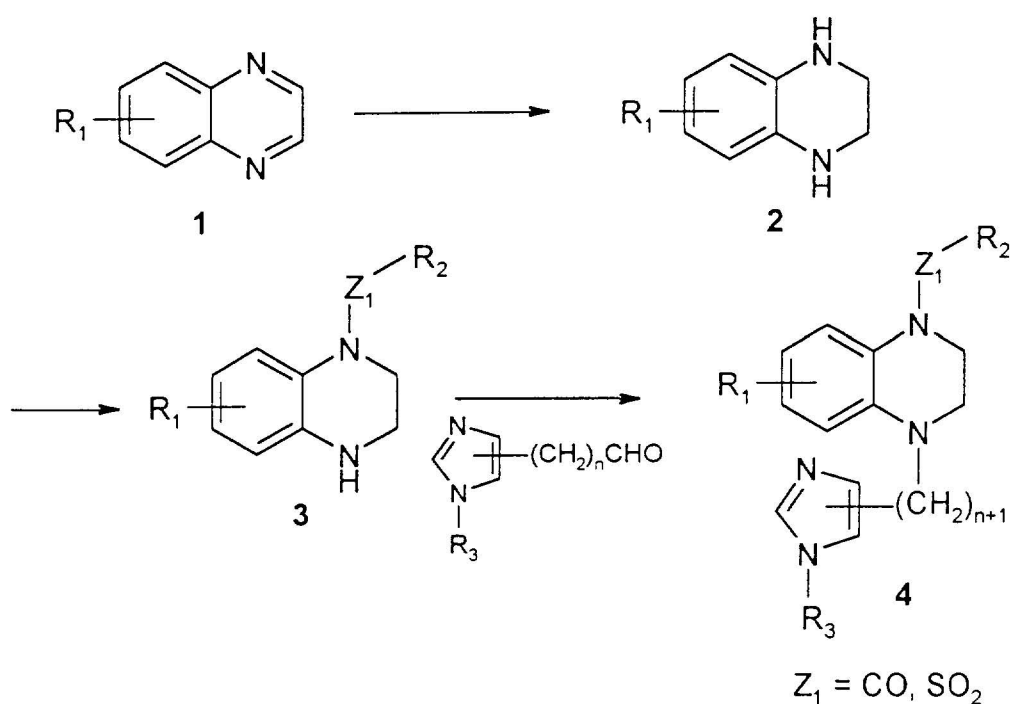
nuo kambario temperatūros iki 110 °C, susidarant karbamidams; veikiant karboksirūgšties anhidridu arba sulfonilanhidridu, tokiu kaip gintaro rūgšties anhidridas arba trifluormetansulfonilanhidridas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip etilacetatas, dichlormetanas arba piridinas, nuo 0 °C iki kambario temperatūros, jeigu reikia, esant bazei, tokiai kaip diizopropilaminas; veikiant izocianatu inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip THF; veikiant karbamilchloridu R_5R_6NCOX , kur X yra Cl arba Br, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip acetonitrilas, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas/dimetilaminopiridinas; veikiant sulfonrūgšties halogenanhidridu R_3SO_2X , kur X yra Cl arba Br, vandens ir organinio tirpiklio mišinyje, pvz. NaOH/CH₂Cl₂; veikiant halogensulfonatu $ROSO_2Cl$, kur X yra Cl arba Br, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip CH₂Cl₂; veikiant sulfamoilchloridu $R_5R_6NSO_2X$, kur X yra Cl arba Br, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip acetonitrilas, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas/dimetilaminopiridinas; veikiant N-cianotiokarbamidu $NH(CN)C(S)NR_5R_6$, esant kopuliavimo reagentui, tokiam kaip karbodiimidas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, maždaug kambario temperatūroje; veikiant cianokarbonimidatu, tokiu kaip difenilcianokarbonimidatas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas, nuo kambario temperatūros iki 80 °C, o po to veikiant aminu, tokiu kaip metilaminas, maždaug kambario temperatūroje). Junginys 5, kuriame R₁ yra halogenas, pvz. bromas, gali būti pagaminamas iš junginio 5, kuriame R₁ = H, veikiant halogeninimo agentu, pvz. tetrabutilamonio perbromidu, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip chloroformas, maždaug kambario temperatūroje. Jeigu R₁ arba R₂ yra CH₂OH, acilinimą galima atlikti taip, kad būtų gaunamas diamido esteris; šis esteris gali būti suskaldytas, pvz. natrio metoksidu metanolyje, ir gautas alkoholis suoksidintas iki rūgšties, pvz. Jones'o reagentu; po to gali būti suskaldytas N1 amidas, pvz. KOH vandeniniame metanolyje, virinant su grįžtamu šaldytuvu, o rūgštis gali būti kopuliuojama su aminais standartinėmis peptidų kopuliavimo sąlygomis, susidarant 1 schemos junginiui 5, kuriame R₁ arba R₂ yra karboksamidas. Jeigu R₁ arba R₂ yra CH₂O-Prot, apsauginė grupė gali būti pašalinama, pvz. Boc - veikiant rūgštimi, tokia kaip TFA, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip

dichlormetanas, susidarant junginiui 5 arba 6, kuriuose R_1 arba R_2 yra CH_2OH . Junginys 5, kuriame R_1 arba R_2 yra ariloksialkilas, yra pagaminamas iš junginio 5, kuriame R_1 arba R_2 yra CH_2OH , paverčiant alkoholio grupę į atskylančią grupę, tokią kaip triflatas, pvz. veikiant triflo rūgšties anhidridu dichlormetane $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir pakeičiant aralkoksido druska, pvz. dichlormetane nuo $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki kambario temperatūros. Junginys 5, kuriame R_1 arba R_2 yra CH_2NH_2 , yra pagaminamas iš junginio 5, kuriame R_1 arba R_2 yra CH_2OH , paverčiant alkoholio grupę į atskylančią grupę, tokią kaip triflatas, pvz. veikiant triflo rūgšties anhidridu dichlormetane $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, ir atliekant pakeitimo reakciją su amoniaku, pvz. dichlormetane nuo $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki kambario temperatūros. Šis aminas po to gali būti kopuliuojamas su karboksirūgštimis standartinėmis amidinio ryšio sudarymo sąlygomis. Jeigu junginys 5 yra sulfinilintas beta-halogenalkilsulfonilhalogenidu, šį halogenidą galima atskelti baze, tokią kaip diizopropiletilaminas, ir po to prie gauto nesotaus sulfonamido galima prijungti nukleofilus, tokius kaip dimetilaminas arba natrio imidazolatas, reakciją atliekant organiniame tirpiklyje, tokiame kaip THF arba dichlormetanas, nuo kambario temperatūros iki virimo temperatūros. Jeigu junginys 5 yra acilintas arba sulfonilintas acilinimo arba sulfonilinimo agentu, kuriame yra atskylanti grupė, pvz. chloridas arba bromidas, tokia atskylanti grupė gali būti pakeičiama nukleofilais, pvz. aminais, tokiais kaip dimetilaminas arba N-metilpiperazinas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip THF arba DMF, jeigu reikia, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas, nuo $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

5 stadija

Po to gali būti atliekamas įvairių produktų redukcinis alkilinimas, esant rūgščiai, pvz. acto rūgščiai, redukuojančiam agentui, pvz. $NaBH(OAc)_3$, inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. dichloretane, maždaug kambario temperatūroje. Redukcinį alkilinimą taip pat galima atlikti, panaudojant vandenilį ir katalizatorių, tokį kaip Pd ant anglies, tirpiklyje, tokiame kaip etanolis, esant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis, maždaug kambario temperatūroje.

Po to 1 schemos junginys, kuriame R_1 = halogenas, gali būti paverčiamas metalo dariniu ir skaldomas, pvz. vandeniu, susidarant junginiui, kuriame R_1 = H, arba skaldant anglies dioksidu, susidarant junginiui, kuriame R_1 = CO_2H ; ši rūgštis gali būti kopuliuojama su aminais standartinėmis peptidų kopuliacijos sąlygomis, susidarant 1 schemos junginiams, kuriuose R_1 yra karboksamidas. 1 schemos junginys, kuriame R_1 = halogenas, gali būti paverčiamas metalo dariniu ir skaldomas ketonu, tokiu kaip cikloheksanonas, o po to redukuojamas alkoholis, pvz. su trifluoracto rūgštimi ir natrio borhidridu, susidarant junginiui, kuriame R_1 = pvz. cikloheksilas. 1 schemos junginys, kuriame imidazole yra 2-dimetilaminometilo grupė, gali būti pagaminamas standartinėmis Manicho sąlygomis. 1 schemos junginys, kuriame R_1 = OH, gali būti pagaminamas iš 1 schemos junginio, kuriame R_1 = OMe, dealkilinant, pvz. veikiant BBr_3 . 1 schemos junginys, kuriame R_1 = arilOalkilas, gali būti pagaminamas iš 1 schemos junginio, kuriame R_1 = HOalkilas, pagal Mitsunobu reakciją su arilo alkoholiu. 1 schemos junginys, kuriame R_3 = aril- NH_2 arba heteroaril- NH_2 , gali būti pagaminamas iš 1 schemos junginio, kuriame R_3 = aril- NO_2 arba heteroaril- NO_2 , redukuojant (pvz. SnCl_2) standartinėmis sąlygomis. Šis produktas toliau gali būti acilinamas, sulfonilinamas arba redukciskai amininamas standartinėmis sąlygomis.

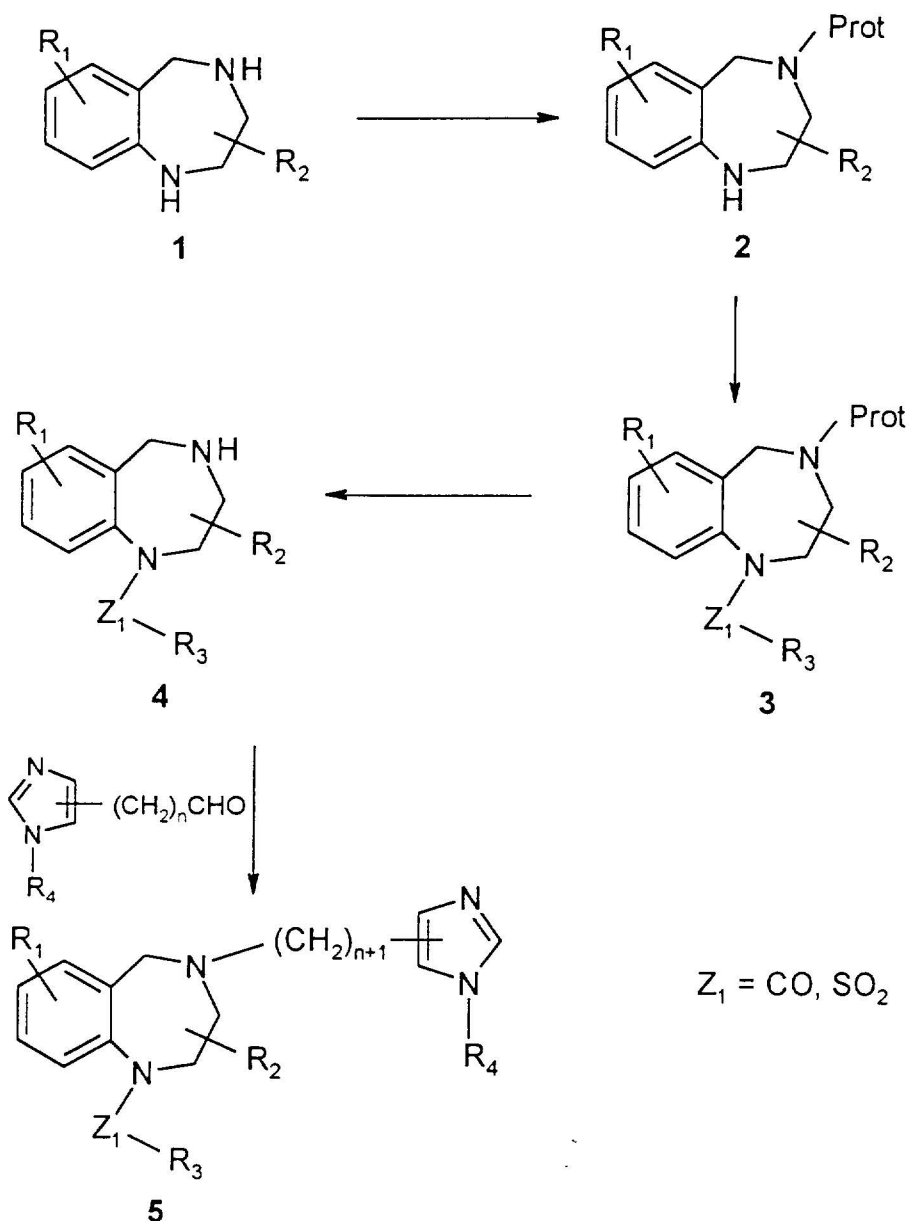


1 stadija

2 schemeje pradinė medžiaga redukuojama hidrinimo būdu, esant platinos oksidui. Reakcija atliekama alkoholyje, pvz. etanolyje, maždaug kambario temperatūroje.

2 ir 3 stadijos

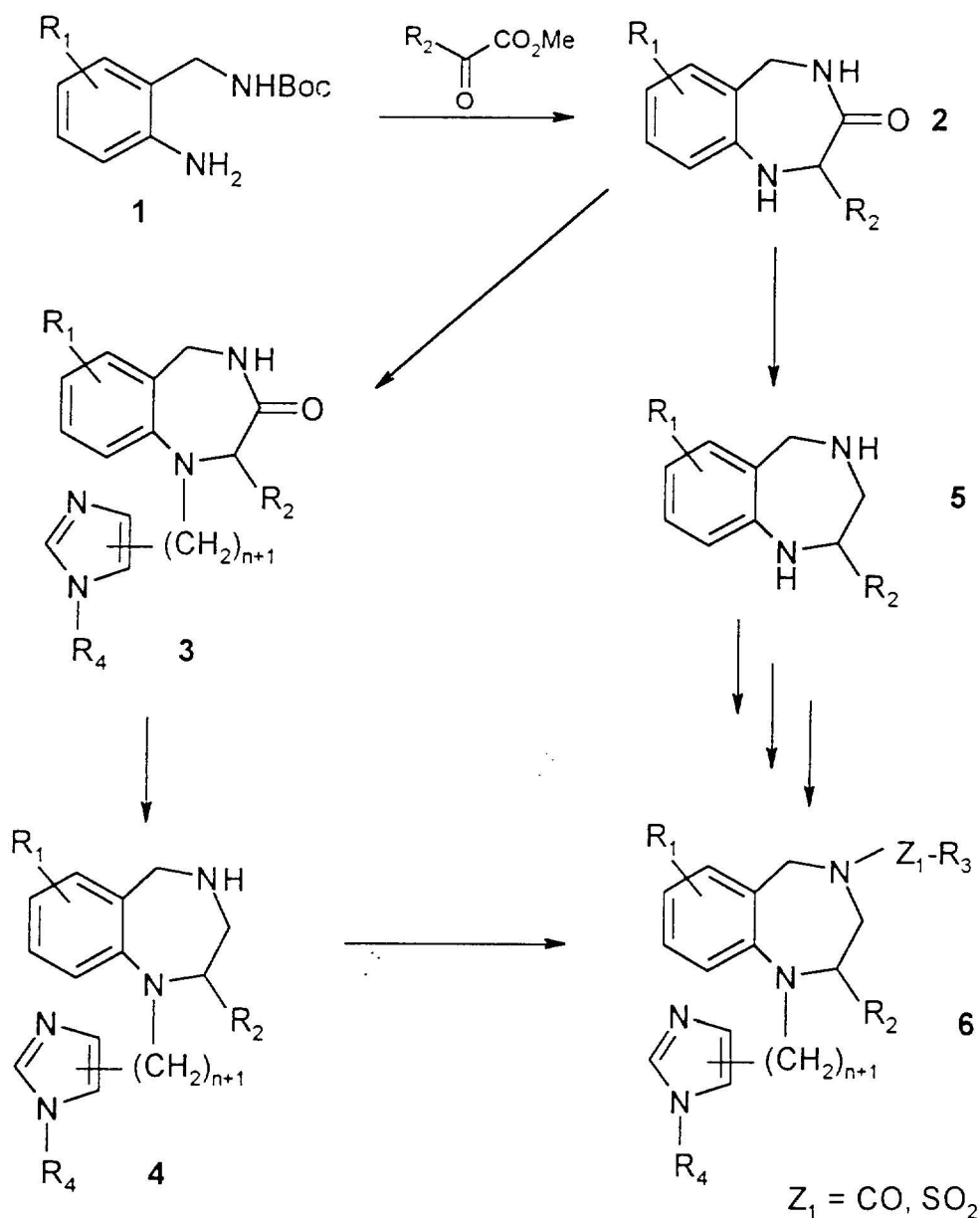
Po to produktas monoacilinamas arba monosulfonilinamas standartinėmis sąlygomis nuo $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki kambario temperatūros (pvz. veikiant rūgšties halogenanhidridu R_2COX , kur X yra Cl arba Br , inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. acetonitrile, arba vandens ir organinio tirpiklio mišinyje, pvz. $NaOH$ /metileno chloride; arba veikiant sulfonilhalogenidu R_3SO_2X , kur X yra Cl arba Br , organiniame tirpiklyje, pvz. CH_2Cl_2 , esant bazei, tokiai kaip trietilaminas). Po to su šiuo produktu atliekama redukcinio alkilavimo reakcija, kaip aprašyta 1 schemos paskutinėje stadijoje.

3 schema

3 scemoje junginys 1 yra blokuojamas tinkama grupe, pavyzdžiui tretbutoksikarbonilo grupe. Ši reakcija vykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. THF, maždaug kambario temperatūroje. Junginys 2, kuriame R_1 yra aminogrupė, gali būti selektyviai acilinamas, pvz. veikiant izobutilchlorformiatu inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas, maždaug kambario temperatūroje. Junginys 2, kuriame R_1 yra R_5CONH , o kitas R_1 yra Br, yra pagaminamas iš junginio, kuriame R_1 yra R_5CONH , brominant, pvz. tetrabutilamonio tribromidu inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip chloroformas,

maždaug kambario temperatūroje. Po to junginys 2 veikiamas junginiu, kurio formulė $R_3\text{COCl}$, esant piridinui, inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichloretnas, nuo 0 °C iki kambario temperatūros. Po to junginys 3 yra deblokuojamas, veikiant, pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichloretnas, maždaug kambario temperatūroje. Po to su junginiu 4 atliekama redukcinių alkilinių reakcija pagal 1 schemeje aprašytas stadijas.

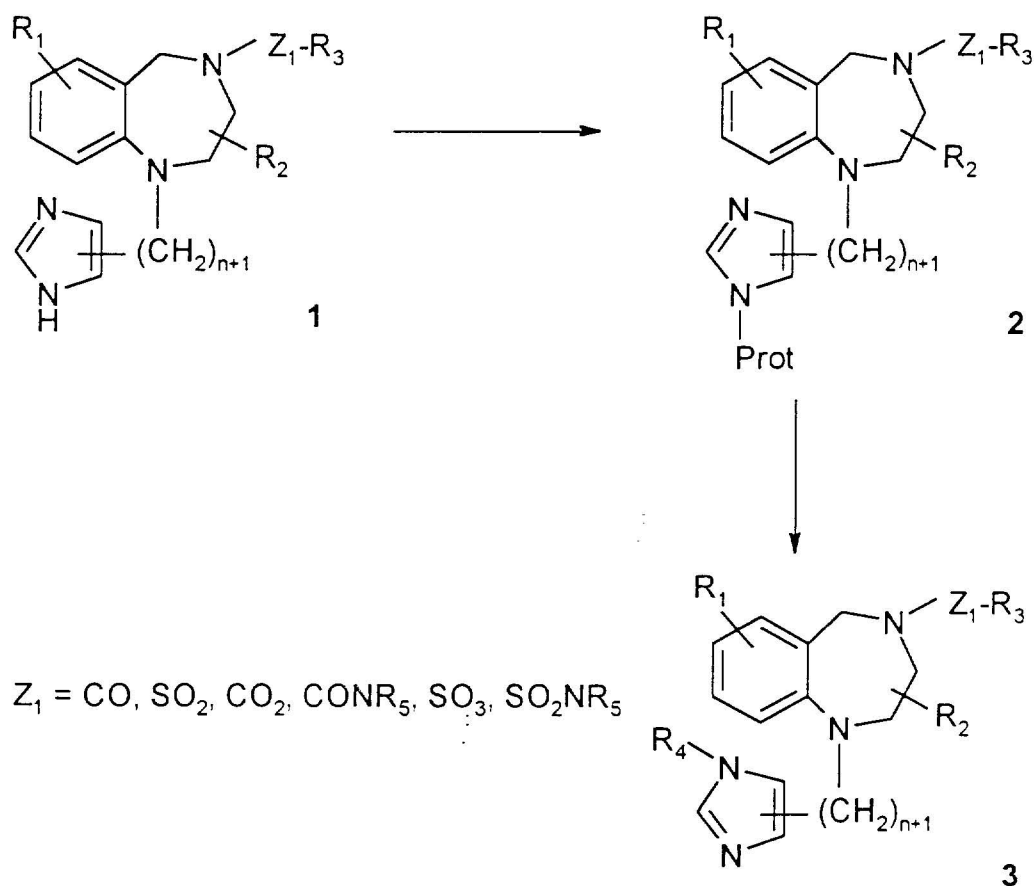
4 schema



4 schemeje junginys 1 yra veikiamas junginiu, kurio formulė $R_2\text{COCO}_2\text{Me}$, esant organinei rūgščiai. pvz. acto rūgščiai, ir redukuojančiam

agentui, tokiam kaip NaCNBH_3 arba $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, inertinaime organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichloretanas, maždaug kambario temperatūroje. Po to tarpinis junginys deblokuojamas, veikiant, pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. CH_2Cl_2 , maždaug kambario temperatūroje ir ciklinamas šildant, pvz. 60°C temperatūroje, ir susidaro junginys 2. Po to su junginiu 2 atliekama redukcinio alkilavimo reakcija, kaip parodyta 1 schemeje, ir gaunamas junginys 3. Junginys 3 gali būti redukuojamas, pvz. ličio aliuminio hidridu, susidarant junginiui 4, kuris gali būti paverčiamas į junginį 6, kaip aprašyta 12 schemeje. Kitu atveju, junginys 2 yra redukuojamas iki junginio 5, kaip parodyta 1 schemeje, o junginys 5 veikiamas taip, kaip parodyta 1 schemeje.

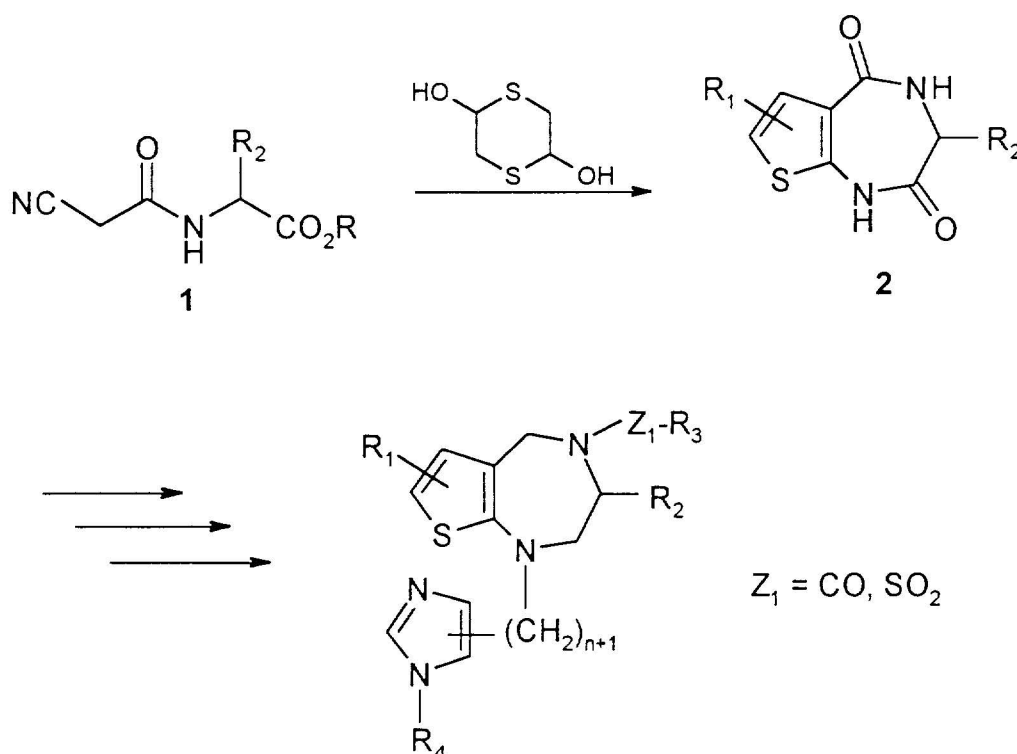
5 schema



5 schemeje junginys 1 yra blokuojamas, veikiant, pavyzdžiui, trifenilmetilchloridu arba Boc anhidridu inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. acetonitrile arba tetrahidrofurane, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. Po to junginys 2 veikiamas junginiu, kurio formulė R_4-L ,

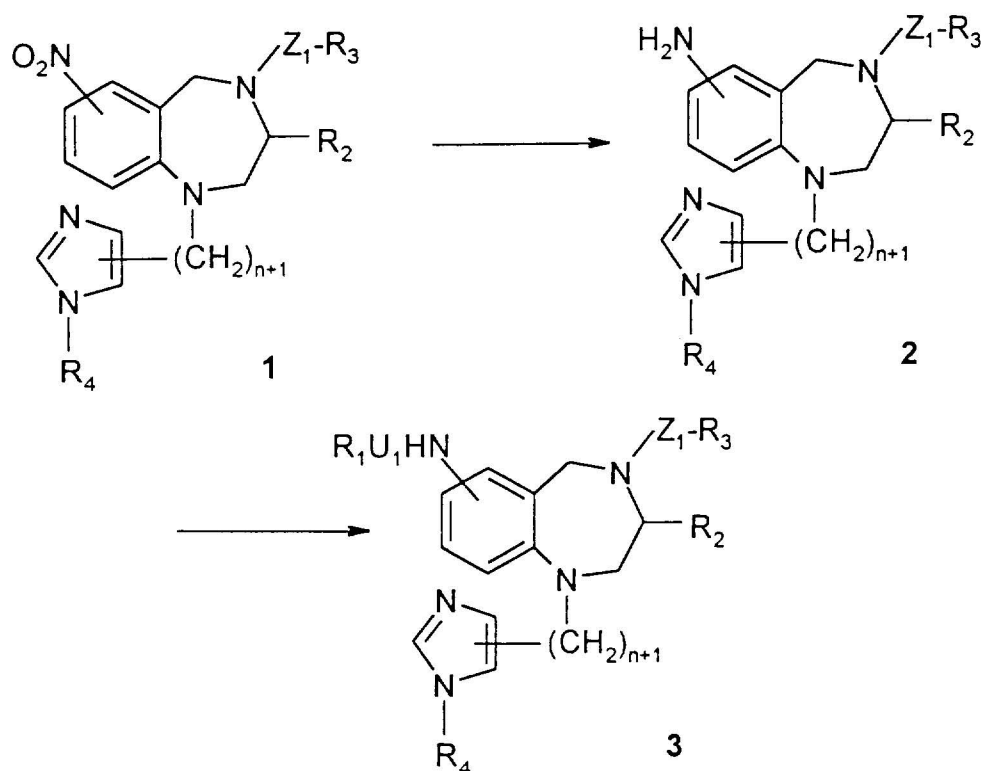
kurioje L yra atskylanti grupė, tokia kaip triflatas, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas, inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, nuo $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki kambario temperatūros. R_4 gali būti blokuojanti grupė, pvz. ftalimido, kurią galima atskelti, pvz. hidrazinu. 5 schemos reakcija su R_4 -L gali būti atliekama su junginiu 1 ir tiesiogiai gaunamas junginys 3 be blokavimo/deblokavimo.

6 schema



6 schemeje cianacetilamino rūgštis veikiama ditiandioliu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip etanolis, esant bazėms, tokioms kaip piperidinas ir trietilaminas, nuo kambario temperatūros iki $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po to tarpinis junginys ciklinamas tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip piridinas, esant katalizatoriui, tokiam kaip piridinio hidrochloridas, aukštesnėje temperatūroje, tokioje kaip $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po to junginys 2 veikiamas taip, kaip aprašyta 1 schemeje.

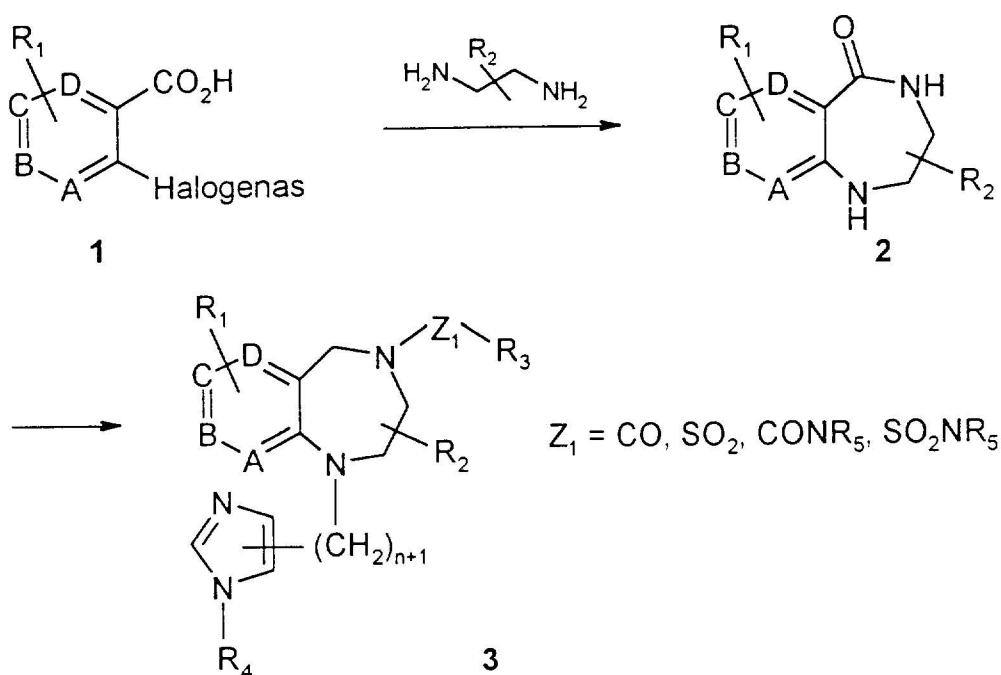
7 schema



$\text{Z}_1 = \text{CO}, \text{SO}_2, \text{CO}_2, \text{CONR}_5, \text{SO}_2\text{NR}_5$ arba nėra
 $\text{U}_1 = \text{CO}, \text{SO}_2, \text{CO}_2, \text{CONR}_5, \text{SO}_2\text{NR}_5$

7 schemos junginys **1** redukuojamas (pvz. Fe , SnCl_2 arba TiCl_3) standartinėmis sąlygomis. Junginys **2** acilinamas arba sulfonilinamas standartinėmis sąlygomis (pvz. veikiant anhidridu ir acilinimo katalizatoriumi, tokiu kaip DMAP, veikiant rūgšties halogenanhidridu, veikiant karboksirūgštimi standartinėmis peptidų kopuliavimo sąlygomis, veikiant alkoksikarbonilchloridu, veikiant izocianatu, veikiant sulfonilhalogenidu arba veikiant sulfamilchloridu) arba atliekama redukcinio alkilavimo reakcija standartinėmis sąlygomis (pvz. veikiant aldehidu ir redukcijos agentu, tokiu kaip NaCNBH_3 arba $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichloretanas arba DMF, esant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis, nuo 0°C iki kambario temperatūros).

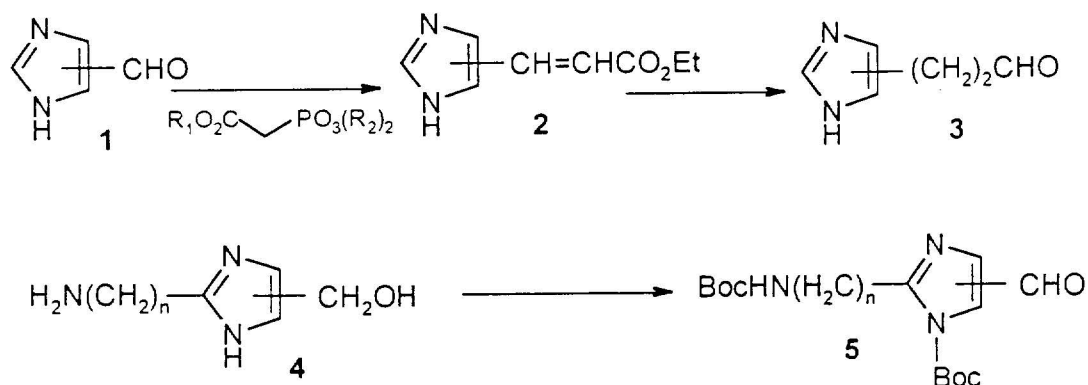
8 schema



8 schemas junginys 1 veikiamas etilendiaminu, produktas 2 redukuojamas, selektyviai acilinamas arba sulfonilinamas, ir atlikus redukcinį alkilinimą, gaunamas junginys 3 taip, kaip parodyta 1 scheme. Kitu atveju, 8 schemas 1 stadija gali būti atlikta per 2 stadijas, kuriose etilendiaminas yra kondensuojamas su halogenintu heterociklu arba naudojant grynas medžiagas, arba organiniame tirpiklyje aukštesnėje temperatūroje, ir gauta aminorūgštis ciklinama standartinėmis amidinio ryšio susidarymo sąlygomis, pvz. naudojant HOBt/karbodiimidą organiniame tirpiklyje, tokia kaip DMF arba piridinas, nuo 0 °C iki kambario temperatūros. Kai kurių 8 schemas junginių 1, kuriuose $\text{R}_1 = \text{halogenas}$, nėra prekyboje. Toks 8 schemas junginys 2, kuriame $\text{R}_1 = \text{halogenas}$, gali būti pagaminami iš 8 schemas junginio 2, kuriame $\text{R}_1 = \text{vandenilis}$, jį halogeninant, pavyzdžiui, veikiant bromu organiniame tirpiklyje, tokia kaip acto rūgštis, nuo 0 °C iki kambario temperatūros. Junginys 2, kuriame $\text{R}_1 = \text{arilas}$ arba heteroarilas, gali būti pagaminamas iš junginio 2, kuriame R_1 yra halogenas arba trifluormetansulfoniloksigrupė, panaudojant standartinius Suzuki arba Stille kopuliavimus, kaip aprašyta 1 schemas 2 stadijoje. Po to produktas

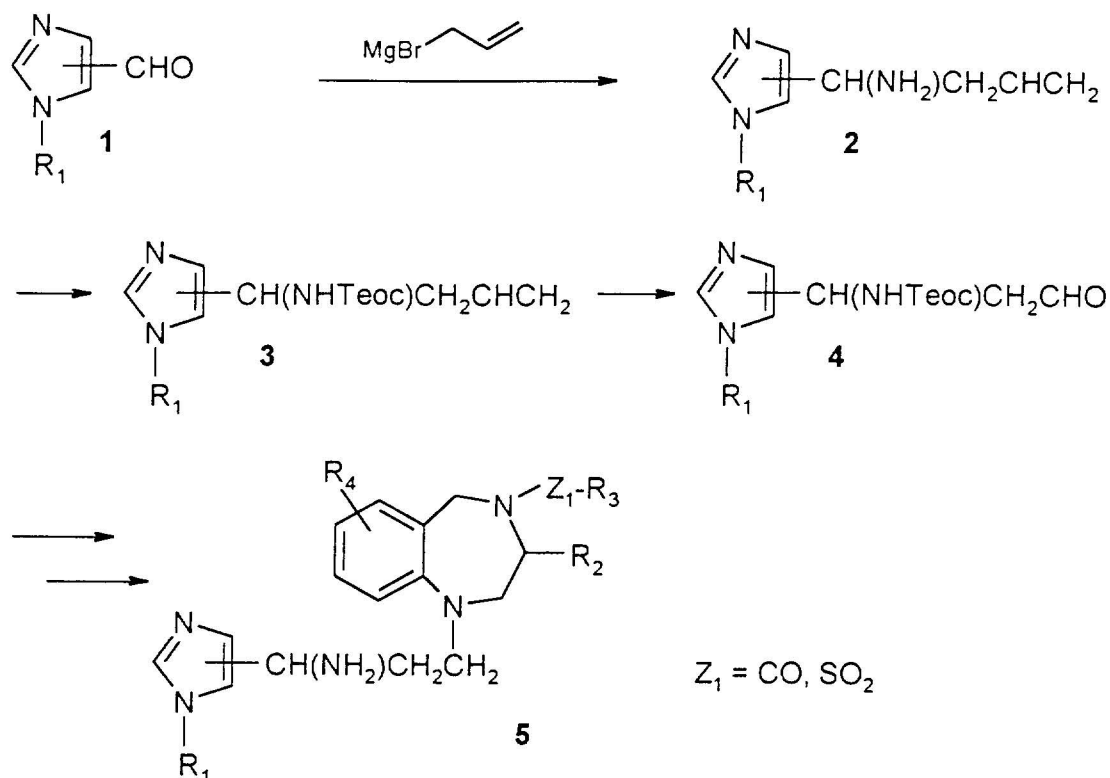
redukuojamas, acilinamas arba sulfonilinamas, ir atliekamas redukcinis alkilinis taip, kaip aprašyta 1 scheme. Su pačiu 8 schemas junginiu 2 gali būti atlikta redukcinio alkilimo reakcija, panaudojant imidazolo grupę turintį aldehydą, kaip parodyta 1 scheme, ir gaunamas norimas junginys.

9 schema (imidazolo aldehydai)



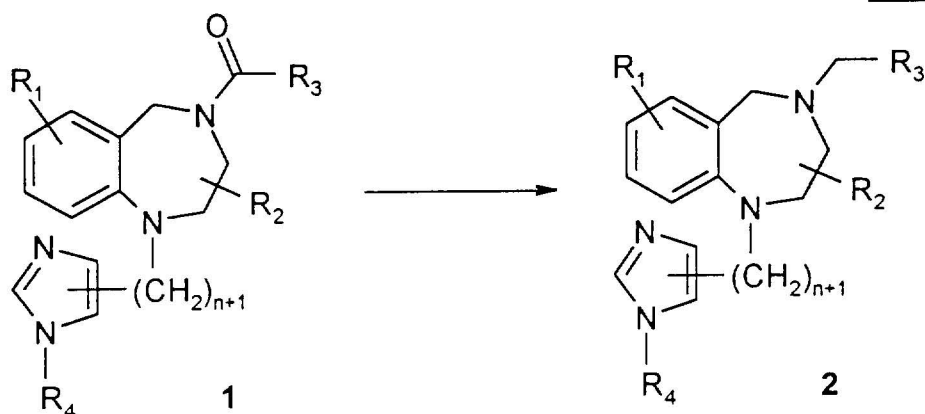
Kai kurie imidazolo aldehydai pagaminami tokiu būdu. Su imidazolo grupę turinčiu aldehydu atliekama Wittig'o reakcija, panaudojant trietilfosfonacetato formulės junginį, esant bazei, tokiai kaip natrio hidridas, inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetoksietanas, nuo maždaug 0 °C iki kambario temperatūros. Produktas hidrinamas alkoholyje, pvz. etanolyje, maždaug kambario temperatūroje ir redukuojamas DIBAL, pavyzdžiui dichloretane, maždaug -78 °C temperatūroje. Kitu atveju, kai kurie aminoalkilo grupę turintys imidazolilalkanoliai, pagaminti žinomais būdais (pvz. Buschauer, et al., *Arch. Pharm.*, **315**, 563 (1982)), blokuojami Boc grupe, kaip parodyta 3 schemos 1 stadijoje, ir oksidinami, pvz. Swern'o sąlygomis.

10 schema



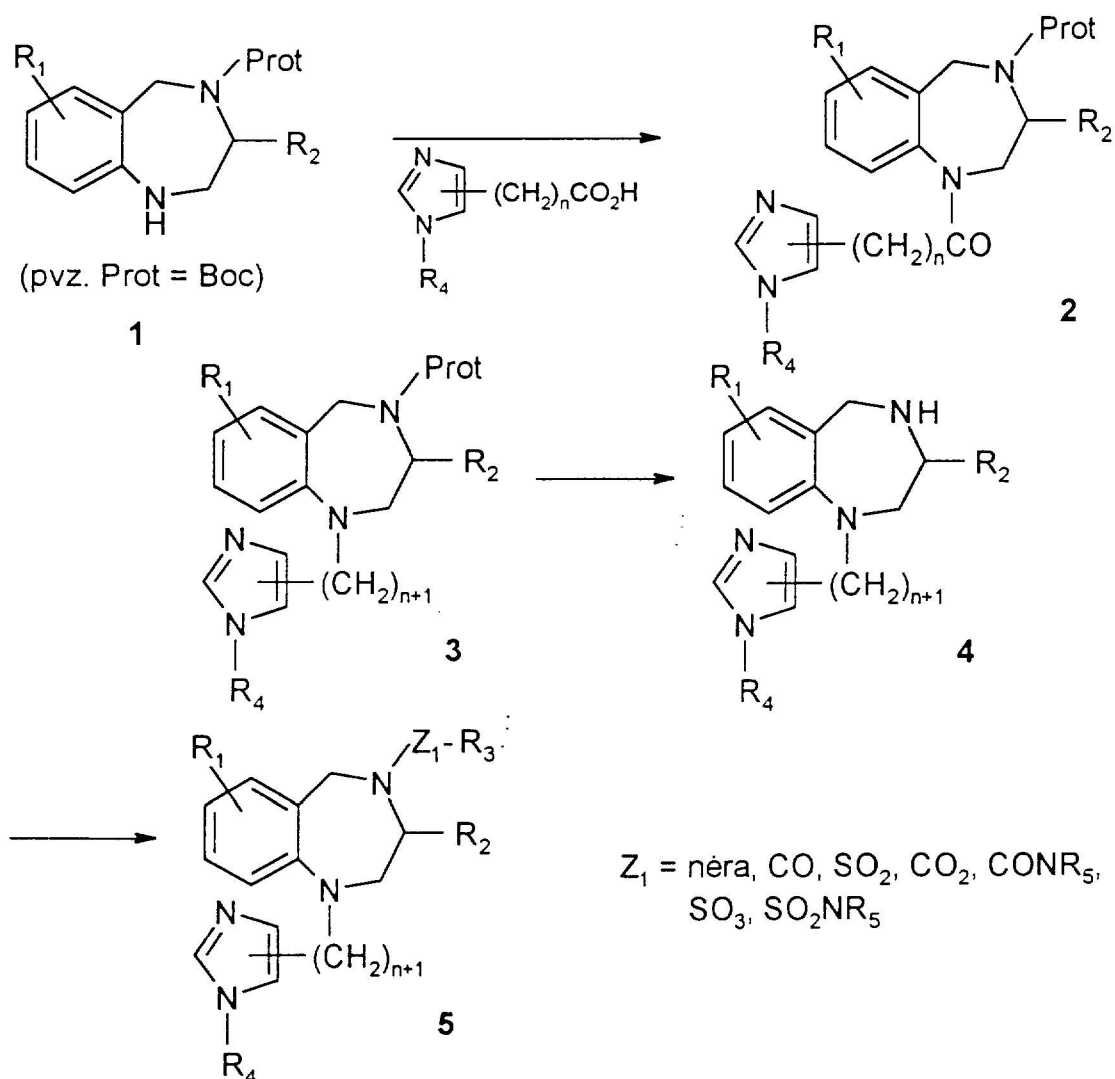
10 schemaje pradinė medžiaga yra veikama alilmagnio bromidu, esant ličio heksametilidisilazidui, inertiniame tirpiklyje, pvz. THF, nuo maždaug $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki kambario temperatūros. Produktas blokuojamas, pvz. Teoc grupe, vandens ir organinio tirpiklio mišinyje, pvz. vandeniniame dioksane, maždaug kambario temperatūroje. Blokuotas produktas oksidinamas, veikiant pvz. $OsO_4/NaIO_4$ vandeniniame dioksane maždaug kambario temperatūroje. Po to su šiuo produktu atliekama redukcinio alkilavimo reakcija, kaip parodyta 1 schema, ir po to produktas deblokuojamas tetrabutilamonio fluoridu nuo kambario temperatūros iki $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ THF.

11 schema

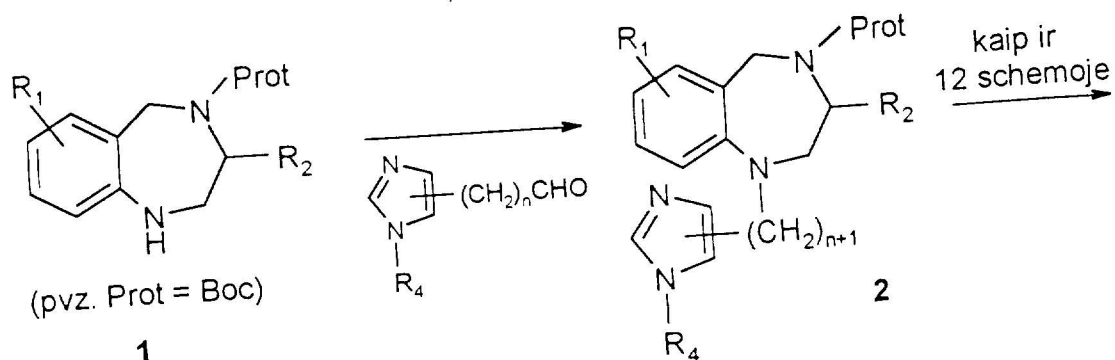


11 schemeje pradinė medžiaga yra redukuojama pvz. ličio aliuminio hidridu inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. etilenglikolio dimetilo eteriye nuo 0 °C iki tirpiklio virimo temperatūros.

12 schema

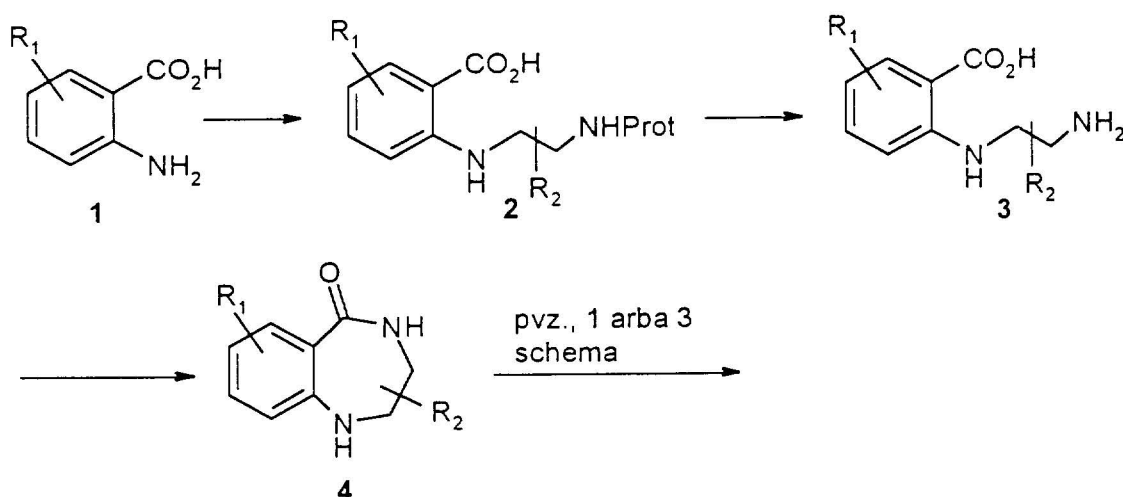


12 schemos 1 stadijoje monoblokuotas benzodiazepinas, toks kaip parodyta 3 schemeje, yra kopuliuojamas su, esant reikalui, blokuota imidazolo grupę turinčia karboksirūgštimi, panaudojant standartinius amidinio ryšio sudarymo metodus, tokius kaip izobutilchlorformiatą organiniame tirpiklyje, tokiame kaip THF, nuo -30°C iki kambario temperatūros. 12 schemos 2 stadijoje gautas amidas redukuojamas, pavyzdžiui, boranu organiniame tirpiklyje, tokiame kaip THF, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. 12 schemos junginys 3 gali turėti nitrogrupę, kurią galima redukuoti, pvz. TiCl_3 , iki aminogrupės, kuri tada gali būti acilinama arba sulfonilinama taip, kaip aprašyta 7 schemeje. 12 schemos 3 stadijoje aminogrupę blokuojanti grupė atskeliama (pvz. Boc atskeliama rūgštimi, tokia kaip TFA, organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas). 12 schemos 4 stadijoje gautas junginys yra veikiamas standartinėmis sąlygomis įvairiais aktyviais acilinimo arba sulfonilinimo agentais, susidarant šio išradimo junginiams, tokiems kaip rūgštys karbodiimido reakcijos sąlygomis, arba rūgščių chloranhidridais, susidarant amidams; karbonatais arba chlorformiatais, susidarant karbamatams; karbamilchloridais arba izocianatais, susidarant karbamidams; sulfonilchloridais, susidarant sulfonamidams; halogensulfonatais, susidarant sulfamatams; sulfamoilchloridais, susidarant sulfonilkarbamidams. Kitu atveju, 12 schemos 4 stadijoje gautas junginys standartinėmis redukcinio aminavimo sąlygomis yra veikiamas aldehidais, kaip aprašyta 1 schemos 5 stadijoje, susidarant šio išradimo junginiams. Jeigu imidazolo grupė buvo blokuota, tada ji deblokuojama.



13 schemos 1 stadijoje su monoblokuotu benzodiazepinu, tokiu kaip ir 3 schemeje, atliekamas redukcinis alkilimas, panaudojant imidazolo grupę turintį aldehydą ir redukcijos agentą, tokį kaip NaCNBH_3 arba $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichloretanas arba DMF, esant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis, nuo 0 °C iki kambario temperatūros. Po to produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 12 schemeje. Produktas 2 gali būti prijungiamas prie kieto pagrindo, pvz. polistireno dervos, ir 1 schemos reakcijos gali būti atliekamos su prie dervos prijungta medžiaga. Atskėlus nuo pagrindo, pvz. veikiant rūgštimi, tokia kaip trifluoracto rūgštis, esant surišikliui, tokiam kaip trietilsilanas, maždaug kambario temperatūroje, gaunamas 1 schemos junginys 6.

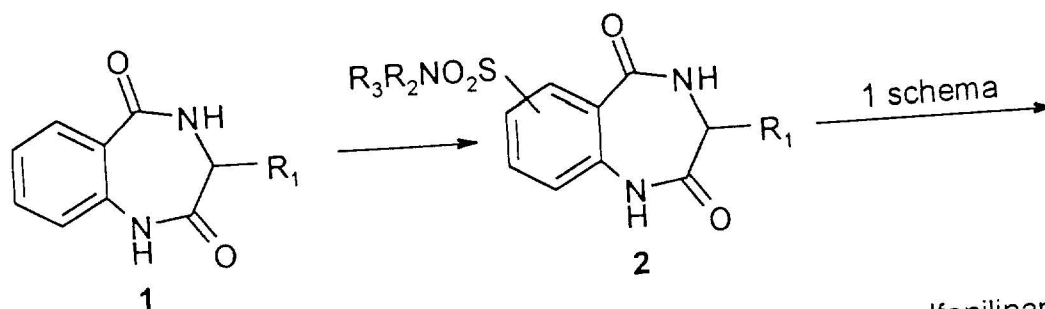
14 schema



14 schemos 1 stadijoje atliekama aminobenzenkarboksirūgšties redukcinio aminavimo reakcija, panaudojant N-blokuotą aminoaldehydą, standartinėmis sąlygomis, pvz. veikiant hidridiniu reagentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas arba natrio cianborhidridas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas arba metanolis, esant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis, nuo 0 °C iki maždaug kambario temperatūros. Produktas deblokuojamas, pvz. Boc atskeliamas veikiant rūgštimi, tokia kaip TFA arba HCl, jeigu reikia esant surišikliui, tokiam kaip dimetilsulfidas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas arba dioksanas, maždaug kambario temperatūroje, arba Fmoc atskeliamas veikiant antriniu aminu tetrahidrofurane maždaug kambario temperatūroje. Po to produktas

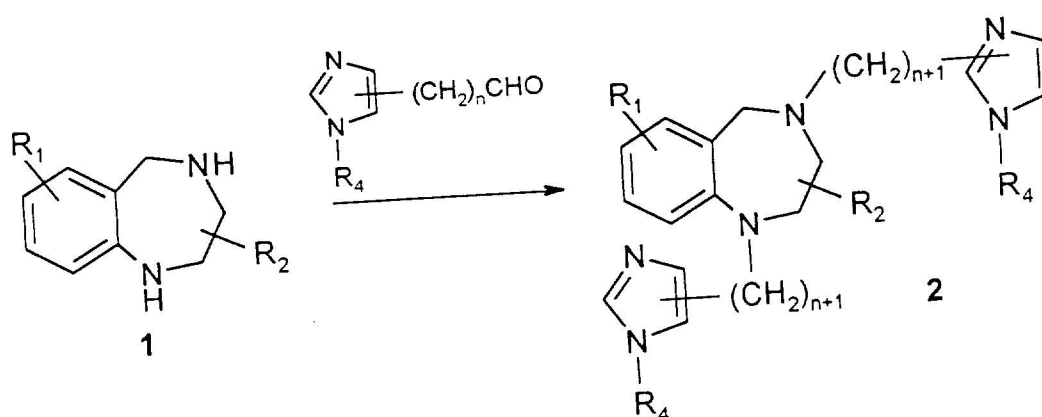
ciklinamas standartinėmis amidinio ryšio susidarymo sąlygomis, tokiomis kaip veikiant difenilfosforilazidu organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip DMF. Po to produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 1 schemoje.

15 schema



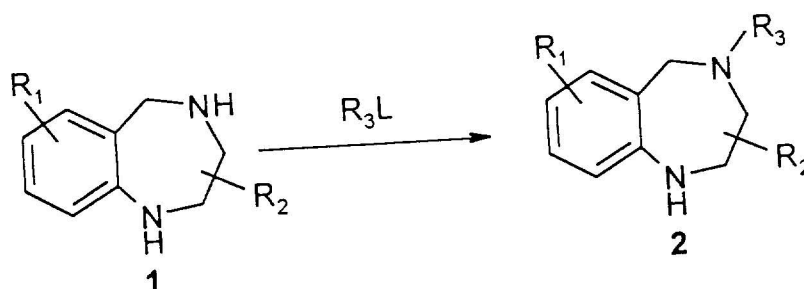
15 schemas 1 stadijoje benzodiazepindionas sulfonilinas chlorosulfonrūgštimi, ir gautas sulfonilchloridas kondensuojamas su aminu. Po to produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 1 schemoje.

16 schema



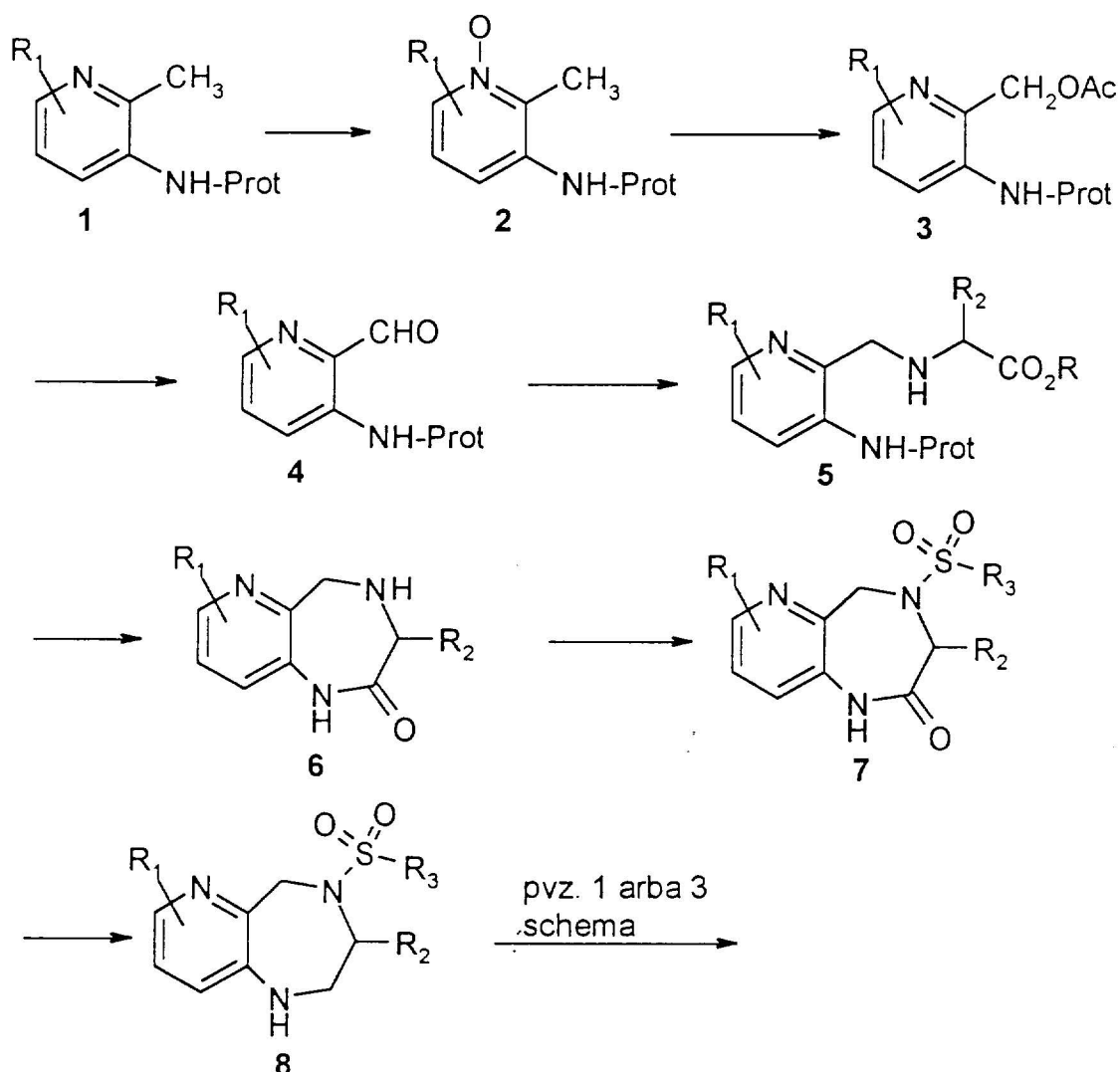
16 schemas 1 stadijoje 1 schemas benzodiazepinas gali būti redukciskai alkilinas dviejose padėtyse, panaudojant imidazolo grupę turintį aldehydą ir redukcijos agentą, tokį kaip $NaCNBH_3$ arba $Na(OAc)_3BH$, organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip dichlorešanas arba DMF, esant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis, nuo $0^\circ C$ iki kambario temperatūros.

17 schema



17 schemas 1 stadijoje 1 schemas benzodiazepinas gali būti veikiamas R_3 -L inertiniame tirpiklyje, tokiaime kaip DMF, THF arba metileno chloridas, esant bazei, tokiai kaip diizopropiletilaminas arba kalio karbonatas, nuo 0 °C iki 100 °C, kur L yra atskylanti grupė, tokia kaip chloridas, bromidas, metansulfonatas, 4-metilbenzensulfonatas arba triflatas, o R_3 yra pakeista alkilo grupė, pakeista arilo grupė arba pakeista heterociklinė grupė. Po to šis produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 1 scheme.

18 schema



1 stadija

Pirmoji stadija atliekama, veikiant piridiną, turintį blokuotą aminogrupę ir metilo grupę, oksidavimo agentu, tokiu kaip vandenilio peroksidas,

tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip vandeninė acto rūgštis arba trifluoracto rūgštis, nuo kambario temperatūros iki 75 °C.

2 stadija

Produktas acilinamas acilinimo agentu, tokiu kaip acto rūgštis anhidridas, ir pergrupuojamas šildant nuo kambario temperatūros iki 90 °C tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip acto rūgštis.

3 stadija

Produktas deacilinamas, pvz. vandeniniu NaOH, nuo kambario temperatūros iki 50 °C ir oksidinamas iki aldehido, pvz. MnO₂, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, maždaug kambario temperatūroje.

4 stadija

Su produktu atliekama redukcinio aminavimo reakcija, panaudojant aminorūgštis esterį, standartinėmis sąlygomis, pvz. hidrintant inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis, arba veikiant hidridiniu reagentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chlorido ir acto rūgštis mišinys, maždaug kambario temperatūroje.

5 stadija

Produktas deblokuojamas ir ciklinamas, pvz. veikiant polifosforo rūgštimi, nuo kambario temperatūros iki 100 °C.

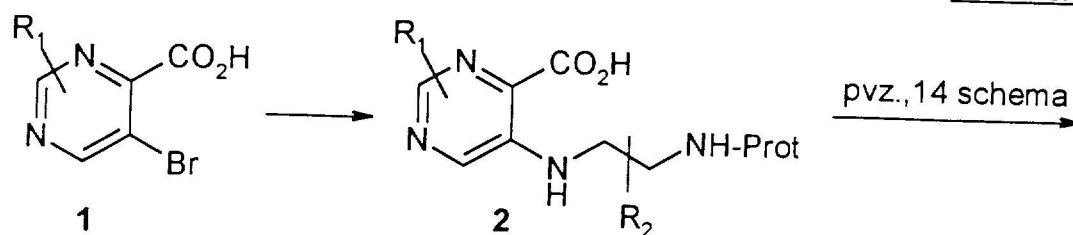
6 stadija

Produktas sulfonilinamas taip, kaip aprašyta 1 schemos 4 stadijoje.

7 stadija

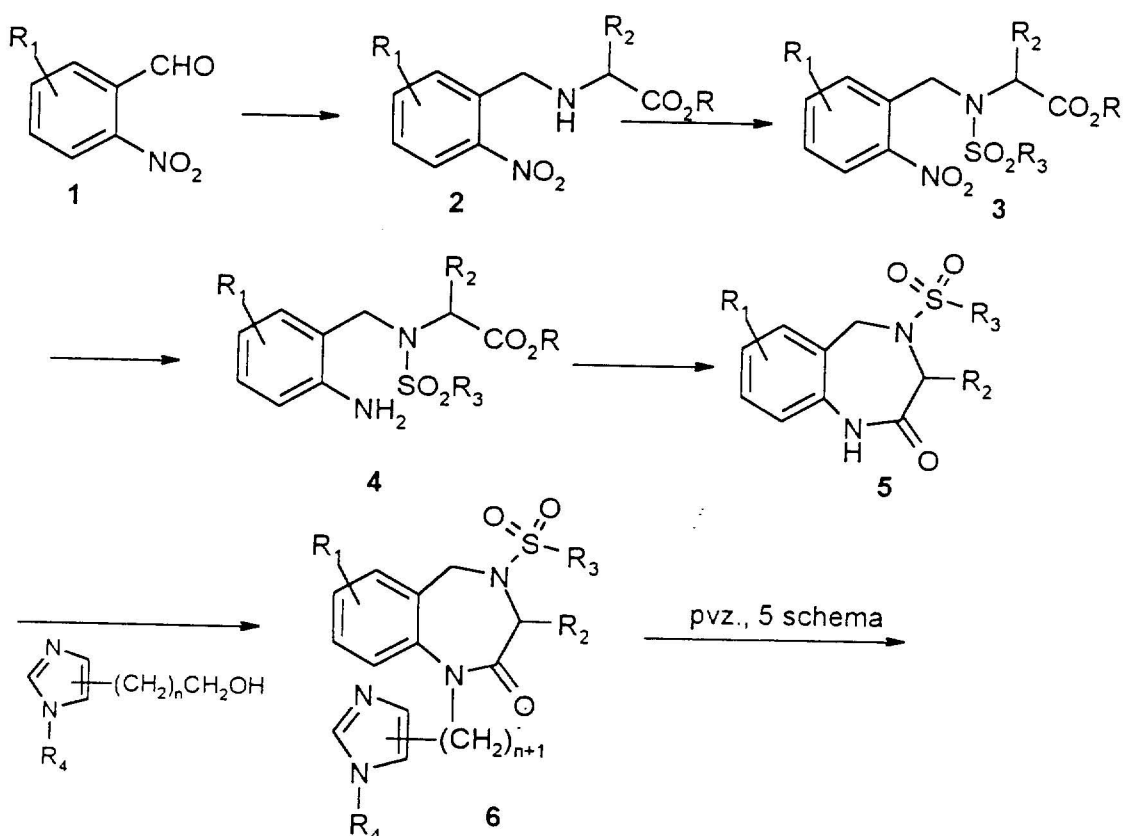
Produktas redukuojamas taip, kaip aprašyta 1 schemos 3 stadijoje. Po to produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 1 schemos 5 stadijoje.

19 schema



Pirmoji stadija atliekama, veikiant pirimidiną, turintį halogeną ir karboksigrupę, jei reikia, monoblokuotu diaminu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip vanduo, esant katalizatoriui, tokiam kaip CuSO₄, nuo kambario temperatūros iki 100 °C. Po to produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 14 schemoje.

20 schema



1 stadija

Pirmoji stadija vykdoma, panaudojant nitrobenzaldehido redukciją aminorinimą aminorūgšties esteriu standartinėmis sąlygomis, pvz. veikiant hidridiniu reagentu, tokiu kaip triacetoksiborhidridas, tinkamame tirpiklyje,

tokiame kaip metileno chlorido ir acto rūgšties mišinys, maždaug kambario temperatūroje.

2 stadija

Produktas sulfonilinas taip, kaip aprašyta 1 schemos 4 stadijoje.

3 stadija

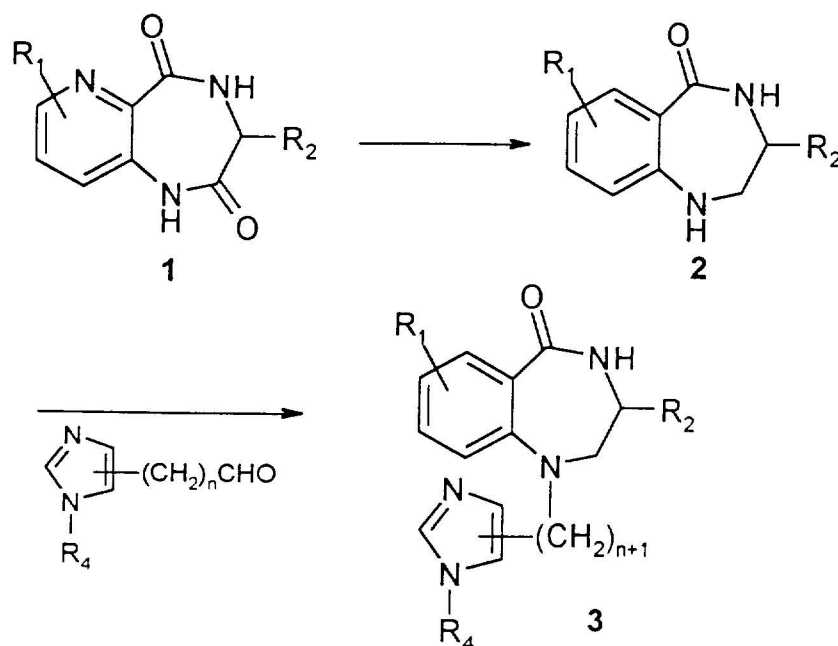
Produkto nitrogrupė redukuojama į aminogrupę standartinėmis sąlygomis, tokiomis kaip reakcija su SnCl_2 arba TiCl_3 . Junginys, kuriame $R_1 = \text{Br}$, gali būti pagaminamas iš junginio, kuriame $R_1 = \text{H}$, brominant, pavyzdžiui, veikiant tetrabutilamonio perbromidu inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip chloroformas, maždaug kambario temperatūroje.

4 stadija

Produktas ciklinamas, šildant su CuCN inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip N-metilpirolidinonas, nuo kambario temperatūros iki 195°C . Junginys, kuriame $R_1 = \text{CN}$, pagaminamas iš junginio, kuriame $R_1 = \text{halogenas}$, tomis pačiomis sąlygomis.

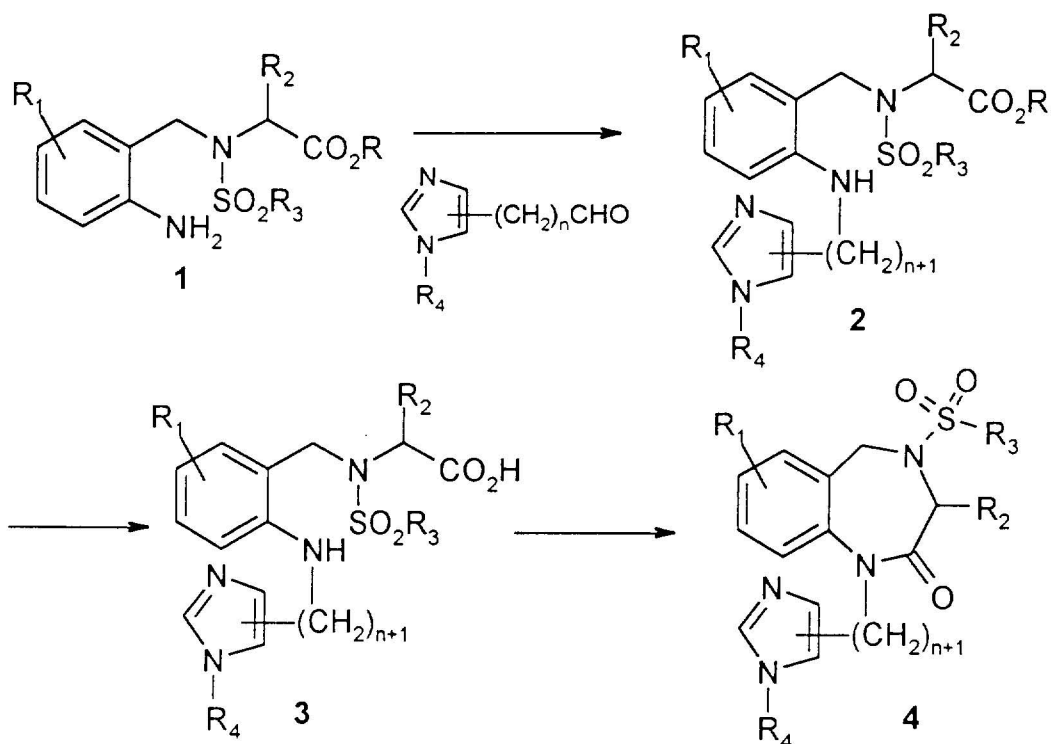
5 stadija

Produktas alkilinamas blokuotu (jeigu reikia) imidazolilalkanoliu Mitsunobu sąlygomis. Po to, jeigu reikia, produktas veikiamas taip, kaip aprašyta 5 schemeje.



1 schemos junginys 3 gali būti selektyviai redukuojamas, pvz. veikiant redukcijos agentu, tokiu kaip boranas, inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, maždaug kambario temperatūroje. Po to atliekama produkto 2 redukcinio amininimo reakcija taip, kaip aprašyta 1 schemoje.

22 schema

**1 stadija**

Gali būti pirmiausia atliekamas 20 schemos 4 junginio redukcinis amininimas taip, kaip aprašyta 1 schemos 5 stadijoje.

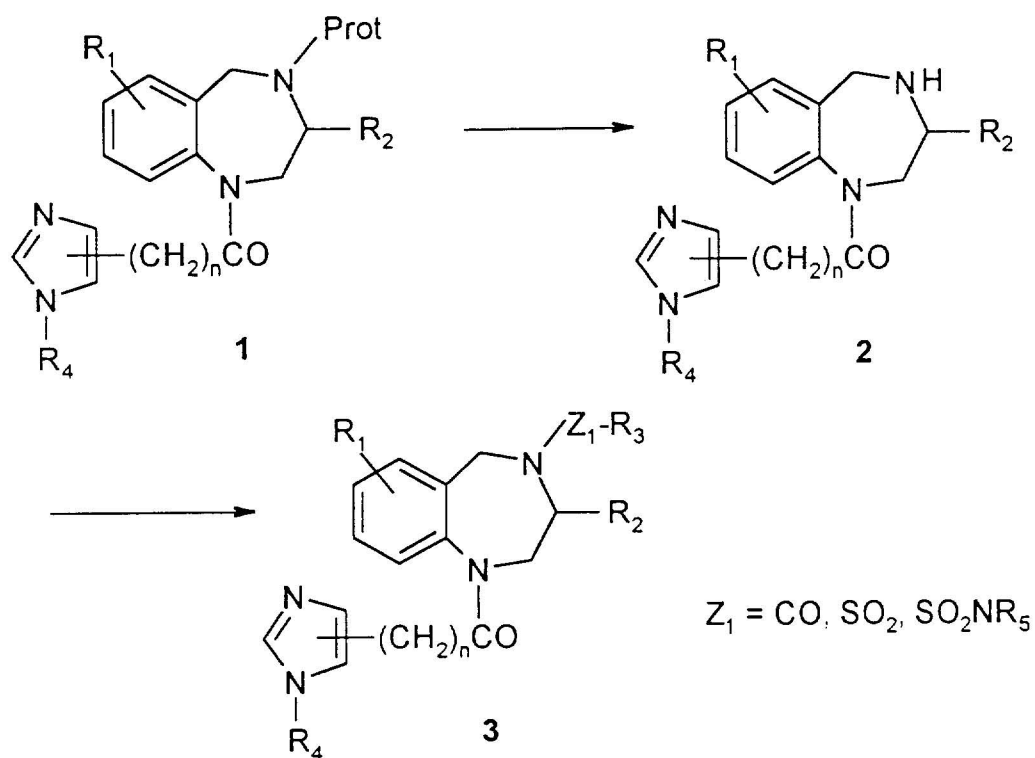
2 stadija

Šio produkto esterintas (jeigu reikia) esteris hidrolizuojamas, pvz. veikiant šarminiu hidroksidu tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip vandeninis alkoholis, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

3 stadija

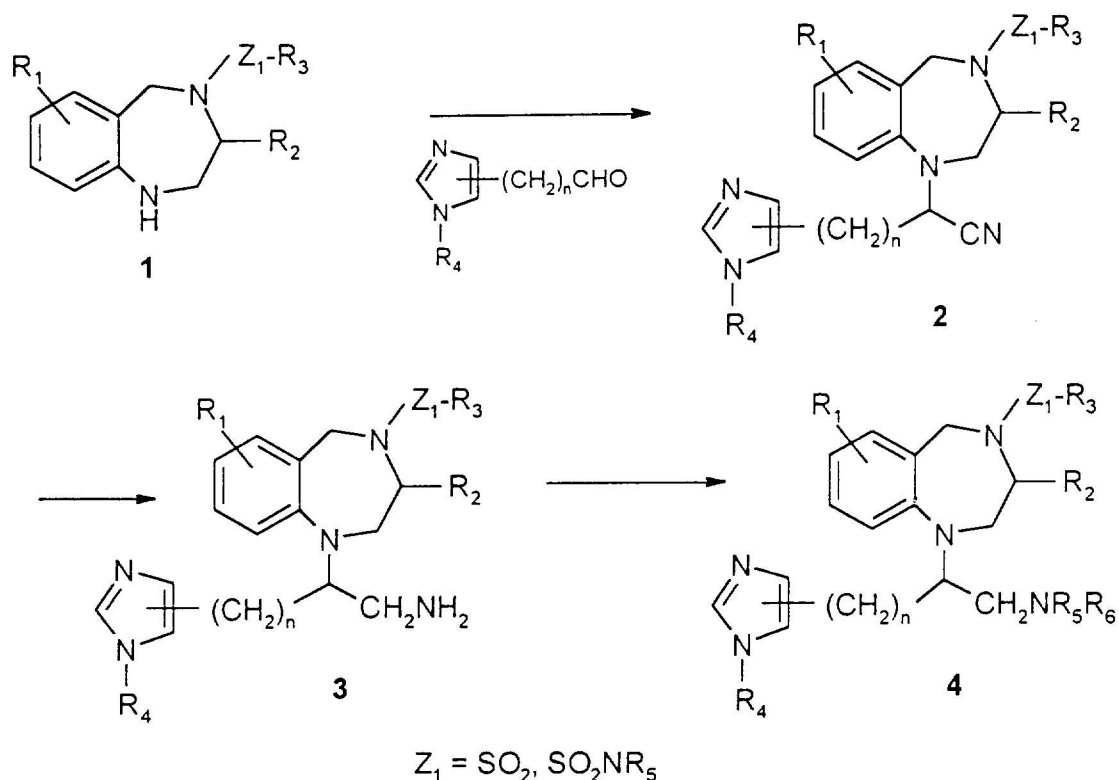
Produktas ciklinamas standartinėmis amidinio ryšio sudarymo sąlygomis, pvz. veikiant BOP inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip DMF, esant bazei (jeigu reikia), tokiai kaip diizopropiletilaminas, maždaug kambario temperatūroje.

23 schema



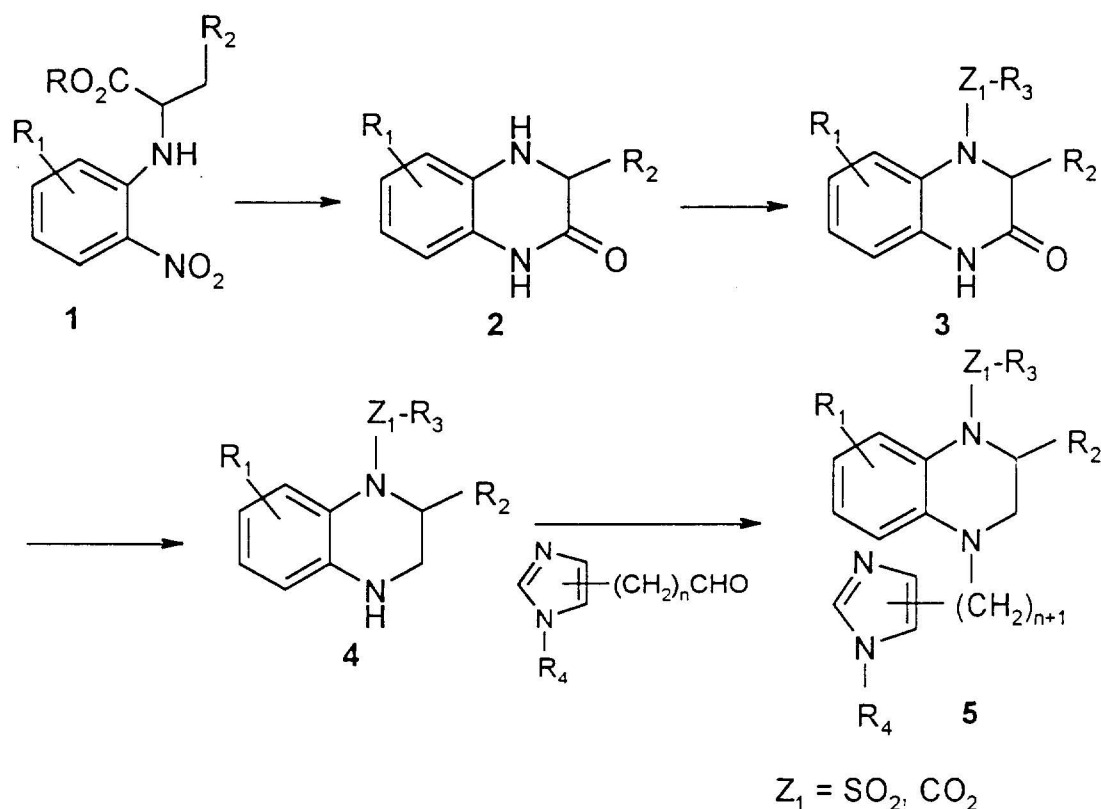
12 schemos junginys 2 gali būti tiesiogiai deblokuojamas taip, kaip aprašyta 12 schemos 3 stadijoje ir veikiamas taip, kaip aprašyta 12 schemos 4 stadijoje. Kitu atveju, 12 schemos junginys 5 gali būti pagaminamas redukuojant, pvz. ličio aliuminio hidridu arba boranu, 23 schemos junginį 3, kuriame Z_1 nėra CO.

24 schema



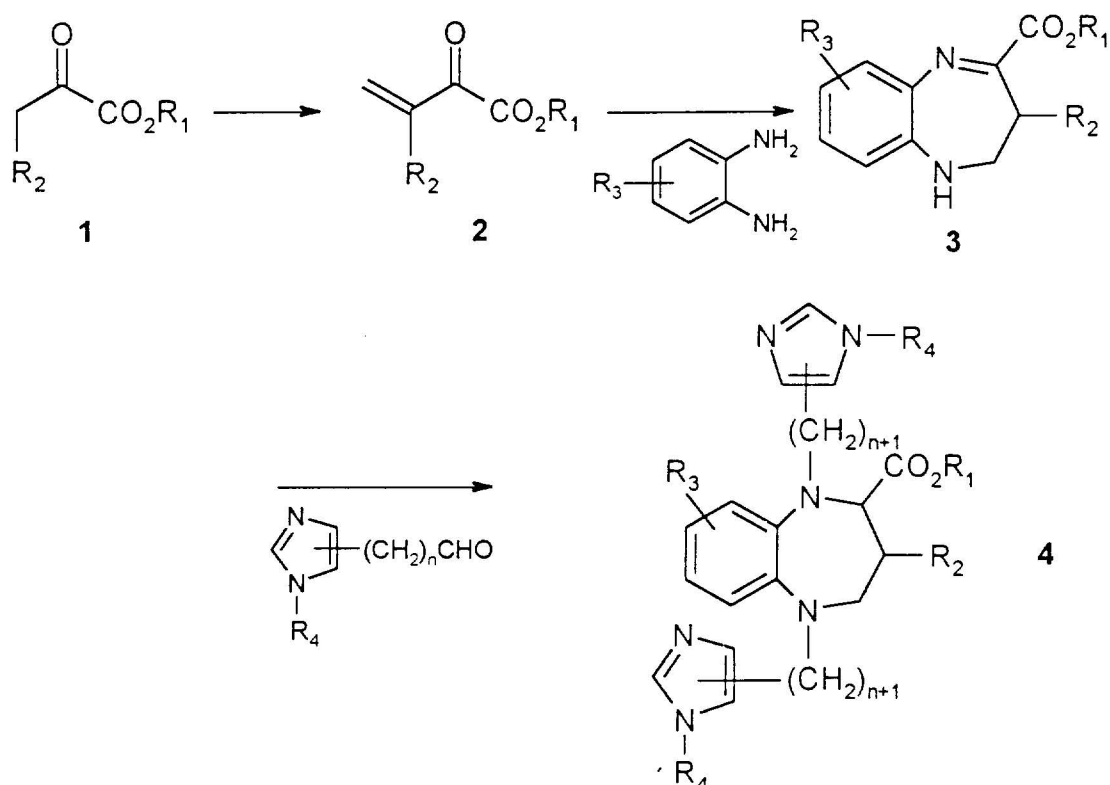
1 schemos junginys 5 gali būti veikiamas imidazolo grupę turinčiu aldehidu ir šarminio metalo cianidu, tokiu kaip NaCN, esant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis/acetonitrilas, maždaug kambario temperatūroje, ir gaunamas junginys 2. Junginys 2 gali būti redukuojamas, pvz. ličio aliuminio hidridu, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip eteris, maždaug kambario temperatūroje, ir gaunamas junginys 3. Junginys 3, kuriame R_1 yra halogenas, pvz. bromas, gali būti pagaminamas iš junginio 3, kuriame $R_1 = H$, veikiant halogeninimo agentu, pvz. tetrabutilamonio perbromidu, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip chloroformas, maždaug kambario temperatūroje. Gali būti atlikta junginio 3 redukcinio amininimo reakcija standartinėmis sąlygomis, ir gaunamas junginys 4.

25 schema



25 schemos 1 stadijoje N-(2-nitroaril)-aminorūgšties esteris, gaunamas veikiant aminorūgštį 1-fluor-2-nitrobenzenų, o po to esterinant, redukuojamas, pvz. vandeniliu, esant paladžio katalizatoriui, tinkamame tirpiklyje tokiam kaip etilacetatas, maždaug kambario temperatūroje. Gautas aminas ciklinamas į junginį 2 redukcijos sąlygomis. Junginys 2 acilinamas arba sulfonilinamas taip, kaip aprašyta 1 schemos 4 stadijoje. Junginys 3 redukuojamas, pvz. boranu, tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip metanolis, maždaug kambario temperatūroje. Junginys 3, kuriame R_1 yra halogenas, pvz. bromas, gali būti pagaminamas iš junginio 3, kuriame $R_1 = \text{H}$, veikiant halogeninimo agentu, pvz. tetrabutilamonio perbromidu, inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip chloroformas, maždaug kambario temperatūroje. Atliekama junginio 4 redukcinio amininimo reakcija su imidazolo grupę turinčiu aldehidu taip, kaip aprašyta 1 schemos 5 stadijoje.

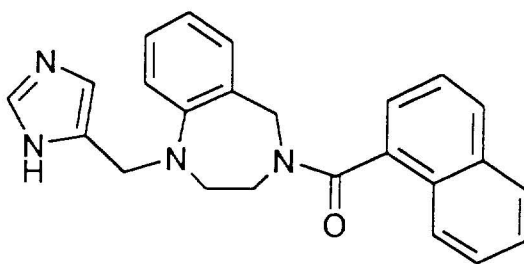
26 schema



26 schemos 1 stadijoje junginys 1 veikiamas metileninimo agentu, tokiu kaip N,N,N',N'-tetrametildiaminometanas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip acto rūgšties anhidridas ir DMF, maždaug kambario temperatūroje. Po to junginys 2 veikiamas 1,2-fenilendiaminu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip toluenas, maždaug 115 °C temperatūroje dehidrinimo sąlygomis, pvz. su Dean-Stark'o gaudykle, pridėjus hidrochinono. Po to junginys 3 redukuojamas ir atliekama redukcinio amininimo reakcija taip, kaip aprašyta 1 schemos 5 stadijoje.

Toliau aprašomi šio išradimo darbiniai pavyzdžiai, kurie yra tinkamiausi išradimo įgyvendinimo variantai. Visos temperatūros yra duodamos Celsijaus laipsniais (°C), jeigu nenurodyta kitaip. Šie pavyzdžiai tik iliustruoja išradimą, ir nėra jo apribojimas.

1 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

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

Maišomas izatoinės rūgšties anhidrido (16,4 g, 0,1 mol) ir glicino etilo esterio hidrochlorido tirpalas 40 ml piridino virinamas su grįžtamu šaldytuvu 7 val. Gauta suspensija šaldoma 0 °C temperatūroje 18 val. Nuosėdos surenkamos ir plaunamos etanolio ir eterio, ir gaunamas junginys A, kuris yra gelsva kietą medžiaga.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą ličio aliuminio hidrido (LAH, 3,5 g, 90 mmol) suspensiją THF (100 ml) kambario temperatūroje ir argono atmosferoje dalimis, lėtai sudedamas kietas junginys A (3,5 g, 20 mmol). Sudėjus šį junginį, gauta suspensija virinama su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 18 val., atšaldoma iki 0 °C, ir per lašinamąjį piltuvėlį supilamas NH₄OH (5 ml, konc.) ir 30 ml THF mišinys. Gauta suspensija maišoma 1 val. ir nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunamas alyvos pavidalo junginys B.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio B (500 mg, 3,37 mmol) ir naftalenkarboksirūgšties fenilo esterio (750 mg, 3,02 mmol) mišinys nedideliame kiekyje acetonitrilo, pridėjus katalitinį kiekį dimetilaminopiridino (DMAP), kaitinamas 110 °C temperatūroje argono atmosferoje 18 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros. Produktas išskiriamas sparčiosios chromatografijos metodu

(1:1 etilacetatas:heksanai), ir gaunamas junginys C, kuris yra balta kieta medžiaga (520 mg).

D. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į maišomą junginio C (200 mg, 0,66 mmol) ir 4-formilimidazolo (110 mg, 1,15 mmol) tirpalą dichloretano (2 ml) ir acto rūgšties (1,0 ml) mišinyje iš karto pridedama $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (190 mg). Mišinys maišomas 30 min. ir praskiedžiamas etilacetatu (25 ml), o po to NH_4OH (3 ml, konc.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir supilamas į etilacetato (50 ml) ir sotaus NaHCO_3 (50 ml) mišinį. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NH_4Cl tirpalu (50 ml), džiovinami Na_2SO_4 ir koncentruojami vakuumė. Liekana ištirpinama metanolyje (2 ml) ir pridedama 1N HCl tirpalo eteriėje (2 ml). Nugarinus tirpiklį vakuumė, liekana išdžiovinama vakuumė ir gaunamas 1 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (240 mg).

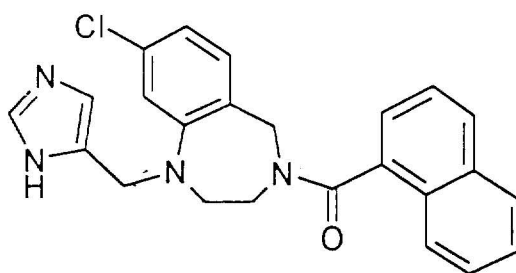
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ 383^+$

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,75 \text{ HCl} \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$.

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

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

2 pavyzdys



8-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

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

7-Chlorizatoinės rūgšties anhidrido (34 g, 0,17 mol) ir glicino etilo esterio hidrochlorido (24 g, 0,17 mol) tirpalas bevandeniame piridine (120 ml) šildomas iki 80 °C 1 val. ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Gauta suspensija maišoma kambario temperatūroje 3 val. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus, gaunama 4,4 g junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga. Filtratas nugarinamas, gauta kieta medžiaga perplaunama vandeniu ir išdžiovinus gaunama dar 27,2 g junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga (bendra išeiga 85 %). MS (M+H) 211.

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

Į junginį A (1,4 g, 6,6 mmol) etilenglikolio dimetileterį (20 ml) pridedama borano-THF (1,0 M THF, 20 ml). Skaidrus tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana veikiama sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis tirpalas plaunamas sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), ir nugarinus, gaunama alyva (1,0 g). Negrynas produktas valomas chromatografiškai (10 % metanolis metileno chloride), ir gaunamas junginys B, kuris yra šiek tiek gelsva kieta medžiaga (0,56 g, 46 %). MS (M+H) 183.

C. 8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio B (0,154 g, 0,84 mmol) tirpalą metileno chloride (4 ml) ir natrio hidroksidą (1N, 4 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas 1-naftoilchlorido (0,12 ml, 0,84 mmol) tirpalas metileno chloride (1 ml). Tirpalas maišomas 1 val., atskiriamas organinis sluoksnis, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas metileno chloridu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (natrio sulfatu), ir nugarinamas tirpiklis. Gauta alyva chromatografuojama (silikagelis, 5 % metanolio, 0,5 % amonio hidroksido, 94,5 % metileno chlorido), ir gaunamas junginys C, kuris yra geltona kieta medžiaga (0,26 g, 90 %). MS (M-H) 335.

D. 8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

D junginys pagaminamas iš junginio C pagal 1 pavyzdyje duotą D junginio gavimo metodiką. Chromatografuojant (silikagelis, 5 % metanolio, 0,5 % amonio hidroksido, 94,5 % metileno chlorido), o po to panaudojant preparatinę HPLC ir pavertus į hidrochlorido druską, gaunamas 2 pavyzdžio junginys, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 160-162 °C.

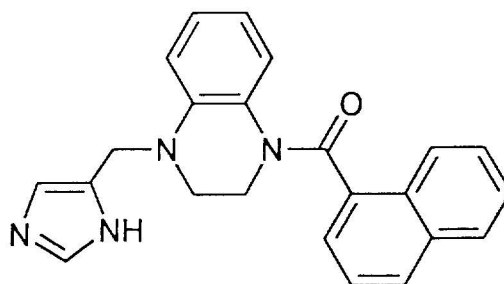
MS: $(M+H)^+ 383^+$

Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{21}N_4OCl \cdot 1,85 HCl \cdot 2,5 H_2O$.

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

Rasta: C, 59,42; H, 4,84; N, 11,48.

3 pavyzdys



1,2,3,4-Tetrahydro-4-[(3H-imidazol-4-il)metil]-1-(1-naftalen-1-ilkarbonil)chinoksalinas (dihidrochloridas)

A. 1,2,3,4-Tetrahydrochinoksalinas

Į chinoksalino (2,75 g, 21 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (100 ml) pridedama $Pt(IV)O_2$ (Adamso katalizatoriaus, 200 mg), ir mišinys hidrinamas (1 atm.) kambario temperatūroje 6 val. Mišinys nufiltruojamas per celitą (Celite), ir sukonzentravus filtratą, gaunama 2,74 g junginio A, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga (97 %) MS $(M+H)$ 135.

B. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-(1-naftalen-1-ilkarbonil)chinoksalinas

Į junginio A (1,0 g, 7,45 mmol) ir trietilamino (TEA, 2,1 ml, 14,9 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (100 ml) -78 °C temperatūroje pridedama

naftalenkarboksirūgšties chloranhidrido (1,12 ml, 7,45 mmol). Po 2 val. šaldymo vonia nuimama, mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 1 val. ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 95:5:0,1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH), ir gaunamas junginys B, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga (2,04 g, 95 %). MS (M+H) 289.

C. 1,2,3,4-Tetrahidro-4-[(3H-imidazol-4-il)metil]-1-(-naftalen-1-il-karbonil)chinoksalinas (dihidrochloridas)

C junginys pagaminamas iš junginio B pagal 1 pavyzdyje duotą D junginio gavimo metodiką. Chromatografuojant (silikagelis, 10 % etanolis/etilacetate) gaunama skaidri geltona alyva, kuri paverčiama hidrochloridu, panaudojant 4N HCl dioksane (4 ml, kambario temperatūra, 2 val); gaunamas 3 pavyzdžio junginys, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga.

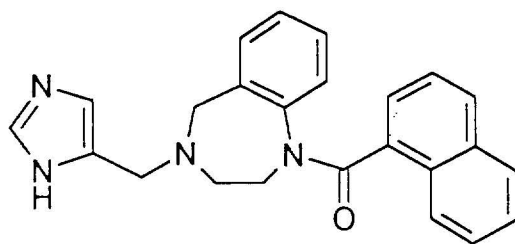
MS: (M+H)⁺ 289⁺

Analizė išskaičiuota pagal C₂₃H₂₀N₄O · 1,9 HCl.

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

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

4 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-il-metil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

I maišomą 1 pavyzdžio junginio B (300 mg) tirpalą pridedama di-t-butildikarbonato (400 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., ir reakcija stabdoma, pridedant sotaus NaHCO₃ tirpalo. Tirpiklis

nugarinamas, o liekana chromatografuojama (sparčioji chromatografija, silikagelis, 1:2 etilacetatas:heksanai). Gaunamas alyvos pavidalo junginys A (350 mg).

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-naftalenilkarbonil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą junginio A (350 mg, 1,4 mmol) tirpalą metileno chloride 0 °C temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama 1-naftalenkarboksirūgšties chloranhidrido (0,22 ml, 1,4 mmol), o po to piridino (0,25 ml). Mišinys pamaišomas 2 val. Po to pridedama sotaus NaHCO_3 , ir mišinys maišomas 18 val. kambario temperatūroje. Gautas tirpalas supilamas į metileno chlorido ir sotaus NaHCO_3 mišinį. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 10 % HCl (2 x 25 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuumu, gaunamas alyvos pavidalo junginys B (450 mg, 80 %).

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys B ištirpinamas metileno chlorido ir TFA mišinyje (10 ml, 1:10). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuumu, liekana praskiedžiama CHCl_3 ir pašarminama 10N NaOH tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus, gaunamas alyvos pavidalo junginys C (310 mg, 92 %).

D. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

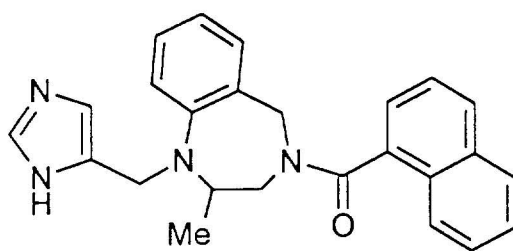
4 pavyzdžio junginys (šiek tiek gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio C pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 2,0 \text{ HCl} \cdot 1,3 \text{ H}_2\text{O}$.

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

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

5 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-2-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. 2-Metil-1,4-benzodiazepin-3-onas

Junginio A Boc darinys pagaminamas iš 2-amino-N-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]fenilmetilamino ir metilpiruvato pagal 1 pavyzdyje aprašytą D junginio sintezės metodiką. Gauta alyva ištirpinama metileno chlorido ir TFA mišinyje (8 ml, 1:1), tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 val. ir koncentruojamas vakuume. Liekana paskirstoma tarp eterio ir 10 % HCl tirpalo, vandeninis sluoksnis pašarminamas 10N NaOH tirpalu iki pH 11 ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 , ir sukonzentravus, gaunamas junginys A, kuris yra kieta medžiaga (250 mg, 28 %). Lyd. temp.: 149-151 °C. MS (M+H) 177.

B. 2-Metil-1,4-benzodiazepinas

Į LAH (160 mg, 4,21 mmol) suspensiją bevandeniame THF (5 ml) kambario temperatūroje sulašinamas junginio A (181 mg, 1,03 mmol) tirpalas. Šis tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val., atšaldomas iki 0 °C ir praskiedžiamas THF (20 ml). Sulašinamas sotus NaCl tirpalas (0,5 ml), mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir nufiltruojamas per MgSO_4 sluoksnį. Šis MgSO_4 sluoksnis perplaunamas etilacetatu, ir sumaišyti filtratai koncentruojami vakuume. Gaunamas junginys B, kuris yra pusiau kieta medžiaga (160 mg, 96 %). MS (M+H) 163.

C. 2-Metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1,4-benzodiazepinas

Junginys C pagaminamas iš junginio B pagal 2 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką. Po chromatografijos (sparčioji chromatografija, silikagelis, 1:1 etilacetatas:heksanai) gaunamas junginys C, kuris yra kieta medžiaga. Lyd. temp.: 75 °C. MS (M+H) 317.

D. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

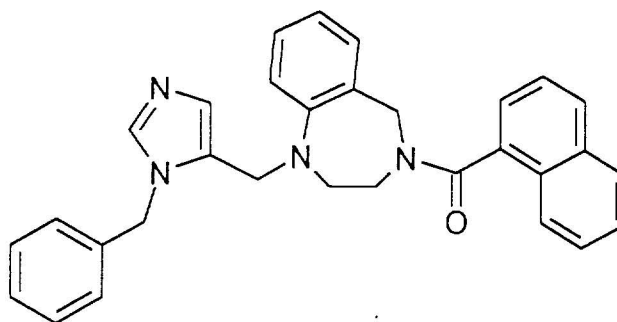
5 pavyzdžio junginys (šiek tiek gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio C pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Lyd. temp.: 165 °C (putoja). MS (M+H) 397.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{25}H_{24}N_4O \cdot 2,4 HCl \cdot 1,0 H_2O \cdot 0,5 CH_3OH$.

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

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

6 pavyzdys

**2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)****A. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1-[[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-1,4-benzodiazepinas**

I 1 pavyzdžio junginio (90 mg, 0,21 mmol) tirpalą acetonitrile (1 ml) kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama TEA (0,14 μ l, 1 mmol), o po to trifenilmetilchlorido (56 mg, 0,2 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir maišomas

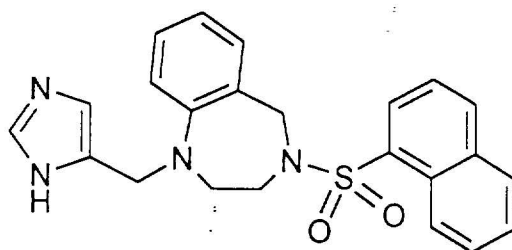
14 val. Nuosėdos nufiltruojamos, ir sukonzentravus filtratą, gaunamas junginys A (110 mg, 92 %). MS (M+H)⁺ = 625.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į benzilo alkoholio (18 µl, 0,18 mmol) tirpalą THF (1 ml) -78 °C temperatūroje, argono atmosferoje pridedama trifluormetansulfonrūgšties anhidrido (30 µl, 0,18 mmol) ir DIPEA (35 µl, 2 mmol). Po 20 min. sulašinamas junginio A (100 mg, 0,15 mmol) tirpalas THF (1 ml). Mišiniui per 3 val. leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 14 val. Pridedama acto rūgšties (1,5 ml) ir vandens (1 ml), mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 min., atšaldomas iki kambario temperatūros ir nugarinamas. Liekana ištirpinama chloroforme, tirpalas plaunamas sočiu NaHCO₃ tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana chromatografuojama (sparčioji chromatografija, silikagelis, 9:1 CHCl₃:MeOH). Grynas produktas ištirpinamas etilacetate, ir per tirpalą leidžiamos HCl dujos 30 sek. Nugarinus gaunamas 6 pavyzdžio junginys (33 mg, bendra išeiga 33 %).

MS (M+H)⁺ = 473. IR (KBr) 2853, 1630, 1508 cm⁻¹.

7 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A pagaminamas iš 1 pavyzdžio junginio B ir 1-naftalensulfonichlorido pagal 2 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo

metodiką. Perkristalinus iš metanolio, gaunamas junginys A, kuris yra kieta medžiaga. Lyd. temp.: 165-166 °C. MS (M+H) 339.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

7 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) gaunamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Lyd. temp.: 140 °C (putoja).

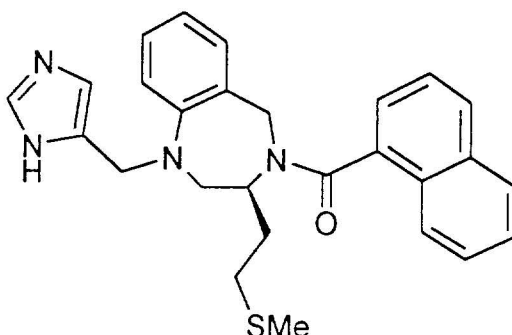
MS (M+H) 419.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{23}H_{22}N_4O_2S \cdot 1,5 HCl \cdot 1,0 H_2O$.

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

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

8 pavyzdys



(S)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

8 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir L-metionino metilo esterio hidrochlorido pagal reakcijų seką, aprašytą šiems junginiams gauti: 1 pavyzdžio junginiui A; 1 pavyzdžio junginiui B, išskyrus tai, kad tirpikliu buvo naudojamas etilenglikolio dimetilo eteris; 2 pavyzdžio junginiui C; 1 pavyzdžio junginiui D. Lyd. temp.: 78-80 °C.

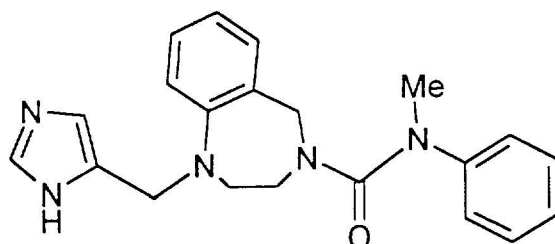
MS (M+H) 457.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{27}H_{28}N_4OS \cdot 1,6 HCl \cdot 2,3 H_2O$.

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

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

9 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-N-metil-N-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (hidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-N-metil-N-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas

Į maišomą 1 pavyzdžio junginio B (0,5 g, 3,35 mmol) tirpalą THF, esant NaHCO_3 (1,68 g, 20 mmol), pridedama N-metil-N-fenilkarbamoilchlorido (480 mg, 2,83 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to nufiltruojamas. Sukoncentravus filtratą vakuume ir liekaną perkristalinus iš metanolio, gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (720 mg, 76 %). Lyd. temp.: 159-160 °C.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-N-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (hidrochloridas)

9 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) yra pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Lyd. temp.: 145 °C (susitraukia).

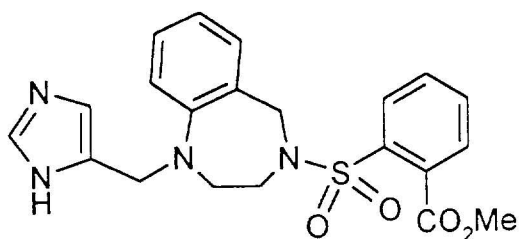
MS (M+H) 362.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,8 \text{ HCl} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$.

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

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

10 pavyzdys



2-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]sulfonil]benzenkarboksirūgšties metilo esteris (hidrochloridas)

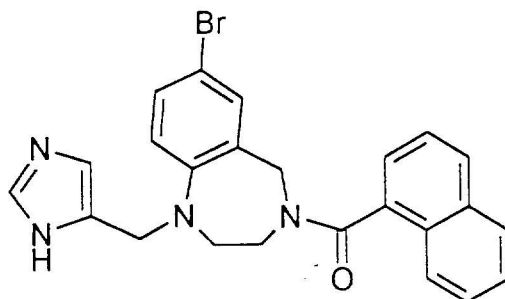
10 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) yra pagaminamas iš metoksikarbonilbenzensulfonilchlorido ir 2 pavyzdžio junginio B taip, kaip aprašyta reakcijų sekoje tokiems junginiams gauti: 2 pavyzdžio junginiui C; 1 pavyzdžio junginiui D. MS (M+H) 427.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{21}H_{22}N_4O_4S \cdot 1,1 \text{ HCl} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$.

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

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

11 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

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

Junginys A buvo pagamintas iš 6-bromizatoinės rūgšties anhidrido pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką.

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

8 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) buvo pagamintas iš junginio A taip kaip aprašyta reakcijų sekoje tokiems junginiams gauti: 2 pavyzdžio junginiui B; 2 pavyzdžio junginiui C; 1 pavyzdžio junginiui D. Atikus šio junginio chromatografiją (5 % metanolio, 0,5 % amonio hidroksido, 94,5 % metileno chlorido), o po to dar preparatinę HPLC ir pavertus jį hidrochlorido druska, gaunamas 11 pavyzdžio junginys. Lyd. temp.: 160-162 °C.

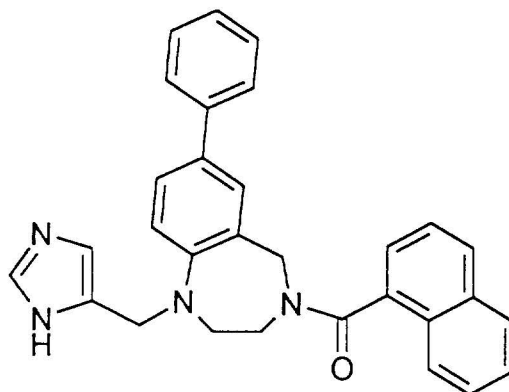
MS (M+H) 461.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{21}BrN_4O \cdot 1,5 HCl$.

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

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

12 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. 7-Fenil-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

11 pavyzdžio junginio A (0,834 g, 3,1 mmol) tirpalas 20 ml 1:1 DMF:THF degazuojamas azotu. Pridedama paladžio tetrakis(trifenilfosfino). Po pusės valandos pridodama bevandenio natrio karbonato (0,37 g, 3,5 mmol) tirpalo vandenyje (6 ml) ir fenilboro rūgšties (1,00 g, 8,3 mmol). Suspensija maišoma kambario temperatūroje per naktį, paskui 80-90 °C temperatūroje 2 dienas. Ši suspensija nufiltruojama. Nuosėdos plaunamos vandeniu ir etilacetatu, ir gaunamas junginys A, kuris yra šiek tiek pilka kieta medžiaga (0,65 g, 84 %). LC-MS (M+H)⁺ 253.

B. 7-Fenil-1,4-benzodiazepinas

Į 11 pavyzdžio junginio A (0,62 g, 2,5 mmol) suspensiją THF pridedama LAH THF (1,0 M THF, 7 ml). Ši suspensija maišoma 3 val. ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridedama natrio hidroksido (1N, 5 ml), o po to 10 ml sotaus natrio kalio tartrato. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinė fazė džiovinama (natrio sulfatu) ir nugarinama. Gauta alyva gryninama chromatografijos metodu (10 % metanolis metileno chloride), ir gaunamas junginys B, kuris yra gelsva kieta medžiaga (0,46 g, 58 %). LC-MS (M+H)⁺ 225.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

12 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio B pagal aprašytą reakcijų seką tokiems junginiams gauti: 2 pavyzdžio junginiui C; 1 pavyzdžio junginiui D. Atikus šio junginio chromatografiją (5 % metanolio, 0,5 % amonio hidroksido, 94,5 % metileno chlorido), o po to dar preparatinę HPLC ir pavertus jį hidrochlorido druska, gaunamas 12 pavyzdžio junginys. Lyd. temp.: 158-160 °C.

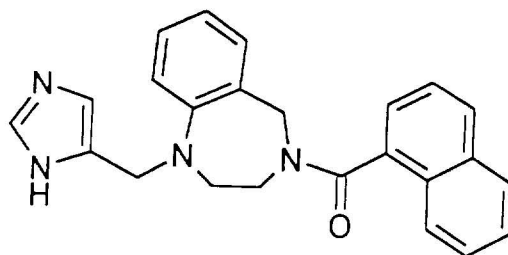
MS (M+H) 459.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₀H₂₆N₄O · 2,0 HCl · 0,58H₂O.

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

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

13 pavyzdys



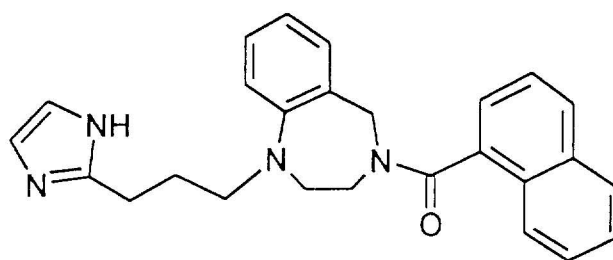
2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į 1 pavyzdžio junginio C (50 mg, 0,085 mmol) tirpalą dichloretane (5 ml) pridedama 2-imidazolkarboksaldehido (33 mg, 0,34 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (72 mg, 0,34 mmol) ir ledinės acto rūgšties (0,2 ml). Mišinys maišomas 16 val. Pridedama sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo (0,5 ml), ir tirpalas sausai nugarinamas. Liekana ištirpinama mišinyje (50/50) iš 0,1 % TFA metanolyje ir 0,1 % TFA vandenyje ir supilama į YMC C18 kolonėlę (S-5, ODS 30x250 mm). Gryninimas HPLC metodu atliekamas tokiomis sąlygomis: tirpiklis A: 0,1 % TFA 90 % vandens ir 10 % metanolio tirpale; tirpiklis B: 0,1 % TFA 90 % metanolio ir 10 % vandens tirpale: 10-90 % B tirpale A per 30 min. Frakcijos, kuriose yra didžiausia smailė, supilamos kartu, ir po jų liofilizacijos gaunama balta kieta medžiaga. Pridedama 1M HCl (6 ml), ir tirpalas sukonzentruojamas iki stiklo pavidalo medžiagos. Pakartojus šią stadiją, gaunama 25 mg (66 %) 13 pavyzdžio baltos, stiklo pavidalo kietos medžiagos.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 383.

^1H -BMR (CD_3OD , 270 MHz) δ 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).

14 pavyzdys



**2,3,4,5-Tetrahydro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-
1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)**

A. 3-[imidazol-2-il]-propenkarboksirūgšties etilo esteris

Į šaldomą (0 °C) natrio hidrido (1,86 g, 45,8 mmol, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, prieš tai perplauta THF ir išdžiovinta N₂) tirpalą 1,2-dimetoksietane (DME, 20 ml) per 15 min. sulašinamas trietilfosfonacetatas (12 g, 54,1 mmol), ištirpintas DME (10 ml). Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to pridedama 2-imidazolacetaldehido (4 g, 41,6 mmol) 20 ml DME. Tirpalas maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu (85 °C) 15 min., po to atvėsinama iki 60 °C ir laikoma 1 val. Šaldant, tirpalas sukonzentruojamas iki 1/2 pradinio tūrio ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga perkristalinama iš metanolio, etilacetato ir heksanų mišinio, ir gaunama 5,1 g (74 %) junginio A, kuris yra balta kristalinė medžiaga. MS (M+H)⁺ 167.

B. 3-[imidazol-2-il]-propankarboksirūgšties etilo esteris

Junginio A (4,01 g, 24,2 g) tirpalas absoliučiam etanolyje (100 ml, pašildytas, kad medžiaga ištirptų) hidrinamas, naudojant Pd/C (0,5 g), kambario temperatūroje 16 val. Vakuume pašalinus H₂, katalizatorius atskiriamas nufiltruojant per celito sluoksnį. Sukonzentravus filtratą vakuume, gaunama 4,0 g (100 %) junginio B, kuris yra balta kristalinė medžiaga. MS (M+H)⁺ 169⁺.

C. 3-[N-Trifenilmetil-imidazol-2-il]-propankarboksirūgšties etilo esteris

Junginys C pagaminamas iš junginio B pagal 6 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką, tirpikliu panaudojant metileno chloridą. Po vandeninio tirpalo apdorojimo ir perkristalinimo iš etilacetato ir heksanų mišinio, gaunamas junginys C, kuris yra balta kristalinė medžiaga. MS $(M+H)^+ 411^+$.

D. 3-[N-Trifenilmetil-imidazol-2-il]propanalis

Maišomas junginio C (300 mg, 0,73 mmol) tirpalas dichlormetane (3 ml) atšaldomas iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir švirkštu į jį suleidžiamas prieš tai atšaldytas ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1M DIBAL tirpalas dichlormetane (0,73 mmol, 0,73 ml). Pamašius 1 val. dar pridedama prieš tai atšaldyto ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) DIBAL tirpalo (0,3 ml, 0,3 mmol). Pamašius dar 2 val., pridedama sotaus NH_4Cl tirpalo (10 ml), o po to 0,1N HCl (20 ml). Pamašius 5 min., pridedama metileno chlorido (30 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis plaunamas metileno chloridu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama 266 mg (99 %) junginio D, kuris yra balta kieta medžiaga. $^1\text{H-BMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ 9,4 (1H, s), 7,38 (10H, m), 7,05 (7H, m), 2,7-2,2 (4H, m).

E. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[3-(1-trifenilmetilimidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys E buvo pagamintas iš junginio D ir 1 pavyzdžio junginio C pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, maišant 16 val. Po chromatografijos (sparčioji chromatografija, silikagelis, 9:1 metileno chloridas: metanolis) gaunamas stiklo pavidalo junginys E (74 %). MS $(M+H)^+ 653,3$.

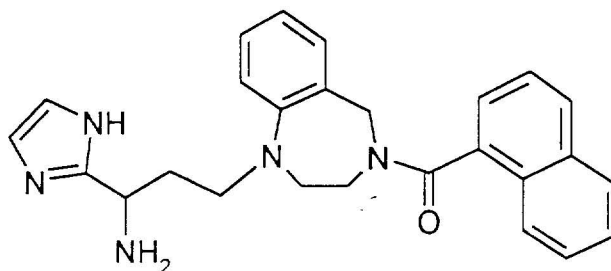
F. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginio E (110 mg, 0,18 mmol) TFA (5 ml), metileno chlorido (5 ml) ir trietilsilano (0,1 ml) mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje ir sukonzentruojamas. Maišant į liekaną pridedama heksanų, ir mišinys nudekantuojamas. Liekana ištirpinama mišinyje, susidedančiame iš 0,1 % TFA metanolyje ir 0,1 % TFA vandenyje (50/50), supilama į YMC C18 kolonėlę (S-5, ODS 30x250 mm), ir gryninimas HPLC metodu atliekamas tokiomis sąlygomis: tirpiklis A: 0,1 % TFA 90 % vandens ir 10 % metanolio mišinyje; tirpiklis B: 0,1 % TFA 90 % metanolio ir 10 % vandens mišinyje; 0-100 % B tirpiklyje A per 30 min. Frakcijos, kuriose yra didžiausia smailė, supilamas kartu ir liofilizuojamos iki alyvos pavidalo liekanos. Pridedama 1M vandeninio HCl (6 ml), ir tirpalas sukonzentruojamas iki stiklo pavidalo liekanos. Pakartojus šią stadiją, gaunama 50 mg (84 %) 14 pavyzdžio medžiagos, kuri yra balta kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 411.

¹H-BMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 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).

15 pavyzdys



1-[3-Amino-3-(1H-imidazol-2-il)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. N-[2-(trimetilsilil)etoksimetil]imidazolas

Į NaH (2,1 g, 51 mmol, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, perplauta heksanais) ir DMF (60 ml) mišinį mažomis porcijomis pridedama imidazolo (3,0 g, 44 mmol). Mišinys maišomas N₂ atmosferoje 1 val., po to sulašinamas 2-(trimetilsilil)etoksimetilchloridas (SEM-Cl). Mišinys maišomas 1 val., ir reakcija stabdoma vandeniu (5 ml). Mišinys supilamas į vandenį (80 ml) ir

ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu NH_4Cl , sočiu NaCl , džiovinamas (MgSO_4), nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunama 6,3 g (72 %) junginio A, kuris yra skaidrus skystis. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 199.

B. N-[2-(trimetilsilil)etoksimetil]imidazol-2-karboksaldehidas

Į atšaldytą ($-40\text{ }^\circ\text{C}$) junginio A (3,0 g, 15,1 mmol) mišinį THF (75 ml) supilamas n-BuLi tirpalas heksane (2,5M, 6,4 ml, 15,1 mmol). Po 15 min. pridedama DMF (1,4 ml, 18,1 mmol), ir mišinys maišomas 3 val., o po to pridedama sotaus vandeninio NH_4Cl (30 ml). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organinė fazė plaunama sočiu vandeniniu NH_4Cl , sočiu NaCl , džiovinama MgSO_4 , nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunama 3,1 g junginio B (92 %), kuris yra gelsva alyva. MS $(2\text{M}+\text{H})^+$ 453,2.

C. 1-Amino-1-[N-[2-(trimetilsilil)etoksimetil]imidazol-2-il]-but-3-enas

Į atšaldytą ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) junginio B (1,22 g, 5,4 mmol) mišinį THF (10 ml) Ar atmosferoje švirkštu suleidžiamas prieš tai atšaldytas ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) ličio bistrimetilsililamido tirpalas THF (1M, 5,6 ml, 5,6 mmol). Mišinys sušildomas iki $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ir laikomas 1 val., po to vėl atšaldomas iki $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Į šį mišinį švirkštu suleidžiamas prieš tai atšaldytas ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) alilmagnio bromido tirpalas (1M, etilo eteri, 7,45 ml, 7,45 mmol). Šis mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir Ar atmosferoje maišomas 16 val. Mišinys skaldomas 1N vandeniniu NaOH (20 ml) ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl , džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunama geltona liekana. Ši liekana chromatografuojama per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę (5x20 cm), eliuuojant metileno chlorido ir metanolio (9:1) mišiniu, o po to amonio hidroksido, metanolio ir chloroformo (1:5:94) mišiniu. Gaunama 0,55 g (38 %) junginio C, kuris yra oranžinis skystis. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 267.

D. 1-[(Trietilsilil)etoksikarbonilamino]-1-[N-[2-trimetilsilil)etoksimetil]imidazol-2-il]-but-3-enas

I maišomą junginio C (450 mg, 1,7 mmol) suspensiją vandenyje (2 ml) pridedama TEA (0,32 ml, 2,3 mmol) tirpalo dioksane (2 ml), o po to 2-(trietilsilil)etoksikarbonilsukcinimido. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Pridedama etilo eterio (30 ml) ir 1N vandeninio KHSO_4 (30 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis plaunamas etilo eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Liekana chromatografuojama per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę (5x20 cm), eliuuojant metileno chlorido ir metanolio (9:1) mišiniu. Gaunama 531 mg (84 %) stiklo pavidalo junginio D. MS (M+H)⁺ 412.

E. 3-[(Trietilsilil)etoksikarbonilamino]-3-[N-[2-trimetilsilil)etoksimitil]imidazol-2-il]-propanalis

I maišomą junginio D mišinį dioksane (5 ml) ir vandenyje (5 ml) pridedama natrio perodato (94 mg, 0,37 mmol) ir osmio tetroksido (2 mg ištirpinti 0,5 ml vandens ir 0,5 ml dioksano). Mišinys maišomas 18 val. Pridedama metileno chlorido, atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis plaunamas metileno chloridu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Liekana chromatografuojama per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę (5x20 cm), eliuuojant metileno chlorido ir metanolio (9:1) mišiniu. Gaunama 90 mg (90 %) stiklo pavidalo junginio E.

F. 1-[(Trietilsilil)etoksikarbonilamino]-3-(1-(trimetilsilil)etoksimetilimidazol-2-il)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys F pagaminamas iš junginio E ir 1 pavyzdžio junginio C pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, maišant 16 val. Po chromatografijos (sparčioji chromatografija, silikagelis, 9:1 metileno

chloridas: metanolis) gaunamas stiklo pavidalo junginys F (44 %). MS $(M+H)^+$ 700.

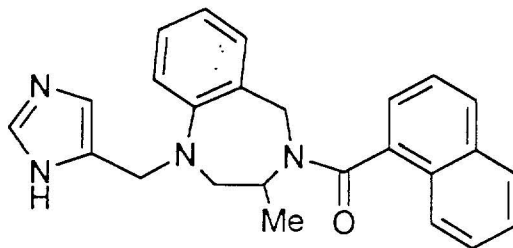
G. 1-[3-Amino-3-(1H-imidazol-2-il)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

Į junginio F (20 mg, 0,029 mmol) tirpalą TFA (3 ml) pridedama tetrabutilamonio fluorida (44 mg, 0,17 mmol), ir tirpalas šildomas 50 °C temperatūroje 16 val. Atšaldžius, tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama mišinyje, susidedančiame iš 0,1 % TFA metanolyje ir 0,1 % TFA vandenyje (50/50) ir supilama į YMC C18 kolonėlę (S-5, ODS 30x250 mm). Gryninimas HPLC metodu atliekamas tokiomis sąlygomis: tirpiklis A: 0,1 % TFA 90 % vandens ir 10 % metanolio mišinyje; tirpiklis B: 0,1 % TFA 90 % metanolio ir 10 % vandens mišinyje; 0-100 % B tirpiklyje A per 30 min. Frakcijos, kuriose yra didžiausia smailė, supilamas kartu ir liofilizuojamos iki alyvos pavidalo liekanos. Pridedama 1M vandeninio HCl (6 ml), ir tirpalas sukonzentruojamas iki baltos kietos medžiagos. Pakartojus šią stadiją, gaunama 9 mg (58 %) 15 pavyzdžio medžiagos, kuri yra balta kietą medžiaga.

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

^1H -BMR (CD_3OD , 270 MHz) δ 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).

16 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

16 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir D,L-alanino etilo esterio hidrochlorido pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką. Lyd. temp.: 180-185 °C.

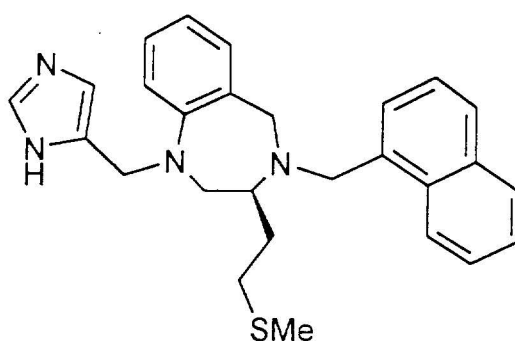
MS (M+H)⁺ 397.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₅H₂₄N₄O · 1,3 HCl · 1,3H₂O.

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

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

17 pavyzdys



(S)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į etilenglikolio dimetilo eterio (bevandenis, 20 ml) ir ličio aliuminio hidrido (17 mg, 0,45 mmol) suspensiją argono atmosferoje 0 °C temperatūroje lėtai sudedamas junginio 8 (75 mg, 0,15 mmol) mišinys etilenglikolio dimetilo eteryje. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, pamaišoma 30 min. ir virinama su grįžtamu šaldytuvu (85 °C) 18 val. Mišinys atšaldomas iki 0 °C, ir reakcija stabdoma pridedant iš eilės tetrahydrofurano ir vandens (po 1 ml) mišinio, vandeninio natrio hidroksido (2 ml, 1N) ir vandens (1 ml). Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, ir vakuume sukonzentravus filtratą, gaunama gintaro pavidalo alyva. Ši medžiaga ištirpinama metanolyje (2 ml), paveikiama vandenilio chlorido tirpalu (1 ml, bevandenis, 2M, eteryje), ir sukonzentravus vakuume, gaunamas 17 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga. Lyd. temp.: 115-120 °C.

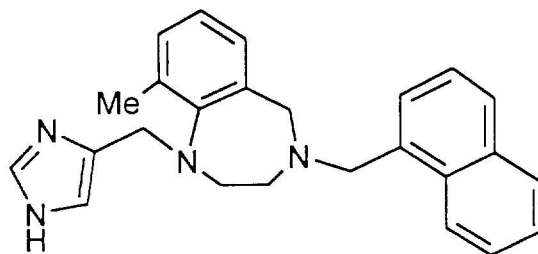
MS (M+H)⁺ 443.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₇H₃₀N₄S · 2,4 HCl · 2,6 H₂O.

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

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

18 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-9-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

18 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš 8-metilizatoinės rūgšties anhidrido ir glicino etilo esterio hidrochlorido pagal aprašytą reakcijų seką tokiems junginiams gauti: 1 pavyzdžio junginiui A, virinant su grįžtamu šaldytuvu 16 val.; 17 pavyzdžio junginiui, išskyrus tai, kad tirpikliu naudojamas THF; virinant su 1-naftalenkarboksirūgšties 4-nitrofenilesteriu toluene, esant DMAP; 1 pavyzdžio junginiui D.

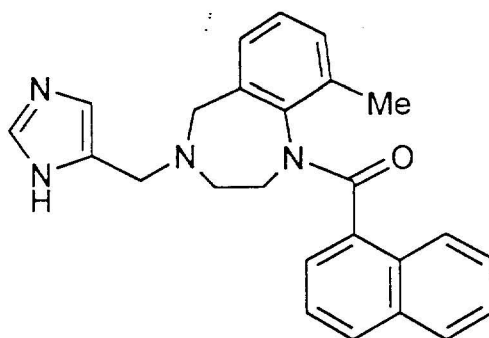
MS (M+H)⁺ 397.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₅H₂₄N₄O · 2 HCl.

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

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

19 pavyzdys



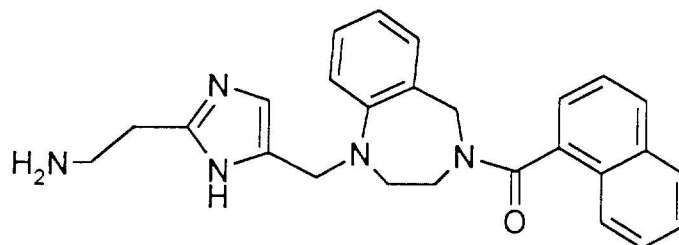
2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-9-metil-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

19 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepino pagal aprašytą reakcijų seką tokiems junginiams gauti: 4 pavyzdžio junginiui A; kopuliuojama su 1-naftalenkarboksirūgšties chloranhidridu, naudojant trietilaminą metileno chloride; Boc atskeliamas 4N HCl dioksane; 1 pavyzdžio junginiui D; chromatografavimas (silikagelis, sparčioji chromatografija, 9/1 CHCl₃/CH₃OH), po to apdorojus 1M HCl eteryje ir ištrynus su eteriu, gaunamas 19 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kietą medžiaga.

MS (M+H)⁺ 397.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD) δ 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).

20 pavyzdys



1-[[2-(2-Aminoetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. [2-(2-[[[(1,1-dimetil)-etoksikarbonil]amino]etil]-1-[(1,1-dimetil)-etoksikarbonil]-imidazol-4-il]metanolis

[2-(2-Aminoetil)-1H-imidazol-4-il]metanolio hidrochloridas buvo pagamintas taip, kaip aprašyta (Buschauer, et al., *Arch. Pharm.*, 315, 563 (1982)). Į 1,0 g šios negrynintos medžiagos (laikoma, kad yra 4,7 mmol) suspensiją 10 ml DMF pridedama 2 ml (14,1 mmol) trietilamino, ir suspensija maišoma 0,5 val. Po to į reakcijos mišinį pridedama 3,1 g (14,1 mmol) BOC

anhidrido ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, ir ši liekana chromatografuojama sparčiosios chromatografijos būdu per 100 cm³ silikagelio kolonėlę. Eliuuojama etilacetatu ir gaunama 1,27 g (3,7 mmol, 79 %) junginio A, kuris yra klampi geltona alyva.

B. [2-(2-[[[(1,1-dimetil)-etoksikarbonil]amino]etil]-1-[(1,1-dimetil)-etoksikarbonil]-imidazol-4-il]karboksaldehidas

Į 1,2 g (3,5 mmol) junginio A tirpalą 10 ml chloroformo pridedama 0,9 g (10 mmol) mangano dioksido. Reakcijos mišinys šildomas 50 °C temperatūroje, intensyviai maišant. Po 1, 2 ir 4 val. šildymo vis pridedama po 0,3 g MnO₂. Išlaikius 6 val. 50 °C temperatūroje, mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir be jokio apdorojimo chromatografuojamas sparčiosios chromatografijos būdu per 150 cm³ silikagelio kolonėlę. Eliuuojama 50 % etilacetatu heksane ir gaunama 673 mg (57 %) junginio B, kuris yra balta kristalinė medžiaga.

C. 1-[[2-(2-Aminoetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

Atliekama 1 pavyzdžio junginio C redukcinio amininimo reakcija junginiu B pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką. Gauta alyva chromatografuojama sparčiosios chromatografijos būdu (silikagelis, 50 % etilacetatas heksanuose), ir gaunamas baltų putų pavidalo junginio C bis-Boc analogas. Šios medžiagos 94 mg (0,15 mmol) tirpalas 3 ml 4N HCl-dioksane maišomas kambario temperatūroje 3 val. Nugarinus tirpiklį, gaunama baltų putų pavidalo liekana, kuri gryninama HPLC metodu per YMC S5 ODS (30x250 mm) kolonėlę. Naudojamas gradientinis eliuavimas nuo 0 iki 100 % tirpiklio B (A: 10 % metanolis:vanduo + 0,1 % TFA, B: 10 % vanduo:metanolis + 0,1 % TFA), ir gaunama alyvos pavidalo liekana, kuri paverčiama jos HCl druska, pridedant metanolinio HCl ir nugarinant tirpiklį. Nuo liekanos nugarinamas metanolis dar du kartus, ir gaunama 53 mg (0,10

mmol, 66 %) 20 pavyzdžio junginio, kuri yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 165 °C.

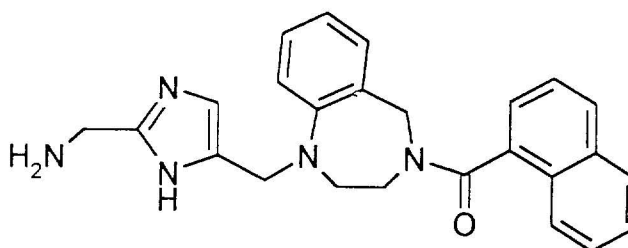
MS (M+H)⁺ 426.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₆H₂₇N₅O · 3 HCl.

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

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

21 pavyzdys



1-[[2-(2-Aminometil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

21 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš chloracetonitrilo ir 1 pavyzdžio junginio C pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką; lyd. temp.: 155-160 °C.

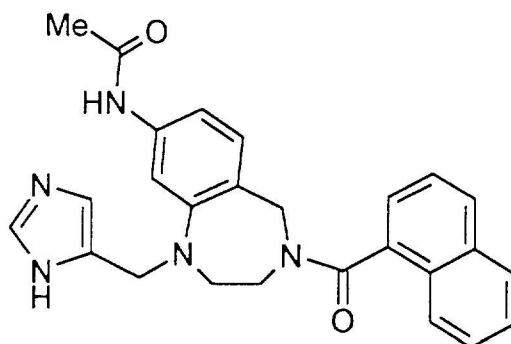
MS (M+H)⁺ 412.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₅H₂₅N₅O · 3 HCl.

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

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

22 pavyzdys



N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]acetamidas (dihidrochloridas)

A. 2-[2-[(1,1-Dimetil)-etoksikarbonil]amino]etilamino]-4-nitro-benzenkarboksirūgštis

Į 2-[[[(1,1-dimetil)-etoksikarbonil]amino]acetaldehido (6,0 g, 38 mmol), 4-nitroantranilo rūgšties (3,8 g, 19 mmol) ir acto rūgšties (2,0 ml) tirpalą metanolyje (150 ml) dalimis pridedama natrio cianborhidrido (2,3 g, 38 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., koncentruojamas vakuume, skaldomas 1N HCl (100 ml) ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3x100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (19/1/0,05 CHCl₃/MeOH/AcOH) ir gaunamas junginys A (4,4 g, 72 %), kuris yra kieta medžiaga. MS: (M+H)⁺ 326.

B. 2-[(2-amino)etilamino]-4-nitrobenzenkarboksirūgštis

Į junginį B (2,8 g, 8,6 mmol) kambario temperatūroje pridedama bevandenio HCl dioksane (4M, 20 ml, 80 mmol), ir mišinys maišomas 2 val. Tirpalas koncentruojamas vakuume, ir ištrynus liekaną su dietilo eteriu, gaunamas junginys B (2,1 g, 84 %), kuris yra kieta medžiaga. MS: (M+H)⁺ 226.

C. 8-Nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-5-onas

Į junginio B (1,0 g, 3,4 mmol) tirpalą DMF (12 ml) kambario temperatūroje pridedama difenilfosforilazido (1,1 ml, 5,0 mmol). Mišinys

maišomas 10 min., pridedama N-metilmorfolino (1,3 ml, 12 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 val. Po to reakcija stabdoma 10 % LiCl / 10 % NaHCO₃ (100 ml), ir vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (5x50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 10 % LiCl (2x60 ml), džiovinami (MgSO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana trinama su petrolio eteriu ir dietilo eteriu, ir gaunamas junginys C (0,42 g, 61 %), kuris yra kieta medžiaga. MS: (M+CH₃CN+H)⁺ 249.

D. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepinas

I junginio C (0,42 g, 2,0 mmol) tirpalą THF (5 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas borano dimetilsulfidas (10 M, 1,2 ml, 12 mmol). Mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Po to mišinys atšaldomas iki 0 °C, atsargiai pridedama metanolio (10 ml), ir tirpalas prisotinamas bevandeniu HCl. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., sukonzentruojamas vakuume ir liekana trinama su dietilo eteriu. Gaunamas junginys D (0,34 g, 65 %), kuris yra kieta medžiaga. MS: (M+H)⁺ 194.

E. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys E pagaminamas iš junginio D ir 1-naftalenkarboksirūgšties chloranhidrido pagal 2 pavyzdyje aprašytą junginio C sintezės metodiką, maišant 16 val. MS: (M+CH₃CN+H)⁺ 389.

F. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys F pagaminamas iš junginio E pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką, išskyrus tai, kad tirpikliu yra naudojamas metanolis, o laisva bazė naudojama sekančioje reakcijoje. MS (M+H)⁺ 428.

G. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinas

I junginio F (0,13 g, 0,29 mmol) tirpalą etanolio, vandens ir konc. HCl (500/50/1) mišinyje (26 ml) kambario temperatūroje pridedama geležies miltelių (0,15 g, 2,6 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (100 ml), plaunama 1N NaOH (100 ml) ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2x100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), nufiltruojama, ir sukonzentruojamas vakuume, gaunamas junginys G (0,60 g, 52 %), kuris yra kieta medžiaga. Junginys G naudojamas be papildomo gryninimo.

H. N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]acetamidas (dihidrochloridas)

I junginio G (0,050 g, 0,13 mmol) ir acto rūgšties anhidrido (0,024 ml, 0,25 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (2 ml) kambario temperatūroje pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,005 g). Mišinys maišomas 16 val., reakcija stabdoma 10 % NaHCO_3 (1 ml) ir MeOH (0,50 ml), ir maišoma kambario temperatūroje 15 min. Mišinys praskiedžiamas vandeniu (5 ml), ir tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3x50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), filtruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (19/1/0,01 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), ir reikiamos frakcijos koncentruojamos vakuume. Liekana ištirpinama MeOH (5 ml), paveikiama 1N HCl (2 ml), filtruojama per miliporinį filtrą ir po liofilizacijos gaunamas 22 pavyzdžio junginys (0,018 g, 32 %), kuris yra kieta medžiaga.

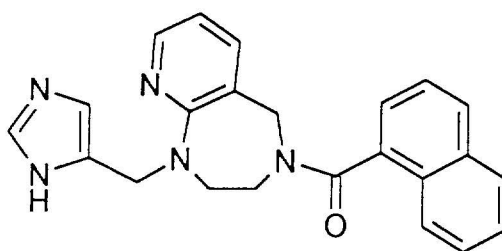
MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 440.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,0 \text{ HCl} \cdot 1,16 \text{ CH}_3\text{OH}$.

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

Rasta: C, 59,35; H, 5,81; N, 12,22.

23 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas (trihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepin-5-onas

2-Chlornikotinamido (4,0 g, 25,5 mmol) tirpalas etilendiamine (25 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Į šį tirpalą pridedama 5N NaOH (5,1 ml, 25,5 mmol), ir mišinys koncentruojamas vakuume. Negryna medžiaga chromatografuojama (silikagelis, 5-20 % CH₃OH/CHCl₃), ir gaunamas junginys A (339 mg, 8 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. MS (M+H+CH₃CN)⁺ 205.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas

Į junginio A (100 mg, 0,61 mmol) tirpalą sausame toluene (15 ml) pridedama diizobutilaliuminio hidrido (1M heksanuose, 3,1 ml, 3,1 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 36 val. Po 12 ir po 24 val. vėl pridedama DiBAH (kiekvieną kartą po 3,1 ml). Po 36 val. reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, ir reakcija stabdoma metanoliu. Susidaro klampus gelis, kuris ištirpinamas 1N HCl. Mišinys ekstrahuojamas EtOAc (15 ml), ir atskiriamas organinis sluoksnis. Vandeninis sluoksnis pašarminamas 5N NaOH ir ekstrahuojamas 10 % i-PrOH/CH₂Cl₂ (5x15 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentravus vakuume, gaunamas junginys B (79 mg, 87 %), kuris naudojamas nevalytas. MS (M+H+CH₃CN)⁺ 191.

C. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas

I junginio B (79 mg, 0,53 mmol), 1-naftalenkarboksirūgšties (115,5 mg, 0,67 mmol), EDC (128,4 mg, 0,67 mmol) ir HOBt (90,5 mg, 0,67 mmol) tirpalą bevandeniame DMF (2 ml) pridedama diizopropiletilamino (0,1 ml, 0,67 mmol). Po 3 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (5 ml) ir plaunamas 10 % LiCl. Organinis sluoksnis plaunamas 1N HCl ir atskiriamas. Vandeninis sluoksnis pašarminamas 5N NaOH ir ekstrahuojamas EtOAc (5x5 ml). Šie penki organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4 ir koncentruojami. Negryna medžiaga chromatografuojama (silikagelis, 0-5 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$), ir gaunamas junginys C (96 mg, 60 %), kuris yra rusva alyva. MS $(\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN})^+$ 345.

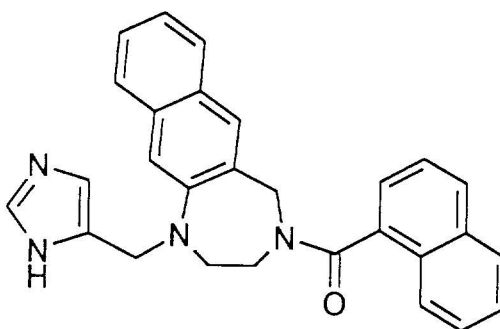
D. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas (trihidrochloridas)

I junginio C (30 mg, 0,10 mmol) ir 4-formilimidazolo (14,5 mg, 0,50 mmol) tirpalą dichloretane (0,5 ml) ir acto rūgštyje (0,25 ml) pridedama $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29,7 mg, 0,14 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 val. ir 80 °C temperatūroje 12 val. Vėl pridedama 4-formilimidazolo (14,5 mg, 0,50 mmol) ir $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30 mg, 0,14 mmol), ir reakcijos mišinys šildomas 80 °C temperatūroje dar 24 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas EtOAc (2 ml) ir pridedama NH_4OH (konc., 2 ml). Pamaišius 3 val., pridedama NaHCO_3 (sotus tirpalas, 3 ml) ir dar EtOAc (5 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc (3x5 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi ir plaunami NH_4Cl (sotus tirpalas, 5 ml), džiovinami Na_2SO_4 ir sukongcentruojami vakuume. Negryna medžiaga ištirpinama metanolyje (2 ml) ir gryninama HPLC metodu (YMC S5 ODS 30x250 mm kolonėlė, tirpiklis A: 10 % $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ pagal masę/0,1 % TFA, tirpiklis B: 90 % $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ pagal masę/0,1 % TFA, gradientas: 0-100 % B tirpiklyje A per 60 min. 25 ml/min. greitis, kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui). Frakcijos, kuriose yra produktas, sumaišomos, koncentruojamos vakuume, liekana ištirpinama 1N

HCl ir liofilizuojama, vėl ištirpinama vandenyje ir liofilizuojama. Gaunamas 23 pavyzdžio junginys, kuris yra pūkų pavidalo kieta medžiaga (4 mg, 8 %).

^1H -BMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 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), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,53-3,65 (m, 1,5H), 3,42-3,45 (m, 1H); MS $(\text{M} + \text{H})^+$ 384.

24 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepinas (dihidrochloridas)

A. 2H-3,1-Naftoksazin-2,4(1H)-dionas

Į ledu šaldomą 25 g (10,7 mmol) 80 % 2-amino-3-naftalenkarboksirūgšties ir 2,5 g (8,5 mmol) trifosgeno suspensiją 70 ml acetonitrilo argono atmosferoje sulašinama 0,35 ml (25 mmol) trietilamino. Maišoma tol, kol ledo vonios temperatūra pasiekia kambario temperatūrą ir po to per naktį maišoma kambario temperatūroje. Tada į gautą suspensiją pridedama 2 ml metanolio ir maišoma dar valandą. Nufiltravus kieta medžiagą, gaunama 2,5 g (priimama, kad išeiga yra 100 %) junginio A, kuris yra rusvi milteliai.

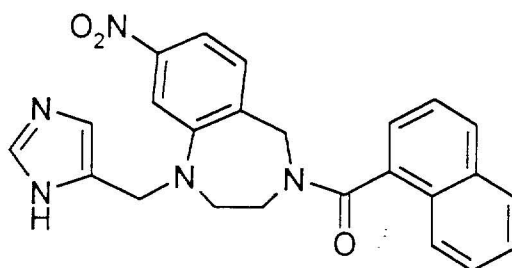
B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-**naftalenilkarbonil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepinas (dihidrochloridas)**

24 pavyzdžio junginys (nelabai balta amorfinė kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal reakcijų seką tokiems junginiams gauti: 1 pavyzdžio junginiui A, virinama 10 val; 2 pavyzdžio junginiui B, išskyrus tai, kad tirpikliu naudojamas THF, o produkto:bornano kompleksas suskaldomas virinant su vandeniniu HCl; 2 pavyzdžio junginiui C, išskyrus tai, kad chromatografijoje naudojamas 50 % etilacetatas heksane; 1 pavyzdžio junginiui D, ir produktas gryninamas preparatine HPLC (YMC S5 ODS (30x250 mm kolonėlė, gradientinis eliuavimas nuo 40 iki 100 % tirpiklio B (A: 10 % metanolis:vanduo + 0,1 % TFA, B: 10 % vanduo:metanolis + 0,1 % TFA) ir paverčiamas HCl druska, veikiant HCl-MeOH.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{28}H_{24}N_4O \cdot 1,5 HCl \cdot 0,25 H_2O$.

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

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

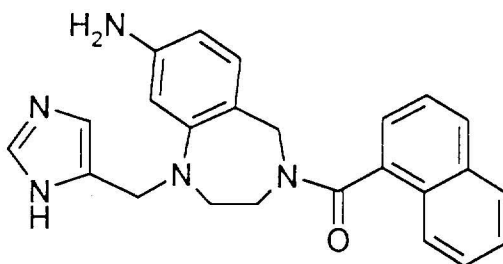
25 pavyzdys**2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)**

I 22 pavyzdžio junginio E (0,50 g, 1,43 mmol), 4-formilimidazolo (0,41 g, 4,3 mmol) ir AcOH (4 ml) tirpalą CH_2Cl_2 (4 ml) pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,91 g, 4,3 mmol). Pamašius 15 val., mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 (10 ml), NH_4OH (5 ml) ir $NaHCO_3$ (5 ml) ir maišoma 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2x50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami $MgSO_4$, nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas, chromatografuojant per silikagelio

kolonėlę, eliuuojamą 19/1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, ir gaunamas 25 pavyzdžio junginys (0,52 g, 85 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. (25 pavyzdžio junginys yra taip pat ir 22 pavyzdžio junginys F).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 428.

26 pavyzdys

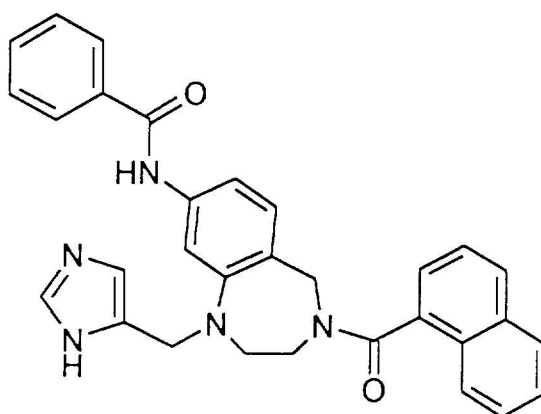


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

I 25 pavyzdžio junginio (0,10 g, 0,23 mmol) tirpalą $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2 ml, 1:1) pridedama 16 % vandeninio TiCl_3 (2 ml). Pamaišius 15 min., reakcijos mišinys pašarminamas 1N NaOH ir NaHCO_3 ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama 0,92 g (73 %) 26 pavyzdžio junginio. 20 mg šios medžiagos mėginys veikiamas 1M HCl eteryje (2 ml). Susidaro gelsva kieta medžiaga, kuri keletą kartų trinama su eteriu, išdžiovinama vakuume, ir gaunamas 26 pavyzdžio junginys (23 mg), kuris yra gelsva kieta medžiaga. (26 pavyzdžio junginys taip pat yra ir 22 pavyzdžio junginys G).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 398.

27 pavyzdys



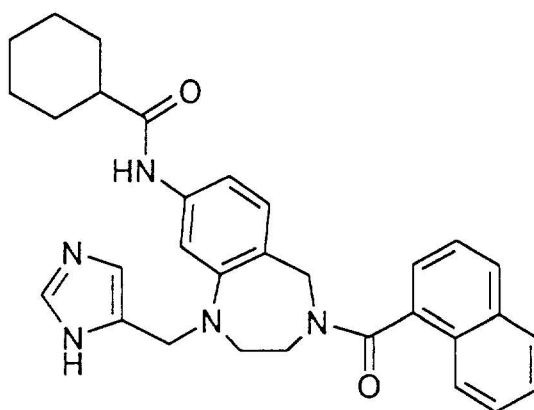
N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]benzamid (dihidrochloridas)

Į 26 pavyzdžio junginio (0,042 g, 0,10 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml) ir trietilaminą (0,01 g, 0,016 ml) 0 °C temperatūroje pridedama benzoilo chlorido (0,016 g, 0,013 ml). Pamaišius 2 val., mišinys praskiedžiamas NaHCO_3 (2 ml) ir CHCl_3 (10 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2x20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Liekana gryninama per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1). Produktas veikiamas 1M HCl eteryje (2 ml). Susidaro gelsva kieta medžiaga, kuri keletą kartų trinama su eteriu, išdžiovinama vakuume, ir gaunamas 27 pavyzdžio junginys (0,015 g, 28 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 502.

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

28 pavyzdys

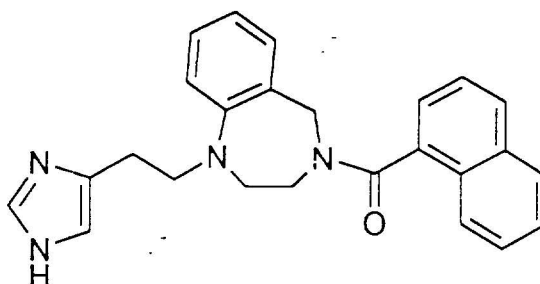


N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamidas (dihidrochloridas)

28 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 26 pavyzdžio junginio ir cikloheksanarbonilchlorido pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką. Negrynas produktas veikiamas tiesiogiai HCl/eteryje. Geltona kieta medžiaga, kuri susidaro keletą kartų trinant su eteriu, išdžiovinama vakuume ir gaunamas 28 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga. Išeiga 90 %. MS (M+H)⁺ 508.

IR: (KBr): 3434, 2930, 1611, 1508, 1424, 1263 cm⁻¹.

29 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[1-okso-2-(1-trifenilmetil-imidazol-4-il)etil]-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 250 mg (0,68 mmol) N-trifenilmetil-4-imidazolacto rūgšties ir 94 μl (0,68 mmol) trietilamino tirpalą 3 ml THF -30 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinama 97 μl (0,75 mmol) izobutilchlorformiato. Pamaišoma 10 min., ir pridedamas 253 mg (1,02 mmol) 4 pavyzdžio junginio A tirpalas 1 ml THF. Sušilęs iki kambario temperatūros mišinys maišomas 7 val., po to praskiedžiamas etilacetatu. Tirpalas plaunamas sočiu NaCl, sočiu NaHCO₃, vėl sočiu NaCl, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Gauta alyva chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 75 % etilacetatas:heksanai), ir gaunama 195 mg (0,33 mmol, 48 %) junginio A, kuris yra balta putų pavidalo kieta medžiaga.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 100 mg (0,17 mmol) junginio A tirpalą 1 ml THF argono atmosferoje pridedama 1 ml (1 mmol) 1M borano THF. Kai nustoja putoti, mišinys pašildomas 60 °C temperatūroje 1 val. ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Pridedama konc. HCl (0,5 ml), tirpalas pašildomas 60 °C temperatūroje 1 val. ir nugarinamas iki sausos liekanos. Ši liekana praskiedžiama vandeniu, tirpalas plaunamas du kartus etilacetatu, pašarminamas, lašinant 40 % KOH vandenyje, ir ekstrahuojamas metileno chloridu (3x). Sumaišyti metileno chlorido ekstraktai plaunami sočiu NaCl (2x), džiovinami (MgSO₄) ir nugarinus tirpiklį, gaunama 39 mg klampios alyvos. Ši medžiaga chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, CHCl₃:MeOH:NH₄OH 80:20:2), ir gaunama 16 mg (0,066 mmol, 40 %) alyvos pavidalo junginio B.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginys C pagaminamas iš junginio B (30 mg, 0,12 mmol) pagal 23 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką, maišant 18 val. Mišinys

nugarinamas iki sausos liekanos, liekana chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 10 % metanolis:chloroformas) ir gaunama 33 mg medžiagos, kuri gryninama preparatinės HPLC metodu per YMC S5 ODS (30x250 mm) kolonėlę. Panaudojus gradientinį eliuavimą nuo 30 iki 100 % tirpiklio B (A: 10 % metanolis:vanduo + 0,1 % TFA, B: 10 % vanduo:metanolis + 0,1 % TFA), gaunama skaidri stiklo pavidalo liekana, kuri paverčiama HCl druska, veikiant HCl-MeOH; gaunama 20 mg (0,04 mmol, 36 %) 29 pavyzdžio junginio, kuris yra kieta putų pavidalo medžiaga.

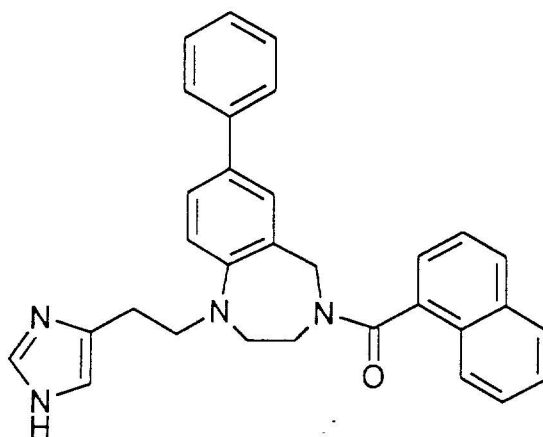
MS (M+H)⁺ 397.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₅H₂₄N₄O · 2 HCl · 1,5 H₂O.

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

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

30 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

I 12 pavyzdžio junginio B (5,2 g, 23 mmol) tirpalą THF (50 ml) pridedama di-tret-butildikarbonato (6,1 g, 28 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, etilacetatas) ir gaunamas alyvos pavidalo junginys A (5,7 g, 91 %). MS: (M+H)⁺ 325.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

30 pavyzdžio junginys pagaminamas iš junginio A pagal tokią 3 stadijų metodiką, naudojamą šiems junginiams gauti: 29 pavyzdžio junginiui A; 29 pavyzdžio junginiui B, virinant su grįžtamu šaldytuvu 4 val. ir borano perteklių suskaldant lašinant metanolį; 3 pavyzdžio junginiui B, maišant kambario temperatūroje 2 val. ir chromatografuojant sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį, eliuuojant 10 % metanolio chloroforme, o po to preparatinės HPLC metodu (YMC S5 ODS (30x250 mm) kolonėlė; gradientinis eliuavimas nuo 40 iki 100 % tirpiklio B (A: 10 % metanolis:vanduo + 0,1 % TFA, B: 10 % vanduo:metanolis + 0,1 % TFA); skaidri stiklo pavidalo liekana paverčiama HCl druska, veikiant HCl-MeOH; gaunamas 30 pavyzdžio junginys, kuris yra putų pavidalo kieta medžiaga.

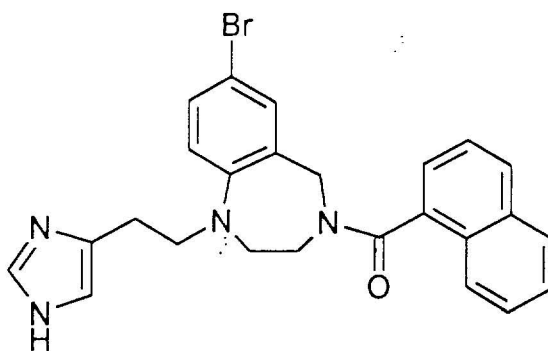
MS (M+H)⁺ 473.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₁H₂₈N₄O · 2,15 HCl · 1H₂O.

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

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

31 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

31 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 7-brom-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 11 pavyzdyje aprašytą junginio B sintezės metodiką) pagal metodikas, naudojamas tokiems junginiams gauti: 4 pavyzdžio junginiui A; 29

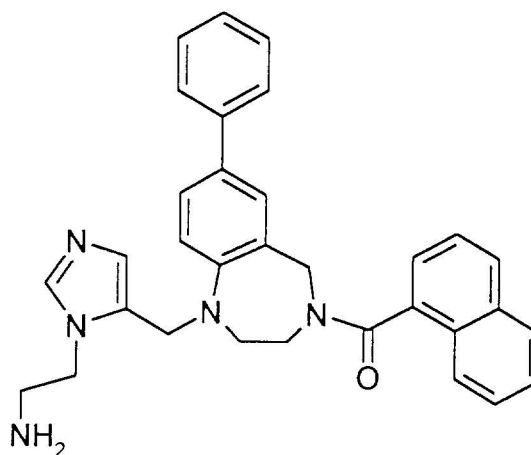
pavyzdžio junginiui A, maišant 2 val. ir chromatografijoje naudojant etilacetatą; 29 pavyzdžio junginiui B, redukuojant boranu, virinama su grįžtamu šaldytuvu 3 val., veikiama HCl 60 °C temperatūroje 2 val. ir chromatografijoje naudojamas chloroformas: metanolis: NH₄OH (90:10:1); 23 pavyzdžio junginiui C, chromatografuojama per silikagelį, naudojant 20 % metanolį chloroforme, ir preparatine HPLC, naudojant 40-100 % B gradientą. MS (M+H)⁺ 475.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₅H₂₃N₄OBr · 2 HCl · 0,35 H₂O.

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

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

32 pavyzdys



1-[[1-(2-Aminoetil)-1H-imidazol-5-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 1-[[1-[(1,1-Dimetiletoksi)-karbonil]-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

150 mg (0,33 mmol) 12 pavyzdžio junginio, 144 mg (0,66 mmol) di-t-butildikarbonato ir 5 mg dimetilaminopiridino tirpalas 2 ml metileno chlorido maišomas argono atmosferoje per naktį. Neapdorotas mišinys chromatografuojamas sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 50 % etilacetatas heksanuose), ir gaunama 142 mg (0,25 mmol, 77 %) junginio A, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

B. 1-[[1-(2-(N-ftalimidoetil)-1H-imidazol-5-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

Į ledu šaldomą 0,5 g (2,6 mmol) N-hidroksietilftalimido ir 315 μ l (3,9 mmol) piridino tirpalą 5 ml metileno chlorido argono atmosferoje sulašinamas 527 μ l (3,1 mmol) trifluormetansulfonrūgšties anhidrido tirpalas 5 ml metileno chlorido. Šaldant maišoma dar 0,5 val., po to kambario temperatūroje - 1 val. Susidaro daug purių nuosėdų. Reakcijos mišinys hidrolizuojamas, pridendant ledo, ir maišoma 10 min. Organinis sluoksnis plaunamas 5 % NaHSO₄ ir sočiu NaCl, džiovinamas (MgSO₄), ir nugarinus tirpiklį, gaunama 615 mg (1,9 mmol, 73 %) trifluormetansulfonato, kuris yra balta kieta medžiaga. Šio trifluormetansulfonato 44 mg (0,13 mmol) ir 75 mg (0,13 mmol) junginio A tirpalas 1,5 ml metileno chlorido maišomas per naktį argono atmosferoje. Neapdorotas mišinys chromatografuojamas sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, etilacetatas, po to 10 % metanolis chloroforme), ir gaunama 41 mg (0,065 mmol, 50 %) junginio B, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

C. 1-[[1-(2-Aminoetil)-1H-imidazol-5-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

60 mg (0,095 mmol) junginio C ir 100 μ l hidrazino tirpalas 0,5 ml metanolio maišomas per naktį argono atmosferoje. Gautos nuosėdos nufiltruojamos, ir skaidrus bespalvis filtratas chromatografuojamas preparatinės HPLC metodu per YMC S5 ODS (30x250 mm) kolonėlę. Panaudojus gradientinį eliuavimą nuo 25 iki 100 % tirpiklio B (A: 10 % metanolis:vanduo + 0,1 % TFA, B: 10 % vanduo:metanolis + 0,1 % TFA), gaunama balta kieta medžiaga, kuri paverčiama HCl druska, veikiant HCl-MeOH, ir gaunama 11 mg (0,18 mmol, 19 %) 32 pavyzdžio junginio, kuris yra amorfinė gelsva kieta medžiaga.

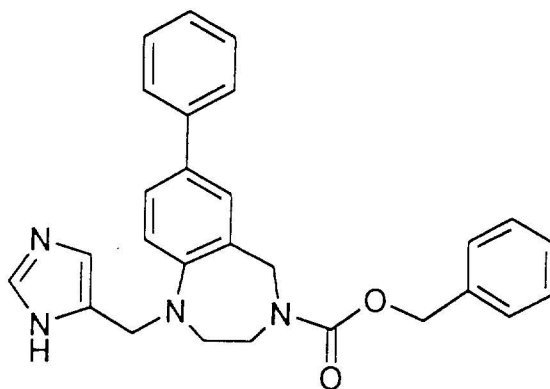
MS (M+H)⁺ 502.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD, rotamerų/konformerų mišinys): δ 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 ir 9,18 (1H, m).

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

33 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgštis (fenilmetilo esteris)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

I 30 pavyzdžio junginio A (4,6 g, 14 mmol) ir 4-formilimidazolo (2,7 g, 28 mmol) tirpalą 1:1 metileno chloride/AcOH (40 ml) kambario temperatūroje pridedama natrio triacetoksiborhidrido (4,5 g, 21 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama metileno chloride (100 ml) ir 1/1 1N NaOH/NH₄OH (100 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Atskiriamas organinis sluoksnis, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas metileno chloridu (3x50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (19/1 CHCl₃/MeOH), gaunamas junginys A (5,7 g, 100 %), kuris yra kieta medžiaga. MS: (M+H)⁺ 405.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginį A (2,0 g, 5,0 mmol) pridedama bevandenio HCl (4M, 20 ml, 80 mmol) dioksane. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama vandenyje (10 ml) ir pridedama 1N NaOH (15 ml). Tirpalas ekstrahuojamas metileno chloridu (4x75 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), nufiltruojama ir sukonzentruojamas vakuume, gaunamas junginys B (1,45 g, 97 %), kuris yra kieta medžiaga. MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 305.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgštis (fenilmetilo esteris)

Į junginio B (0,2 M, 1,0 ml, 0,16 mmol) tirpalą DMF pridedama p-nitrofenilbenzilkarbonato (0,04 g, 0,16 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val., praskiedžiamas etilacetatu (50 ml) ir plaunamas 10 % LiCl (50 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Organinės frakcijos sumaišomos, plaunamos 10 % LiCl (2x50 ml), džiovinamos (MgSO_4), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (19/1/0,05 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$), gaunamas 33 pavyzdžio junginys (0,07 g, 93 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

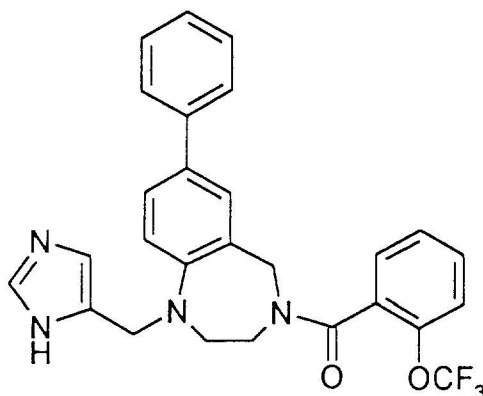
MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 439.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,05 \text{H}_2\text{O}$.

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

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

34 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[2-(trifluormetoksi)benzoil]-1H-benzodiazepinas

Į o-trifluormetoksibenzenkarboksirūgštį (0,021 g, 0,10 mmol) kambario temperatūroje pridedamas HOAt (0,014 g, 0,10 mmol) tirpalas DMF (0,5 ml). Į šį mišinį pridedamas 33 pavyzdžio junginio B (0,2 M, 0,50 ml, 0,16 mmol) tirpalas DMF ir diizopropilkarbodiimidaz (DIC, 0,013 ml, 0,10 mmol, 1,0 ekv.), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Mišinys gryninamas jonų mainų chromatografijos metodu per kietos fazės ekstrakcijos kolonėlę, naudojant tokią operacijų seką:

- 1) Varian'o kietos fazės ekstrakcijos kolonėlė (1,5 g, SCX katijonitas) kondicionuojama 10 ml MeOH/CH₂Cl₂;
- 2) mišinys suleidžiamas į kolonėlę, naudojant 10 ml švirkštą, kad būtų palaikomas pastovus sistemos slėgis;
- 3) kolonėlė plaunama 3x7,5 ml MeOH/CH₂Cl₂ (1:1);
- 4) kolonėlė plaunama 1x 7,5 ml 0,01 N amoniako MeOH;
- 5) kolonėlė eliuuojama 7,5 ml 1,0 N amoniako MeOH, ir eliuatas renkamas į pasvertą rinktuvą.

Tirpalas, kuriame yra produktas, koncentruojamas Savant Speed Vac sistema (maždaug 2 mm Hg, 20 val.). Liekana ištirpinama CH₃CN (1 ml) ir vandens (1 ml) mišinyje ir liofilizuojama; gaunamas 34 pavyzdžio junginys (0,42 g, 85 %), kuris yra baltas liofiliatas.

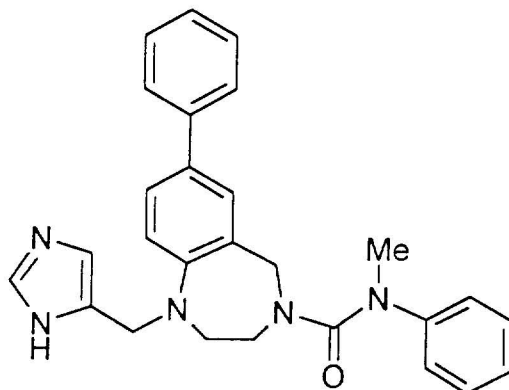
MS (M+H)⁺ 493.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₇H₂₃N₄O₂F₃ · 0,68 H₂O.

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

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

35 pavyzdys



1,2,3,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-N,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (dihidrochloridas)

A. 7-Fenil-1,2,3,5-tetrahydro-N-metil-N-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas

Į maišomą 115 mg (0,5 mmol) 12 pavyzdžio junginio B, 3 ml CH_2Cl_2 ir 2,5 ml 1N NaOH mišinį 0 °C temperatūroje per 3 min. supilamas 94 mg (0,55 mmol) N-metil-N-fenilkarbamilchlorido tirpalas 1,5 ml CH_2Cl_2 . Po 1,5 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir vandeniu, ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2x), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunama 177 mg (99 %) stiklo pavidalo junginio A.

B. 1,2,3,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-N,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (dihidrochloridas)

35 pavyzdžio junginys pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką. Chromatografiškai išgryninus (silikagelis, 7 % metanolio, 0,5 % amonio hidroksido, 93 % metileno chlorido) ir po to pavertus hidrochlorido druska, gaunamas miltelių pavidalo 35 pavyzdžio junginys; lyd. temp.: 97-102 °C.

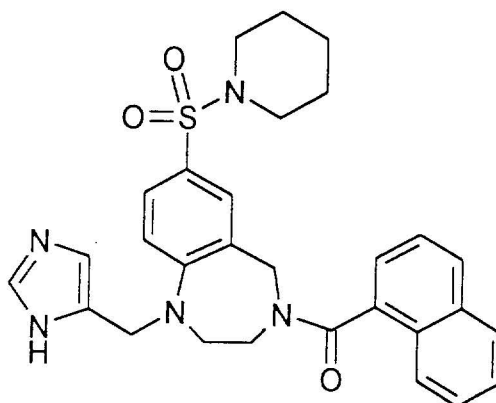
MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 438⁺.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{27}H_{27}N_5O \cdot 1,2 HCl \cdot 0,75 H_2O \cdot 0,25 C_4H_{10}O$.

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

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

36 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(1-piperidinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-(1-piperidinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Maišomas 1 pavyzdžio junginio A (400 mg, 2,3 mmol) tirpalas 10 ml chlorsulfato rūgšties šildomas 100 °C temperatūroje 6 val. Tirpalas supilamas į ledo ir vandens mišinį. Vandeninė suspensija ekstrahuojama etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami ir filtruojami. Filtratas sumaišomas su piperidinu (0,2 ml) 0 °C temperatūroje. Reakcija vykdoma 30 min. Gautas tirpalas plaunamas 10 % HCl, sočiu NH_4Cl tirpalu, džiovinamas iš koncentruojamas. Liekana trinama su eteriu, ir gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (250 mg, 34 %). $(M-H)^+$ 322.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-(1-piperidinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą LAH (200 mg, 5 mmol) suspensiją glime dalimis pridedama junginio A (185 mg, 0,57 mmol). Sudėjus junginį, mišinys šildomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 4 val. Po to mišinys atšaldomas iki 0 °C ir pridedama etilacetato (20 ml), o po to NH_4OH (0,3 ml) tirpalo. Mišinys

maišomas kambario temperatūroje 18 val. Susidariusi suspensija nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą, gaunamas junginys B, kuris yra alyva (90 mg, 53 %). $(M-H)^+$ 295.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(1-piperidinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

36 pavyzdžio junginys pagaminamas iš junginio B, panaudojant 2 stadijų metodiką, aprašytą 2 pavyzdžio junginiui C gauti, o po to 1 pavyzdžio junginiui D gauti.

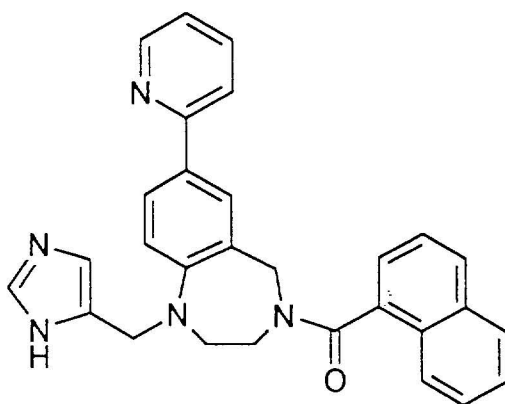
MS $(M+H)^+$ 530⁺.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{29}H_{31}N_5O_3S \cdot 1,1 HCl \cdot 0,2 \text{ tolueno} \cdot 0,5 C_4H_{10}O$.

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

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

37 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-piridin-2-il-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-trifenilmetil-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepinas

I 11 pavyzdžio junginio (6,83 mmol, 3,15 g) ir trietilamino (34 mmol, 4,7 ml) tirpalą acetonitrile (100 ml) pridedama trifenilmetilchlorido (6,83 mmol, 1,9 g), ir reakcijos mišinys maišomas 2 val. Gautas homogeninis geltonas

tirpalas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu, gaunama 3,9 g (81 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 703.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-piridin-2-il-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

Junginio A (0,28 mmol, 200 mg), 2-(*tri-n*-butilstanil)piridino (1,4 mmol, 520 mg) ir Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,034 mmol) mišinys degazuotame THF (3 ml) šildomas 75 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas 30 ml MeOH ir veikiamas 2,0 ml TFA. Mišinys pamaišomas 12 val., koncentruojamas, gryninamas preparatinės HPLC metodu, ir pavertus į HCl druską, gaunama 46 mg (30 % abi stadijos) 37 pavyzdžio junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga.

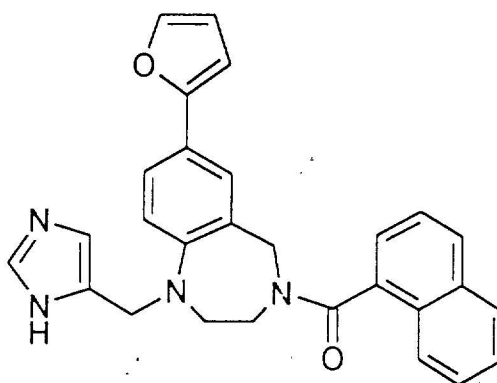
MS (M+H)⁺ 460⁺.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₉H₂₅N₅O · 3,09 HCl.

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

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

38 pavyzdys

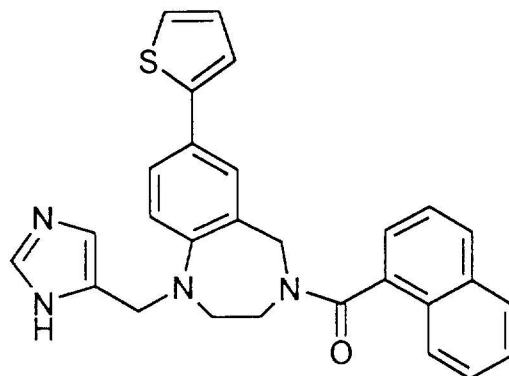


7-(2-Furanil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

38 pavyzdžio junginys (žalia kieta medžiaga) pagaminamas (11 % išeiga) iš 37 pavyzdžio junginio A ir 2-(tributilstanil)furano pagal 37 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.

MS: $(M+H)^+$ 449⁺.

39 pavyzdys

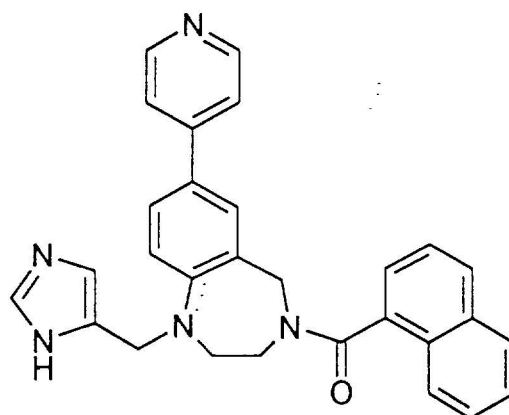


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(2-tienil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

39 pavyzdžio junginys (žalia kieta medžiaga) pagaminamas (10 % išeiga) iš 37 pavyzdžio junginio A ir 2-(tributilstanil)tiofeno pagal 37 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.

MS: $(M+H)^+$ 465.

40 pavyzdys

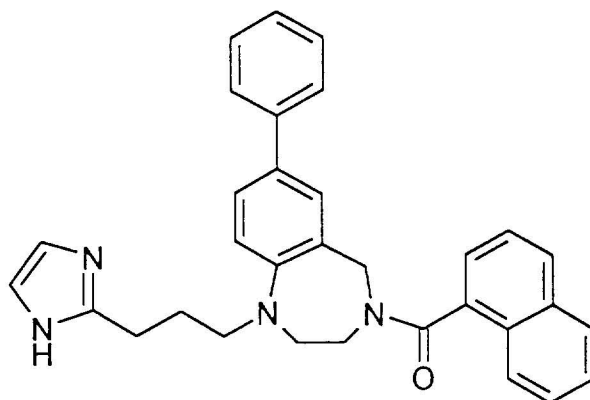


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 11 pavyzdyje aprašytą metodiką, 0,26 mmol, 100 mg) ir NEt_3 (1,04 mmol, 150 μ l) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama

trifluoracto rūgšties anhidrido (0,4 mmol, 60 μ l), ir homogeninis bespalvis tirpalas palaikomas kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas, ir liekana perleidžiama per trumpą silikagelio kolonėlę (gradientinis eliuavimas: 30 % etilacetatas/heksanuose iki gryno etilacetato). Išskiriama pūkų pavidalo balta kieta medžiaga, kuri tolimesnėje stadijoje naudojama be papildomo gryninimo. Ši medžiaga ištirpinama toluene (2,0 ml) kartu su 4-(tributilstanil)piridinu (0,52 mmol, 190 mg) ir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol), ir 15 min. per tirpalą leidžiamas argonas. Rudas homogeninis tirpalas šildomas 115 °C temperatūroje 20 val., ir gaunamas juodas heterogeninis tirpalas. Reakcijos mišinys sukongcentruojamas, liekana ištirpinama MeOH/2N NaOH (vand.) (5 ml : 5 ml) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 30 min. Sumažintame slėgyje nugarinamas MeOH, reakcijos mišinys paskirstomas tarp 10 % izopropanolio/ CH_2Cl_2 ir 2N NaOH/sotaus NaCl (1:1, 10 ml) ir ekstrahuojamas 2x 10 % izopropanoliu/ CH_2Cl_2 (2x5 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos Na_2SO_4 , koncentruojamos, ir polinėms priemaišoms pašalinti liekana perleidžiama per trumpą silikagelio kolonėlę (eliuojama 95:5:1 CHCl_3 :MeOH:TEA). Negryna medžiaga ištirpinama 1,2-dichloretano:AcOH mišinyje (1:1, viso 2 ml), veikiama 4-formilimidazolu (62 mg, 0,65 mmol) ir $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,78 mmol, 165 mg), ir mišinys šildomas 55 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas, paskirstomas tarp 10 % izopropanolio/ CH_2Cl_2 ir 2N NaOH/sočiame NaCl (1:1, 10 ml) ir ekstrahuojamas 2 x 10 % izopropanoliu/ CH_2Cl_2 (2x5 ml). Sumaišyta organinė fazė koncentruojama, liekana ištirpinama MeOH/TFA (5 ml : 0,5 ml) ir gryninama preparatinės HPLC,metodu (YMC S5 ODS 30x250 mm; sulaikymo laikas = 19-21 min; gradientinis eliuavimas nuo 0 iki 100 % buferio B per 30 min; buferis A = MeOH:H₂O:TFA (10:90:0,1); buferis B = MeOH:H₂O:TFA (90:10:0,1); 25 ml/min). Trifluoracetato druska paverčiama HCl druska liofilizuojant 1M HCl (2x5 ml), ir gaunama 75 mg (50 % išeiga per 4 stadijas) 40 pavyzdžio junginio, kuris yra blizganti, geltona kieta medžiaga. MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 460.

41 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 3-[Imidazol-2-il]propenkarboksirūgštis (etilo esteris)

I šaldomą (0 °C) natrio hidrido (1,86 g, 45,8 mmol, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, perplauta THF ir išdžiovinta N₂) tirpalą 1,2-dimetoksietane (DME, 20 ml) per 15 min. sulašinamas trietilfosfonacetatas (12 g, 54,1 mmol) ištirpintas DME (10 ml). Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to pridedama 2-imidazolacetaldehido (4 g, 41,6 mmol) 20 ml DME. Tirpalas maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu (85 °C) 15 min., po to atšaldomas iki 60 °C ir laikomas 1 val. Šaldant, tirpalas sukonzentruojamas iki 1/2 tūrio ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga perkristalinama iš metanolio/etilacetato/heksanų mišinio, ir gaunama 5,1 g (74 %) junginio A, kuris yra balta kristalinė medžiaga. MS (M+H)⁺ 167⁺.

B. 3-[Imidazol-2-il]propankarboksirūgštis (etilo esteris)

Junginio A (4,01 g, 24,2 mmol) tirpalas absoliučiaje etanolyje (100 ml, pašildytas, kad medžiaga ištirptų) hidrinamas, naudojant Pd/C (0,5 g), kambario temperatūroje 16 val. Vakuume pašalinus H₂, katalizatorius nufiltruojamas per celito sluoksnį. Vakuume sukonzentravus filtratą, gaunama 4,0 g (100 %) junginio B, kuris yra balta kristalinė medžiaga. MS (M+H)⁺ 169⁺.

C. 3-[N-trifenilmetil-imidazol-2-il]propankarboksirūgštis (etilo esteris)

Junginys B pagaminamas iš junginio A pagal 6 pavyzdyje aprašytą junginio A sintezės metodiką, tirpikliu naudojant metileno chloridą, o baze - trietilaminą. Po vandeninio tirpalo apdorojimo, perkristalinimo iš etilacetato/heksanų mišinio gaunamas junginys B, kuris yra balta mikrokristalinė medžiaga MS (M+H)⁺ 411⁺.

D. 3-[N-trifenilmetil-imidazol-2-il]propan-1-olis

Junginio C (0,80 g, 1,95 mmol) tirpalas THF (15 ml) atšaldomas iki 0 °C argono atmosferoje ir maišant sulašinamas 1M ličio aliuminio hidrido (2 ml, 2 mmol) tirpalas. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Lėtai pridedama vandens (2 ml), ir tirpalas sukonzentruojamas. Pridedama vandens (40 ml) ir etilo eterio (60 ml), ir atskiriami sluoksniai. Eterinis sluoksnis džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana chromatografuojama (sparčioji chromatografija per silikagelį, 10:1 metileno chloridas:metanolis). Frakcijos, kuriose yra produktas, supilamos kartu ir sukonzentravus gaunama 680 mg (95 %) junginio D, kuris yra balta kristalinė medžiaga. MS (M+H)⁺.

E. 3-[N-trifenilmetil-imidazol-2-il]propanalis

Oksalilo chlorido (0,3 ml, 0,6 mmol) tirpalas 2 ml metileno chlorido argono atmosferoje atšaldomas iki -63 °C. Per 10 min. pridedama DMSO (0,056 ml, 0,8 mmol) metileno chloride (0,5 ml), o po to per 15 min., laikant reakcijos mišinio temperatūrą žemiau -50 °C, pridedamas junginio D (147 mg, 0,4 mmol) tirpalas metileno chloride (6 ml). Gautas skaidrus tirpalas maišomas 50 min. -63 °C temperatūroje. Per 15 min., laikant tirpalo temperatūrą žemiau -50 °C, pridedamas trietilamino (0,25 ml, 1,8 mmol) tirpalas metileno chloride (1 ml). Mišinys maišomas 15 min., po to pridedama 1M kalio rūgščiojo sulfato (4,5 ml), vandens (20 ml) ir etilo eterio (60 ml). Atskiriami sluoksniai, vandeninis sluoksnis pašarminamas pusiau sočiu vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu ir plaunamas etilacetatu (3x30 ml).

Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunama 146 mg (>99 %) junginio E, kuris yra gelsva derva.

F. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą EDC (3,0 g, 15,63 mmol), HOBt (2,1 g, 15,63 mmol) ir 1-naftalenkarboksirūgšties (2,42 g, 14,06 mmol) tirpalą DMF (20 ml) staigiai supilamas 12 pavyzdžio junginio B (3,5 g, 15,63 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (2,73 ml, 15,63 mmol) tirpalas DMF (10 ml). Mišinys maišomas 4 val., supilamas į vandenį (200 ml), ir produktas ekstrahuojamas etilacetatu (2x100 ml). Sumaišyti etilacetato sluoksniai plaunami vandeniu (3x200 ml), sočiu NaCl (100 ml), džiovinami (MgSO_4), sukonzentruojama ir chromatografuojama (silikagelis, 50 % etilacetatas/heksane). Frakcijos, kuriose yra norimas junginys, surenkamos ir sukonzentravus gaunamas junginys F, kuris yra skaidri alyva (4,4 g, 93 %), $(\text{M}+\text{H})^+$ 379⁺.

G. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[3-(1-trifenilmetil-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys E (109 mg, 0,29 mmol) ir junginys F (100 mg, 0,26 mmol) ištirpinami 1,2-dichloretane (10 ml). Pridedama acto rūgšties (0,1 ml), o po to natrio triacetoksiborhidrido (84 mg, 0,40 mmol). Mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 2 val. Pridedama sotaus NaHCO_3 (10 ml), mišinys sukonzentruojamas ir paskirstomas tarp etilacetato (50 ml) ir vandens (20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO_4), koncentruojamas ir chromatografuojamas (silikagelis, 40 % etilacetatas/heksane). Frakcijos, kuriose yra norimas junginys, surenkamos ir sukonzentravus gaunamas junginys G, kuris yra skaidri stiklo pavidalo medžiaga (100 mg, 47 %), $(\text{M}+\text{H})^+$ 729⁺.

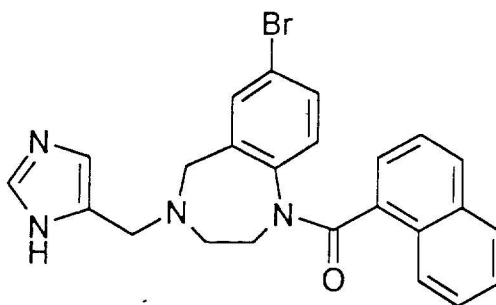
H. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginio G (70 mg, 0,096 mmol) tirpalas metileno chloride (7 ml), TFA (7 ml) ir trietilsilanas (0,36 mg, 0,50 ml, 0,31 mmol) maišomi 30 min. kambario temperatūroje. Mišinys sukonzentruojamas, liekana ištirpinama metileno chloride (60 ml) ir koncentruojama. Ši procedūra pakartojama penkis kartus, ir gaunamas negrynas produktas, kuris yra balta lipni kieta medžiaga (kiekybinė išeiga). Ši negryna medžiaga gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S-5 ODS-A kolonėlė, 30x250 mm; tirpiklis A, 0,1 % TFA 90 % vandens ir 10 % metanolio mišinyje; tirpiklis B, 0,1 % TFA 10 % vandens ir 90 % metanolio mišinyje; 20-100 % B per 60 min; srauto greitis 25 ml/min.). Frakcijos, kuriose yra norimas produktas, sumaišomos, koncentruojamos ir liofilizuojamos. Liofilizatas ištirpinamas metanolyje (0,5 ml) ir 1N HCl (5 ml). Šis mišinys koncentruojamas ir liofilizuojamas. Pakartojus šią procedūrą, gaunamas 41 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (15 mg, 28 %).

MS (M+H)⁺ 487⁺.

¹H-BMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 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, kv.), 2,04 (1H, kv.).

42 pavyzdys

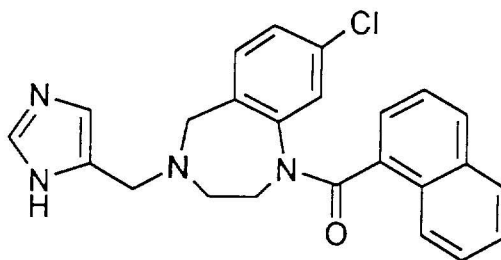


7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

42 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 7-brom-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio B sintezės metodiką), panaudojant metodiką, aprašytą tokiems junginiams

gauti: 4 pavyzdžio junginiui A; 4 pavyzdžio junginiui B; 4 pavyzdžio junginiui C; 1 pavyzdžio junginiui D, tirpikliu naudojant metileno chloridą, gryninant preparatinės HPLC metodu (YMC S-5 ODS 30x250 mm; gradientinis eliuavimas nuo 0 iki 100 % buferio B per 45 min; buferis A = MeOH:H₂O:TFA (10:90:0,1); buferis B = MeOH:H₂O:TFA (90:10:0,1); 25 ml/min.) ir paverčiant HCl druska, liofilizuojant iš 1M HCl. MS (M+H)⁺ 462. ¹H-BMR (CD₃OD): 3,5 (pl.s, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,80 (pl.s, 2H), 5,30 (pl. 2H), 6,60 (m, 1H), 7,15-8,15 (m, 11H), 9,10 (s, 1H).

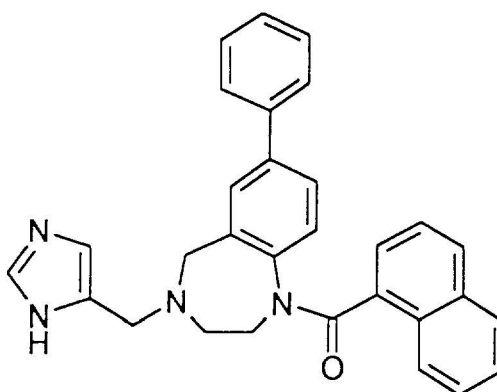
43 pavyzdys



8-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

43 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 2 pavyzdžio junginio B pagal 42 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (M+H)⁺ 459. ¹H-BMR (CD₃OD): 3,40-3,80 (pl.s, 4H), 4,4 (pl., 2H), 4,7 (pl., 2H), 5,20 (pl., 2H), 6,65 (d, 1H), 7,00-8,15 (m, 16H), 9,00 (s, 1H).

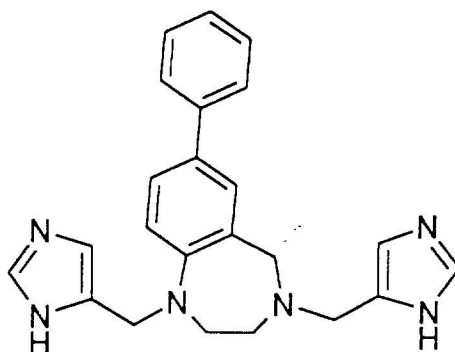
44 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

44 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 12 pavyzdžio junginio B pagal 42 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (M+H)⁺ 459. ¹H-BMR (CD₃OD): 3,40-3,80 (pl.s, 4H), 4,4 (pl., 2H), 4,7 (pl., 2H), 5,20 (pl., 2H), 6,65 (d, 1H), 7,00-8,15 (m, 16H), 9,00 (s, 1H).

45 pavyzdys

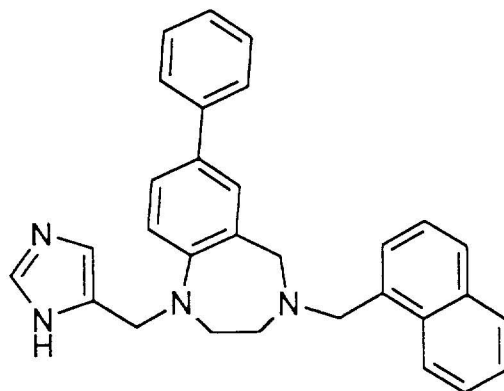


2,3,4,5-Tetrahydro-1,4-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

45 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 12 pavyzdžio junginio B pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką, tirpikliu naudojant metileno chloridą, 4,3 ekvivalentus 4-formilimidazolo, 4,3 ekvivalentus natrio triacetoksiborhidrido ir maišant 4 val.

MS (M+H)⁺ 385. ¹H-BMR (CD₃OD): 3,5 (pl.s, 4H), 4,60 (pl., 2H), 4,9 (pl., 4H), 7,2-8,0 (m, 10H), 8,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

46 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

I 12 pavyzdžio junginio (0,25 g, 0,55 mmol) suspensiją THF (10 ml) pridedama ličio aluminio hidrido (1M THF, 15 ml, 15 mmol). Ši suspensija virinama su grįžtamu šaldytuvu 5 val., atšaldoma iki 0 °C ir pridedama 20 % vandeninio NaOH (10 ml) ir H₂O (10 ml). Mišinys prisotinamas NaCl ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Išdžiovinus Na₂SO₄ ir nugarus tirpiklį, gaunama kieta medžiaga (0,21 g), kuri ištirpinama MeOH/TFA (10:1) ir gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S5 ODS 30x250 mm; gradientinis eliuavimas 0-100 % buferio B per 45 min; buferis A = MeOH:H₂O:TFA (10:90:0,1); buferis B = MeOH:H₂O:TFA (90:10:0,1); 25 ml/min.); gaunamas 46 pavyzdžio junginys (50 mg), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga.

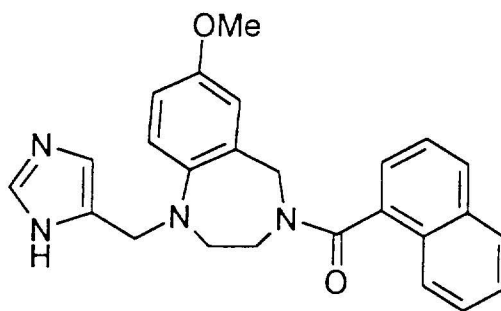
MS (M+H)⁺ 445.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₀H₂₈N₄O · 2 HCl · 0,3 H₂O.

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

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

47 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-metoksi-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

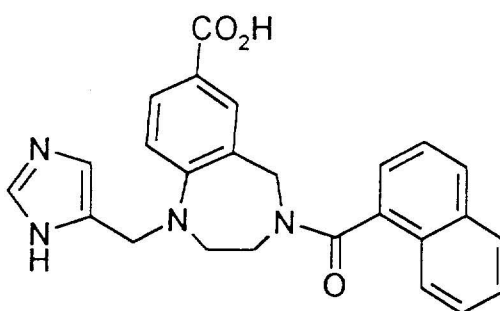
47 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 6-hidroksiizatoinės rūgšties anhidrido pagal tokių junginių gavimo metodiką: 1 pavyzdžio junginio A, virinant su grįžtamu šaldytuvu 18 val., ir nuosėdas perplaunant vandeniu; pagaminamas metilo eteris, maišant su 1,3 ekvivalento metilo jodido DMF, esant K_2CO_3 , kambario temperatūroje 12 val.; 1 pavyzdžio junginio B, skaldant 20 % NaOH ir vandeniu, o po to ekstrahuojant CH_2Cl_2 ; 2 pavyzdžio junginio C, produkto nechromatografuojant; 1 pavyzdžio junginio D, naudojant metileno chloridą, maišant 5 val. ir prieš pagaminant hidrochlorido druską, gryninant sparčiosios chromatografijos metodu (94,5:5:0,5, CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH).

Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,61 H_2O$.

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

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

48 pavyzdys



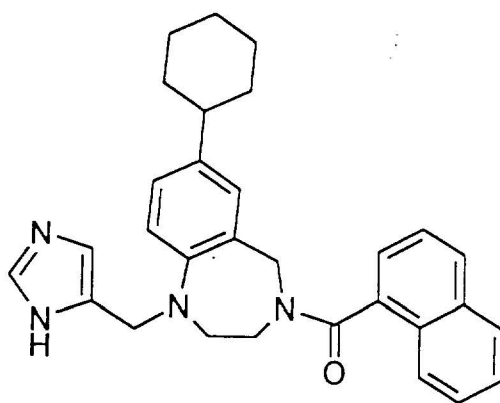
**2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksirūgštis
(dihidrochloridas)**

Į 11 pavyzdžio junginio (0,12 g, 0,26 mmol) tirpalą THF (10 ml) -78 °C temperatūroje pridedama n-BuLi (2,5 M THF, 0,22 ml, 0,55 mmol). Gautas rudas tirpalas maišomas 4 min. -78 °C temperatūroje, 20 min. leidžiamas CO₂, ir skaldoma acto rūgštis ir vandens mišiniu (2:1, 2 ml). Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama metileno chloride, ir tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S5 ODS 30x250 mm; gradientinis eliuavimas nuo 0 iki 100 % buferio B per 45 min.; buferis A = MeOH:H₂O:TFA (10:90:0,1); buferis B = MeOH:H₂O:TFA (90:10:0,1); 25 ml/min.), ir produktas paverčiamas HCl druska, liofilizuojant iš 1M HCl (5 ml). Gaunamas 48 pavyzdžio junginys (50 mg, 45 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga.

MS (M+H⁺) 427.

¹H-BMR (CD₃OD): 3,05 (pl.m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,00 (pl.s, 1H), 4,20 (pl.s, 1H), 4,40 (pl.d, 1H), 4,50 (pl.s, 1H), 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).

49 pavyzdys

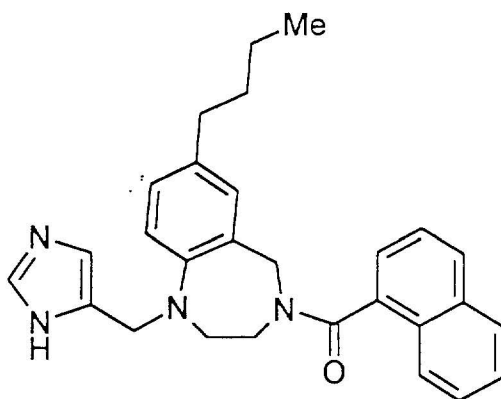


2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-cikloheksil-1H-1,4-benzodiazepinas (2,5 hidrochloridas)

Į 11 pavyzdžio junginio (0,68 g, 1,4 mmol) tirpalą THF (15 ml) -78 °C temperatūroje pridedama n-BuLi (2,5 M THF, 1,4 ml, 3,5 mmol). Gautas rudas tirpalas maišomas 5 min. -78 °C temperatūroje, po to pridedama cikloheksanono (1,5 ml, 14,4 mmol). Pamašius -78 °C temperatūroje 10 min., reakcija stabdoma sočiu NH₄Cl (3 ml) ir sočiu NaHCO₃ (10 ml). Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄) ir nugarinama. Liekana gryninama chromatografijos metodu (silikagelis, 10 % CH₃OH, 0,5 % AcOH CH₂Cl₂), ir gaunamas negrynas alkoholis (80 mg), o taip pat ir 50 pavyzdžio junginio 25 % išeiga. Į negryno alkoholio (40 mg) tirpalą CH₂Cl₂ (15 ml) -78 °C temperatūroje pridedama TFA (3 ml). Gautas mėlynas tirpalas veikiamas kietu NaBH₄ (0,7 g, 18,5 mmol). Mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir skaldomas NH₄OH (10 ml). Tirpalas praskiedžiamas CH₂Cl₂ (20 ml) ir plaunamas vandeniniu NaOH (1N, 10 ml) ir sočiu NaCl (10 ml). Išdžiovinus Na₂SO₄ ir nugarinus tirpiklį, gaunama kieta medžiaga, kuri paverčiama jos HCl druska, liofilizuojant iš 1M HCl, ir gaunamas 49 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (30 mg). MS (M+H⁺) 465.

¹H-BMR (CD₃OD): 1,50-2,40 (m, 10H), 2,89 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 4,00 (pl.s, 1H), 4,20 (pl.s, 1H), 4,40 (pl.d, 1H), 4,50 (pl.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).

50 pavyzdys



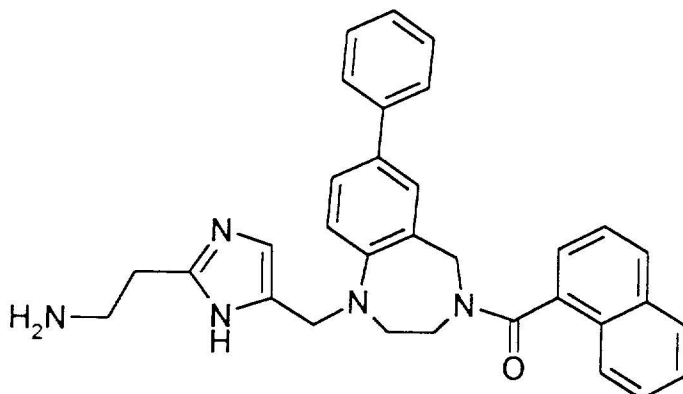
7-Butil-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

50 pavyzdžio junginio gavimas aprašytas 49 pavyzdyje.

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

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

51 pavyzdys



1-[[2-(2-Aminoetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

51 pavyzdžio junginys pagaminamas pagal tokių dviejų stadijų metodiką. Atliekamas tetrahydro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką) redukcinis alkilimas su 20 pavyzdžio junginiu B pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, maišant 18 val. Neapdorotas mišinys gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 60 % etilacetatas heksanuose), ir gaunamas bis-Boc analogas. Deblokavus ir išgryninus pagal 20 pavyzdyje aprašytą junginio C gryninimo metodiką, gaunamas 51 pavyzdžio junginys, kuris yra nelabai balti milteliai.

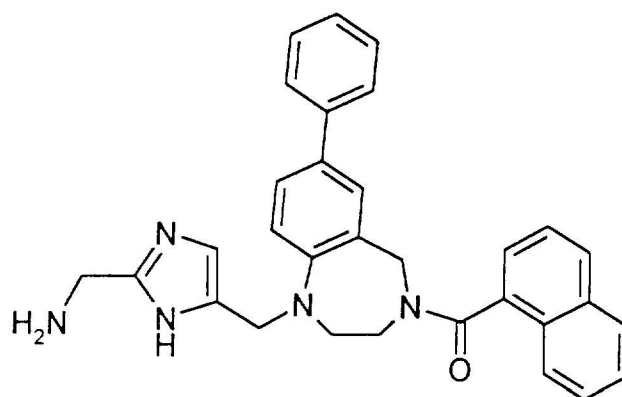
MS ($M+H$)⁺ 502.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{32}H_{31}N_5O \cdot 3 HCl \cdot 0,5 H_2O$.

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

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

52 pavyzdys



1-[[2-(2-Aminometil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

52 pavyzdžio junginys pagamintas iš tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino ir [2-(2-[[[(1,1-dimetil)etoksikarbonil]amino]-metil]-1-[(1,1-dimetil)-etoksikarbonil]-imidazol-4-il]karboksaldehido (žr. 21 pavyzdį) pagal 51 pavyzdyje aprašytą metodiką.

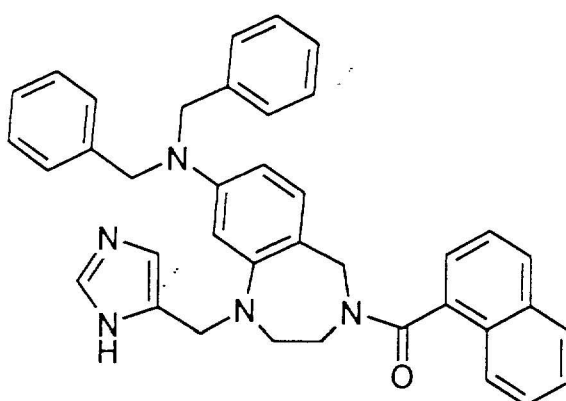
MS (M+H)⁺ 488.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₁H₂₉N₅O · 3 HCl.

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

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

53 pavyzdys



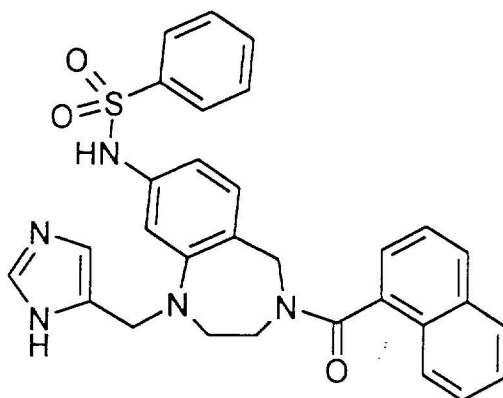
2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-[N,N-bis(fenil-metil)amino]-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

Į 26 pavyzdžio junginio (0,50 g, 0,12 mmol), benzaldehido (0,04 g, 0,37 mmol) ir AcOH (1 ml) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml) pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,079 g, 0,37 mmol). Pamaišius 16 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 (10 ml), NH_4OH (3 ml) ir NaHCO_3 (3 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2x50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana veikiama HCl/eteriu, susidaro geltona kieta medžiaga, kuri trinama keletą kartų su eteriu ir išdžiovinus vakuumu, gaunamas 53 pavyzdžio junginys (0,43 g, 60 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 579.

^1H -BMR (270 MHz, CD_3OD): δ 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).

54 pavyzdys



N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]fenilsulfonamidas (dihidrochloridas)

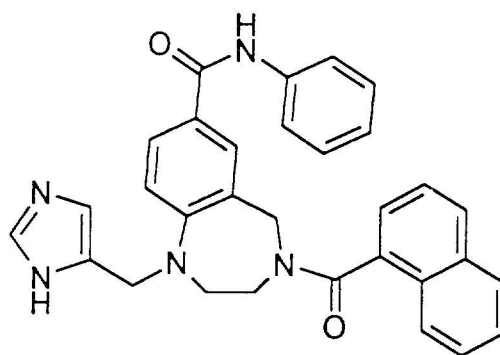
Į 26 pavyzdžio junginio (0,50 g, 0,12 mmol) ir trietilamino (0,019 ml, 0,13 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml) pridedama benzensulfonamido (0,024 g, 0,13 mmol). Pamaišius 16 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml) ir NaHCO_3 (3 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas CHCl_3 (2x20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana

veikiama HCl/eteriu, susidaro geltona kieta medžiaga, kuri trinama keletą kartų su eteriu ir išdžiovinus vakuume, gaunamas 54 pavyzdžio junginys (0,642 g, 83 %), kuris yra rusva kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 538.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 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).

55 pavyzdys



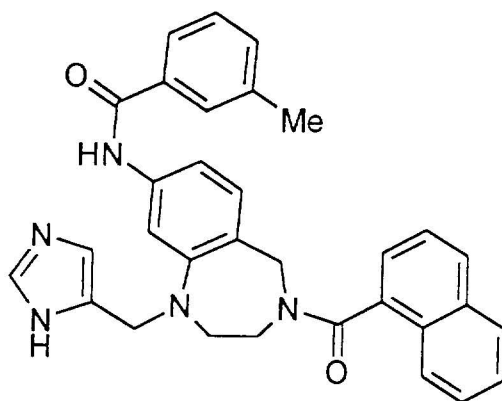
N-Fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksamidas (dihidrochloridas)

48 pavyzdžio junginio (50 mg, 0,11 mmol), PyBROP (0,28 g, 0,6 mmol), DMAP (0,04 g, 0,3 mmol) ir DIEA (0,3 g, 2,3 mmol) mišinys DMF (5 ml) maišomas 5 min., pridedama anilino (1 ml, 11 mmol), ir gautas homogeninis tirpalas maišomas dvi dienas. Nugarinus DMF, liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S5 ODS 30x250 mm: Rt = 22-23 min.; gradientinis eliuavimas nuo 0 iki 100 % buferio B per 45 min.; buferis A = MeOH:H₂O:TFA (10:90:0,1); buferis B = MeOH:H₂O:TFA (90:10:0,1); 25 ml/min.) ir paverčiama į HCl druską, liofilizuojant iš 1M HCl (5 ml). Gaunamas 55 pavyzdžio junginys (40 mg, 34 %), kuris yra geltona kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 502.

^1H -BMR (CD_3OD): 3,10 (pl.m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,10 (pl.s, 1H), 4,25 (pl.s, 1H), 4,45 (pl.d, 1H), 4,55 (pl.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).

56 pavyzdys



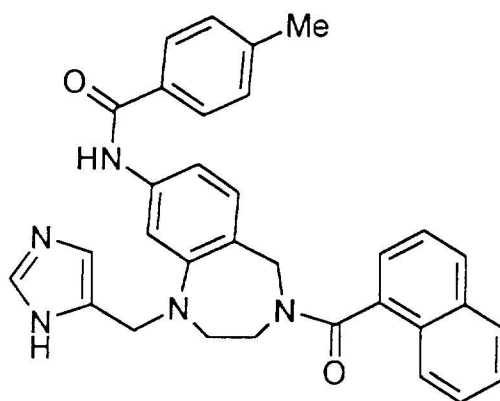
N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-3-metilbenzamid (dihidrochloridas)

56 pavyzdžio junginys pagaminamas iš m-toluilchlorido ir 26 pavyzdžio junginio pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką, maišant 16 val. HCl druska pagaminama tiesiogiai iš negryninto produkto, ir gaunamas 56 pavyzdžio junginys (94 % išeiga), kuris yra ruda kieta medžiaga.

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 516.

^1H -BMR (270 MHz, CD_3OD): δ 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).

57 pavyzdys



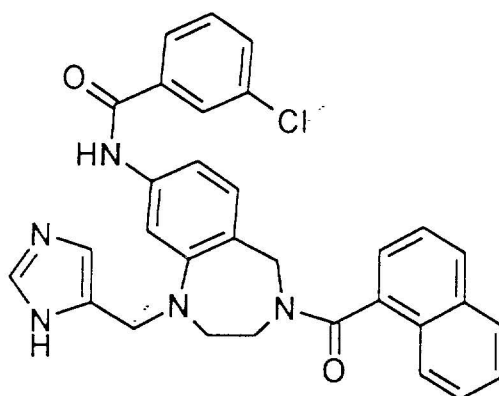
N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-4-metilbenzamidaz (dihidrochloridas)

57 pavyzdžio junginys pagaminamas iš p-toluilchlorido ir 26 pavyzdžio junginio pagal 56 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 516.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 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).

58 pavyzdys



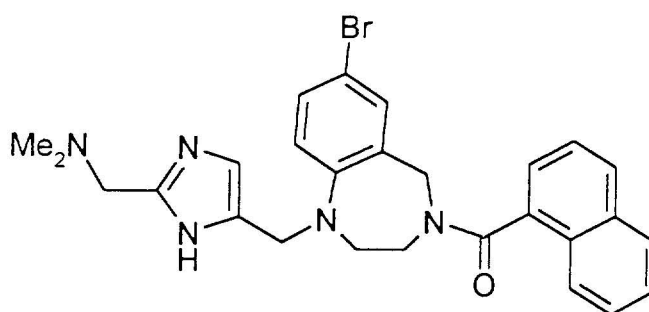
3-Chlor-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]benzamidaz (dihidrochloridas)

58 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 3-chlorbenzoilchlorido ir 26 pavyzdžio junginio pagal 56 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 536.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 8,87 (d, 1H, J = 20 Hz), 8,05-7,82 (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).

59 pavyzdys

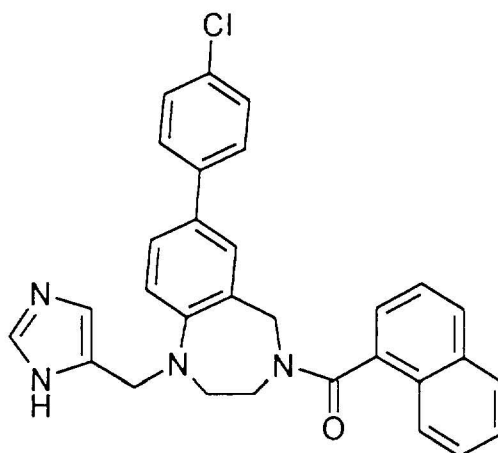


**7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[[2-[(dimetilamino)-metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

Maišoma 11 pavyzdžio junginio (100 mg, 0,22 mmol), paraformaldehido (10 mg, 0,33 mmol) ir dimetilamino (40 % vandenyje, 0,041 ml) suspensija acto rūgštyje šildoma 90 °C temperatūroje 18 val. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus NaHCO₃ tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (30 % MeOH, 69 % etilacetato ir 1 % NH₄OH), ir gaunama kieta medžiaga, kuri ištirpinama metanolyje. Pridedama 1N HCl eteriye, ir nugarinus tirpiklį, gaunamas 59 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (30 mg, 23 %).

MS (M+H)⁺ 518.

60 pavyzdys



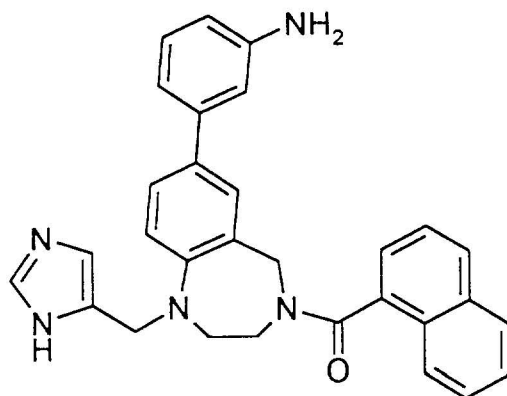
7-(4-Chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmeti)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

37 pavyzdžio junginio A (0,142 g, 0,2 mmol) tirpalas DMF (5 ml) ir THF (10 ml) degazuojamas, leidžiant argoną 5 min. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio (0,10 g, 0,08 mmol), ir tirpalas degazuojamas, leidžiant argoną 20 min. Pridedama natrio karbonato (0,11 g, 0,8 mmol) tirpalo degazuotame H₂O (2 ml), o po to 4-chlorbenzenboro rūgštis (0,17 g, 1,1 mmol). Gautas tirpalas kaitinamas 110 °C temperatūroje 14 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (15 ml), ir tirpalas veikiamas HSiMe₃ (3 ekv.) ir TFA (10 ekv.). Tirpiklis nugarinamas, o liekana išgryninama preparatinės HPLC metodu ir paverčiama HCl druska pagal 48 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas 60 pavyzdžio junginys (40 mg, 40 %), kuris yra pilka kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 493.

¹H-BMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 2,95 (pl.m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (pl.s, 1H), 4,20 (pl.s, 1H), 4,40 (pl.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).

61 pavyzdys



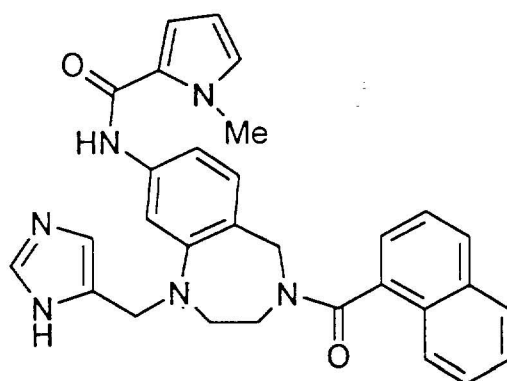
7-(3-Aminofenil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

61 pavyzdžio junginys (pilka kieta medžiaga) 45 % išeiga pagaminamas iš 37 pavyzdžio junginio A ir 3-aminobenzenboro rūgšties (0,17 g, 1,1 mmol) pagal 60 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 474.

¹H-BMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 2,95 (pl.m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (pl.s, 1H), 4,20 (pl.s, 1H), 4,40 (pl.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).

62 pavyzdys



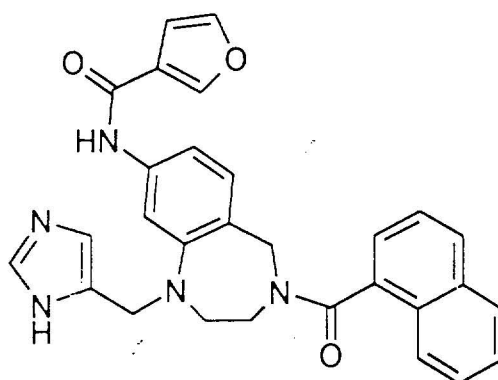
1-Metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-1H-pirol-2-karboksamidas (trihidrochloridas)

Į EDC (0,071 g, 0,37 mmol), HOAt (0,051 g, 0,37 mmol) ir 1-metil-2-pirolkarboksirūgšties (0,046 g, 0,37 mmol) tirpalą DMF (1 ml) pridedama 26 pavyzdžio junginio (0,050 g, 0,12 mmol). Pamaišius 16 val., mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml) ir NaHCO_3 (3 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nuflitruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama CHCl_3 , o po to $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (19/1). Paveikus produktą HCl /eteryje, gaunama geltona kieta medžiaga, kuri trinama su eteriu keletą kartų ir džiovinama vakuume. Gaunamas 62 pavyzdžio junginys (0,007 g, 11 %), kuris yra rusva kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 505.

^1H -BMR (270 MHz, CD_3OD): δ 8,88 (d, 1H, $J = 21$ Hz), 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).

63 pavyzdys



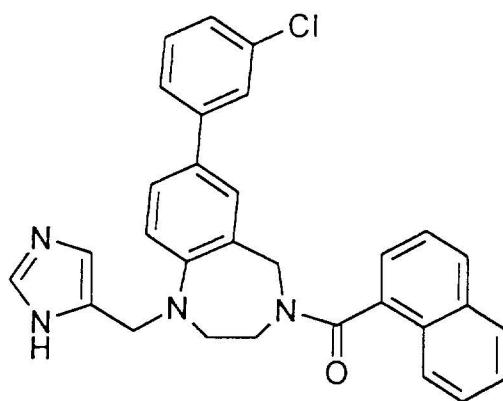
N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-3-furankarboksamidas (dihidrochloridas)

63 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 26 pavyzdžio junginio ir 3-furankarboksirūgšties pagal 62 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 492.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 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), 5,0-4,9 (m, 2H), 4,66-3,91 (m, 3,5H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,05-2,89 (m, 1H).

64 pavyzdys



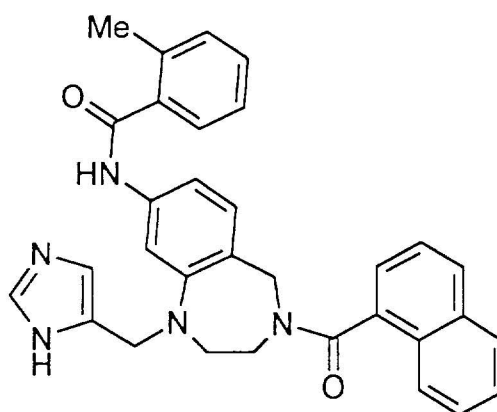
7-(3-Chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

64 pavyzdžio junginys (pilka kieta medžiaga) 55 % išeiga pagaminamas iš 37 pavyzdžio junginio A ir 3-chlorbenzenboro rūgšties (0,17 g, 1,1 mmol) pagal 60 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 493.

¹H-BMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 2,95 (pl.m., 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (pl.s, 1H), 4,20 (pl.s, 1H), 4,40 (pl.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).

65 pavyzdys



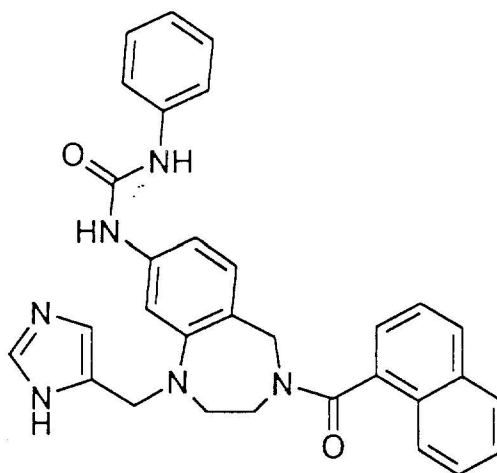
**2-Metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]benzamidaz
(dihydrochloridas)**

65 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 23 % išeiga pagaminamas iš o-toluilchlorido ir 26 pavyzdžio junginio pagal 56 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 516.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 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).

66 pavyzdys



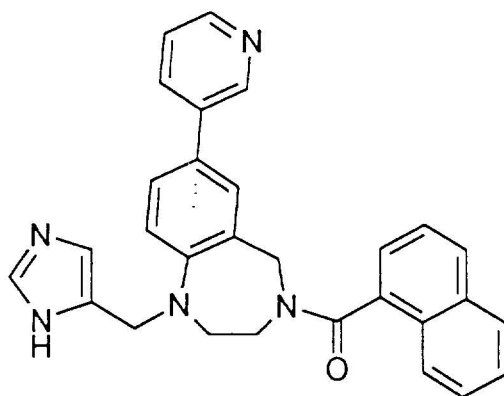
**N-Fenil-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamidas
(dihidrochloridas)**

I 26 pavyzdžio junginio (0,050 g, 0,12 mmol) ir trietilamino (0,020 ml, 0,15 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml) pridedama fenilizocianato (0,016 ml, 0,15 mmol). Pamašius 16 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml) ir NaHCO_3 (3 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (19/1). Tinkamos frakcijos koncentruojamos, ir liekana veikiama HCl /eteryje. Kieta medžiaga keletą kartų trinama su eteriu, ir išdžiovinus vakuume, gaunamas 66 pavyzdžio junginys (0,018 g, 25 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 517.

^1H -BMR (400 MHz, CD_3OD): δ 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).

67 pavyzdys

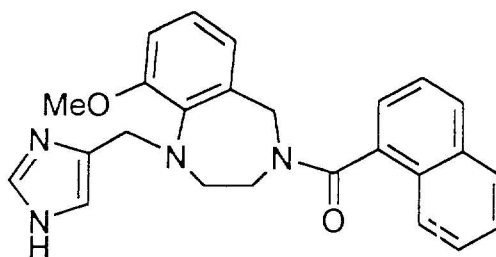


2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(3-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

67 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) 8 % išeiga pagaminamas iš 37 pavyzdžio junginio A ir 3-(tributilstanil)piridino pagal 37 pavyzdyje aprašytą junginio B sintezės metodiką.

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

68 pavyzdys



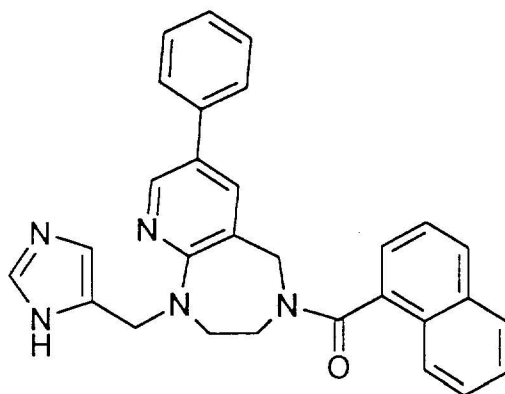
2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-9-metoksi-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-diazepinas (dihidrochloridas)

68 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš 8-metoksiizatoinės rūgšties anhidrido ir glicino etilo esterio hidrochlorido pagal aprašytą tokių reakcijų seką: 1 pavyzdžio junginys A; redukcija atliekama, virinant su grįžtamu šaldytuvu diono tirpalą su 5 ekv. borano-THF tetrahidrofurane 20 val; atšaldoma iki 0 °C, parūgštinama 3N HCl, kaitinama 100 °C temperatūroje 30 min., neutralizuojama 5N NaOH, o po to ekstrahuojama metileno chloridu; 2 pavyzdžio junginys C; 1 pavyzdžio junginys D.

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

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

69 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas (trihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-brom-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepin-5-onas

Į 23 pavyzdžio junginio A (100 mg, 0,61 mmol) tirpalą acto rūgštyje (10 ml) pridedama bromo (32 μ l, 0,61 mmol). Mišinys maišomas 30 min., po to, norint, kad reakcija pilnai įvyktų, pridedamas kitas bromo ekvivalentas (32 μ l). Pamaišius dar 30 min., reakcijos mišinys praskiedžiamas 30 ml H₂O ir 5N NaOH neutralizuojama iki pH 7. Mišinys ekstrahuojamas Et₂O (50 ml), po to CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami Na₂SO₄. Sukoncentravus gaunamas junginys A, kuris yra kieta medžiaga (116 mg, 79 %). MS (M+CH₃CN)⁺ 283.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenil-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepin-5-onas

Junginio A (27 mg, 0,11 mmol), PhB(OH)₂ (34 mg, 0,28 mmol) ir K₃PO₄ (59 mg, 0,28 mmol) tirpalas bevandeniame DMF (0,6 ml) ir bevandeniame THF (0,6 ml) degazuojamas, burbuliuokais leidžiant N₂ srovę 1 val. Į šį tirpalą pridedama perkristalinto Pd(PPh₃)₄, ir tirpalas šildomas 65 °C temperatūroje 30 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas CH₂Cl₂ (6 ml). Šis mišinys ekstrahuojamas 10 % LiCl, ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas vieną kartą CH₂Cl₂ (6 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi ir plaunami 1N HCl. Organinis sluoksnis nupilamas, o vandeninis sluoksnis pašarminamas 5N NaOH ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Šie organiniai sluoksniai plaunami dar

kartą 10 % LiCl, džiovinami Na_2SO_4 , ir sukonzentravus gaunamas junginys B, kuris yra balta kieta medžiaga (18 mg, 70 %). MS $(\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN})^+$ 281.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-7-fenil-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas

Junginys C pagaminamas pagal 23 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką, virinant su grįžtamu šaldytuvu 60 val. Negryna medžiaga chromatografuojama (sparčioji chromatografija, 230-400 mešų, 5-10 % $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$), ir gaunamas junginys C, kuris yra balta kieta medžiaga (34 %). MS $(\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN})^+$ 267.

D. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepinas (trihidrochloridas)

69 pavyzdžio junginys (pūkų pavidalo balta kieta medžiaga) bendra 36 % išeiga pagaminamas iš junginio C pagal 23 pavyzdžio junginio C ir 23 pavyzdžio junginio D sintezės metodikas, panaudojant iš viso 6 alikvotines dalis aldehido ir hidrido, kad reakcija pilnai įvyktų.

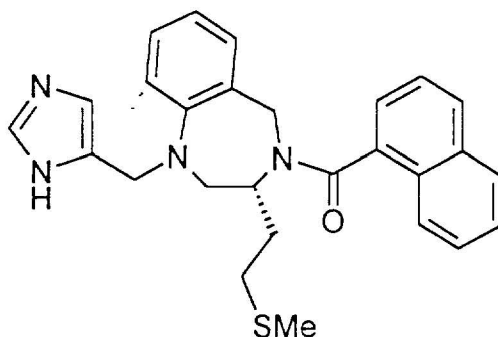
MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 460.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 3 \text{HCl}$.

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

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

70 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

70 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir L-metionino O-metilo esterio hidrochlorido pagal aprašytą šių junginių sintezės seką: 1 pavyzdžio junginio A, virinant 18 val., nugarinant tirpiklį ir paskirstant tarp 1N vandenilio chlorido rūgšties ir dichlormetano; 17 pavyzdžio junginio, išskyrus tai, kad naudojama laisva bazė; 2 pavyzdžio junginys C, panaudojant sparčiąją chromatografiją per silikagelį, eliuuojant etilacetatu:heksanu (1:2); 1 pavyzdžio junginio D. Lyd. temp.: 145-150 °C.

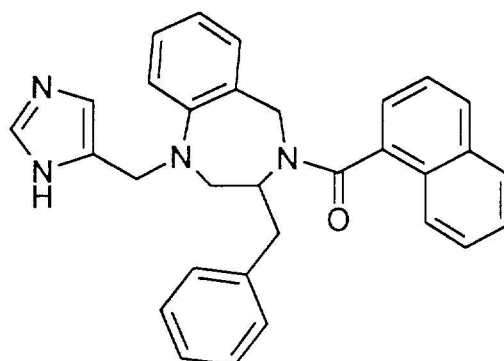
MS (M+H)⁺ 456.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₇H₂₈N₄OS · 1,6 H₂O · 1,3 HCl.

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

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

71 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

71 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir D,L-fenilalanino O-metilo esterio hidrochlorido pagal 70 pavyzdyje aprašytą metodiką. Lyd. temp.: 78-80 °C.

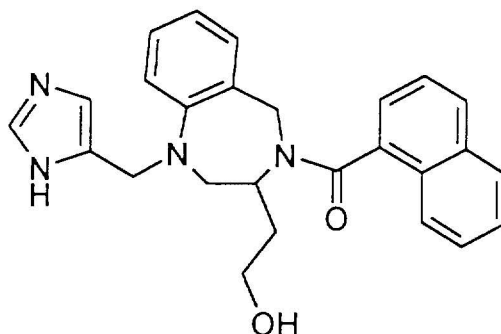
MS (M+H)⁺ 473.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₁H₂₈N₄O · 1,6 H₂O · 1,8 HCl.

Išskaičiuota: C, 65,66; H, 5,87; N, 9,88; Cl, 11,25.

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

72 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-3-(2-hidroksietil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

72 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir D,L-aspartato O-dimetilo esterio hidrochlorido pagal 70 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad redukcijos stadijoje naudojami 5 ekv. ličio aliuminio hidrido, ir galutinis produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas).
Lyd. temp.: 155-160 °C.

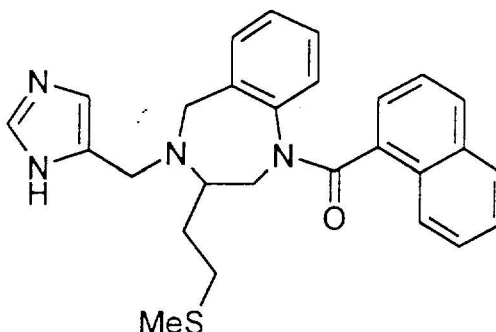
MS (M+H)⁺ 427.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₆H₂₆N₄O₂ · 1,0 H₂O · 1,3 TFA.

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

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

73 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

73 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 2,3,4,5-tetrahidro-3-[2-(metiltio)etil]-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto iš D,L-metionino O-metilo esterio hidrochlorido pagal 70 pavyzdyje aprašytą metodiką) pagal tokių junginių sintezės metodiką: 4 pavyzdžio junginio A; 2 pavyzdžio junginio C, reakcija atliekama negryninant junginio; 4 pavyzdžio junginio C; 1 pavyzdžio junginio D, gryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Lyd. temp.: 130-135 °C.

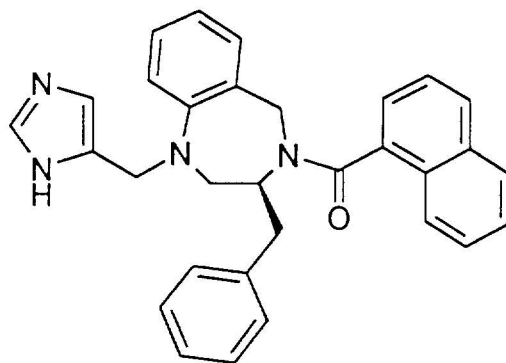
MS (M+H)⁺ 456.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₇H₂₈N₄OS · 1,5 H₂O · 1,3 TFA.

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

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

74 pavyzdys



(S)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

74 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir L-fenilalanino O-metilo esterio hidrochlorido pagal 70 pavyzdyje aprašytą metodiką; galutinis produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Lyd. temp.: 152-154 °C.

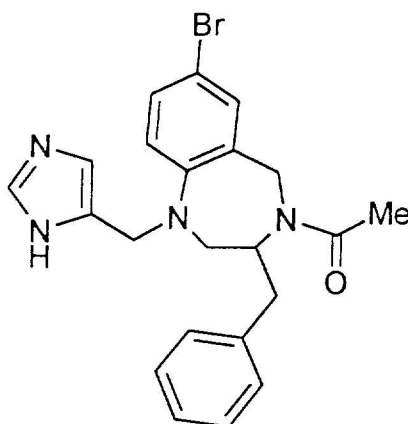
MS (M+H)⁺ 473.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₁H₂₈N₄O · 1,0 H₂O · 1,2 TFA.

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

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

75 pavyzdys



4-Acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazo;-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Bromizatoinės rūgšties anhidrido (2,93 g, 12,1 mmol), D,L-fenilalanino O-metilo esterio hidrochlorido (2,62 g, 12,1 mmol), dimetilaminopiridino (100 mg, katalitinis kiekis) ir piridino (50 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu (vonios temperatūra ~140 °C) argono atmosferoje 48 val. Tirpalas sukonzentruojamas vakuumu iki pusiau kietos medžiagos, ir liekana suspenduojama 1N HCl (200 ml) ir dichlormetane (200 ml). Gautos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos dichlormetanu (50 ml) ir džiovinamos vakuumu 50 °C temperatūroje 18 val. Gaunamas junginys A (1,1 g, 26 %), kuris yra pilka kieta medžiaga.

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio A (500 mg, 1,45 mmol) tirpalą etilenglikolio dimetileteryje (bevandenis, 50 ml) 0 °C temperatūroje ir argono atmosferoje lėtai supilamas $\text{BH}_3\text{:THF}$ tirpalas (20 ml, 1M tirpalas THF). Tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, po to virinama su grįžtamu šaldytuvu 18 val., atšaldoma iki 0 °C, skaldoma metanoliu (5 ml) ir sukonzentruojama vakuumu iki alyvos pavidalo liekanos. Ši alyva veikiama 6M HCl (100 ml) vandens garų

vonioje 2 val. (pastebimas dalinis medžiagos ištirpimas). Mišinys atšaldomas iki 0 °C ir kietu NaOH pašarminama iki pH 10. Gautas mišinys paskirstomas etilacetate (200 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 100 ml), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus vakuume, gaunamas junginys B, kuris yra ruda kieta medžiaga (300 mg, 0,94 mmol, 65 %).

C. 4-Acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Sumaišomas junginys B (200 mg, 0,63 mmol), dichlormetanas (5 ml) ir vandeninis natrio hidroksidas (1 ml, 1N), ir mišinys atšaldomas iki 0 °C. Į mišinį pridedama acetilchlorido (66 ml, 0,94 mmol), ir pamaišius 2 val. 0 °C temperatūroje, pridedama vandeninio natrio hidroksido (20 ml, 1N) ir dichlormetano (50 ml), o po to ekstrahuojama dichlormetanu (50 ml). Organinės frakcijos sumaišomos, džiovinamos (Na_2SO_4) ir sukonzentruojamos iki negrynos alyvos (230 mg, 100 %).

D. 4-Acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

75 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio C pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką; galutinis produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Lyd. temp.: 112 °C.

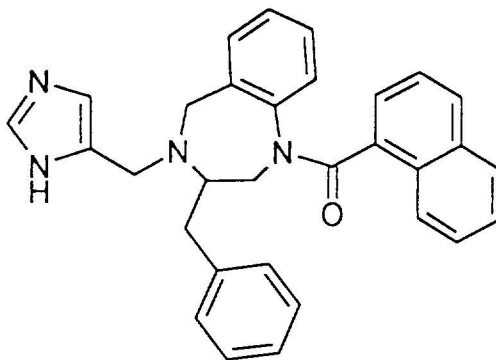
MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 440.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OBr} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,3 \text{ TFA}$.

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

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

76 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (1,5 hidrochloridas)

76 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 71 pavyzdyje aprašytą metodiką), panaudojant metodikas tokiems junginiams gauti: 4 pavyzdžio junginiui A; 2 pavyzdžio junginiui C, pridedant katalitinį kiekį piridino ir gryninant per silikagelį, kuris eliuuojamas heksanu:etilacetatu (4:1); 4 pavyzdžio junginiui C; 1 pavyzdžio junginiui D, gryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Lyd. temp.: 117-120 °C.

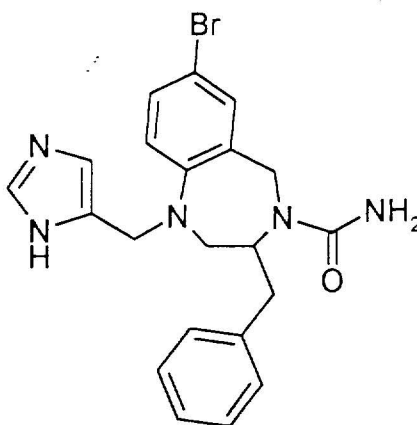
MS (M+H)⁺ 473.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₁H₂₈N₄OBr · 0,8 H₂O · 1,52 TFA.

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

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

77 pavyzdys



7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (trifluoracetatas)

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

75 pavyzdžio junginio B (200 mg, 0,63 mmol), THF (20 ml) ir trimetilsilizocianato (0,13 ml, 0,95 mmol) mišinys maišomas argono atmosferoje, kambario temperatūroje 18 val. Į tirpalą įpilama vandens (5 ml), po to vandeninės vandenilio chlorido rūgšties (20 ml, 1N). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 100 ml), organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuume, gaunamas junginys A, kuris yra geltona kieta medžiaga (200 mg, 88 %).

B. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (trifluoracetatas)

77 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą D junginio gavimo metodiką, gryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Lyd. temp.: 162-165 °C.

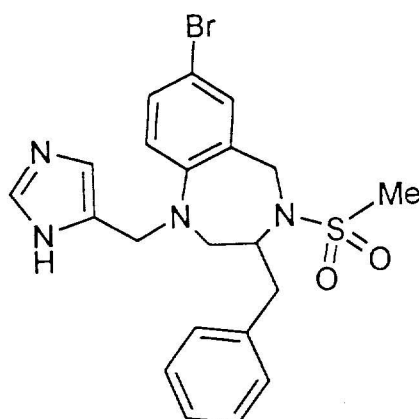
MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 440.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OBr} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,2 \text{ TFA}$.

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

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

78 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

75 pavyzdžio junginio B (1,0 g, 3,15 mmol), THF (20 ml), DIEA (0,6 ml, 6,3 mmol) ir metansulfonilchlorido (0,5 ml, 6,3 mmol) mišinys maišomas argono atmosferoje, kambario temperatūroje 2 val. Mišinys paskirstomas vandeninėje vandenilio chlorido rūgštyje (100 ml, 1N) ir etilacetate (100 ml). Vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (2 x 100 ml), organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuume, gaunama alyva. Ši alyva chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu (50 g silikagelio eliuuojama heksanu:etilacetatu (3:1)), ir gaunamas junginys A, kuris yra skaidri alyva (330 mg, 27 %).

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į maišomą junginio A (330 mg, 0,84 mmol), formilimidazolo (120 mg, 1,26 mmol), dichloretano (10 ml) ir acto rūgšties (2 ml) tirpalą kambario temperatūroje pridedama natrio triacetoksiborhidrido (267 mg, 1,26 mmol). Tirpalas maišomas 1 val., praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir amonio hidroksidu (2 ml, konc.) ir maišomas dar 18 val. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 25 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu (25 ml, sotus tirpalas) ir amonio chloridu (25 ml,

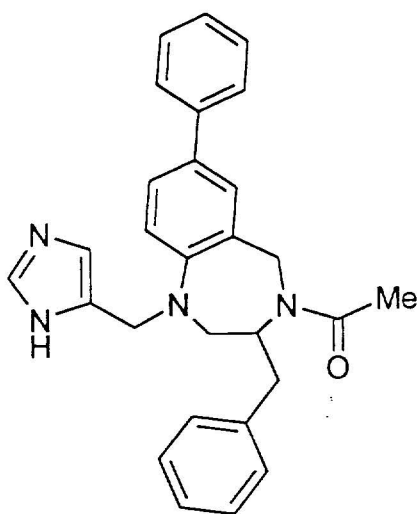
sotus vandeninis tirpalas), džiovinami (N_2SO_4) ir sukonzentruojami vakuume iki pusiau kietos medžiagos. Ši negryna medžiaga gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas) ir liofilizuojama. Gaunama 78 pavyzdžio junginio TFA druska, kuri yra balta kieta medžiaga (330 mg, 83 %); lyd. temp.: 118-120 °C. Ši medžiaga ištirpinama metanolyje (3 ml) ir pridedama 1M HCl (3 ml). Tirpalas nugarinamas, o liekana trinama su metileno chloridu, ir gaunamas 78 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. Temp.: 178-180 °C. MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 476.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{SBr} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,2 \text{ HCl}$.

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

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

79 pavyzdys



4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

A. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 75 pavyzdžio junginio C (500 mg, 1,39 mmol) tirpalą toluene (20 ml) ir NaHCO_3 (5 ml, sotus tirpalas) argono atmosferoje pridedama fenilboro rūgšties tirpalo (340 mg, 2,8 mmol 2 ml etanolio). Į šį mišinį pridedama tetrakis(trifenilfosfino) paladžio(0) (42 mg, 0,07 mmol), ir mišinys virinamas su

grįžtamam šaldytuvui argono atmosferoje 3 val. Po to mišinys supilamas į sotų NaCl tirpalą, ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 100 ml), organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume, gaunama negryna raudona alyva, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (50 g silikagelio eliuuojama heksanu:etilacetatu (1:1)). Gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (200 mg, 59 %).

B. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

79 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas 79 % išeiga iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, išgryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Lyd. temp.: 120-123 °C.

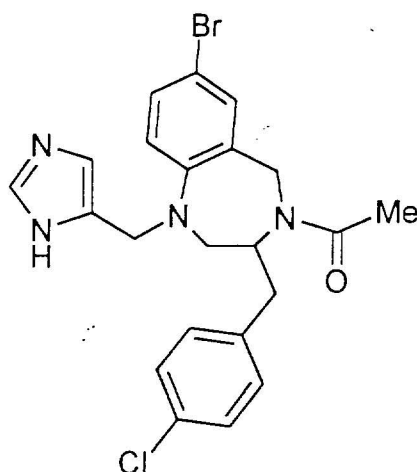
MS $(M+H)^+$ 437.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,05 \text{ TFA}$.

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

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

80 pavyzdys



4-Acetil-7-brom-3-[(4-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. D,L-N-(2-Amino-5-brombenzoil)-4-chlorfenilalaninas

Į piridiną (50 ml) sudedamas D,L-4-chlorfenilalaninas (pagamintas iš N-Boc-D,L-4-chlorfenilalanino ir 4N HCl dioksane su dimetilsulfidu) ir 6-bromizotoinės rūgšties anhidridas (1,0 g, 4,15 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Mišinys atšaldomas, koncentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp vandens (200 ml) ir etilacetato (200 ml). Organinis sluoksnius plaunamas vandeniu (3 x 100 ml), sočiu NaCl (50 ml), džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys A, kuris yra gelsvo stiklo pavidalo medžiaga (450 mg, 27 %), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 398.

B. 7-Brom-3-[(4-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Junginys A (450 mg, 1,13 mmol), EDC (737 mg, 3,85 mmol) ir HOBt (519 mg, 3,85 mmol) ištirpinami DMF (10 ml) ir iš karto pridedama DIEA (0,52 ml, 2,96 mmol). Mišinys maišomas 16 val., supilamas į vandenį (100 ml), ir produktas ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Sumaišyti etilacetato sluoksniai plaunami vandeniu (3 x 100 ml), sočiu NaCl (100 ml), džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys B, kuris yra rudo stiklo pavidalo medžiaga (200 mg, 46 %), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 380.

C. 7-Brom-3-[(4-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys B (200 mg, 0,53 mmol) ištirpinamas THF (10 ml) ir pridedama borano (1M THF, 4 ml, 4 mmol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Pridedama metanolio (5 ml), ir tirpalas koncentruojamas. Į koncentratą pridedama 5N HCl (10 ml), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, 50 % NaOH neutralizuojamas iki pH 6 ir ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl (30 ml), džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys C, kuris yra šiek tiek gelsva stiklo pavidalo medžiaga (60 mg, 32 %), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 352.

D. 4-Acetil-7-brom-3-[(4-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys C (60 mg, 0,17 mmol) ištirpinamas THF (5 ml), pridedama DIEA (30 μ l, 0,17 mmol), o po to acetilchlorido (12 μ l, 0,17 mmol). Tirpalas maišomas 30 min., koncentruojamas, liekana ištirpinama etilacetate (50 ml) ir tirpalas plaunamas vandeniu (3 x 20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys D, kuris yra šiek tiek rusva stiklo pavidalo medžiaga.

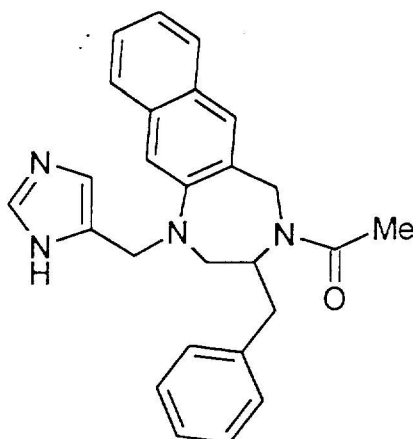
E. 4-Acetil-7-brom-3-[(4-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginys E (balta kieta medžiaga) 13 % išeiga pagaminamas iš junginio D pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką; gryninamas preparatinės HPLC metodu (YMC S-5 ODS-A kolonėlė, 30 x 250 mm; tirpiklis A: 0,1 % TFA 90 % vandens ir 10 % metanolio mišinyje; tirpiklis B: 0,1 % TFA 10 % vandens ir 90 % metanolio mišinyje; 20-100 % B per 60 min, srauto greitis 25 ml/min) ir paverčiamas HCl druska, pridedant 1N HCl į jo TFA druskos tirpalą metanolyje ir liofilizuojant.

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 475.

¹H-BMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 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).

81 pavyzdys



**4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-
1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas)**

A. 2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepin-2,5-dionas

Izatoinės rūgšties anhidrido 2,3-naftil-analogo (pagaminto iš 3-amino-2-naftalenkarboksirūgšties, 2,3 ekv. trifosgeno ir trietilamino acetonitrile), D,L-fenilalanino (0,77 g, 4,7 mmol) ir piridino hidrochlorido (540 mg, 4,7 mmol) tirpalas piridine (60 ml) virinamas su gržtamu šaldytuvu 20 val. azoto atmosferoje, o po to sukonzentruojamas iki alyvos pavidalo liekanos. Įpilama vandens (100 ml), ir trinant tirpalą, gaunama ruda kieta medžiaga. Ši medžiaga nufiltruojama, džiovinama giliame vakuumo ir gaunama 1,3 g (87 %) junginio A, kuris yra ruda kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 317.

**B. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-
1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas)**

81 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal metodikas, naudojamas šiems junginiams gauti: 80 pavyzdžio junginiui C; 80 pavyzdžio junginiui D, maišant 1 val. ir gryninant sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį, kuris eliuuojamas etilacetatu:heksanais (1:5 - 1:1); 80 pavyzdžio junginiui E.

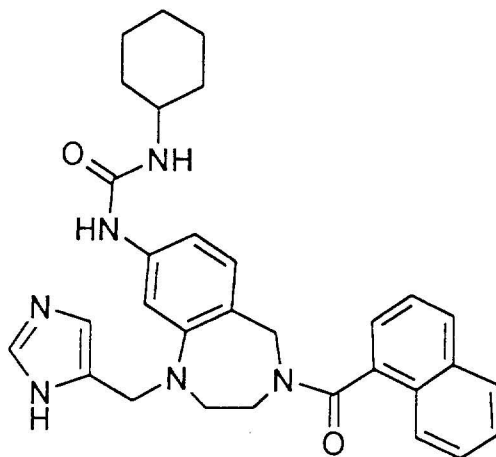
MS (M+H)⁺ 411.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₆H₂₆N₄O · 1,19 H₂O · 1,5 HCl.

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

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

82 pavyzdys



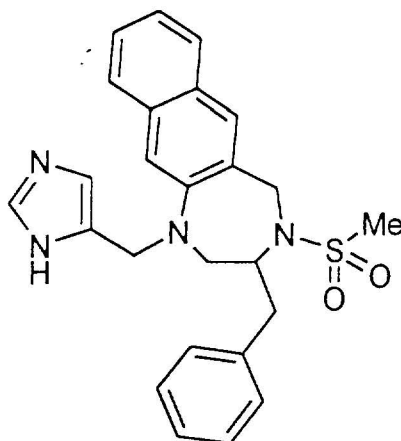
**N-Cikloheksil-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamidas
(dihidrochloridas)**

82 pavyzdžio junginys pagaminamas iš cikloheksilizocianato pagal 66 pavyzdyje aprašytą metodiką; kolonėlių chromatografijoje eliuuojama $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (19/1, po to 9/1).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 523.

^1H -BMR (270 MHz, CD_3OD) δ 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).

83 pavyzdys



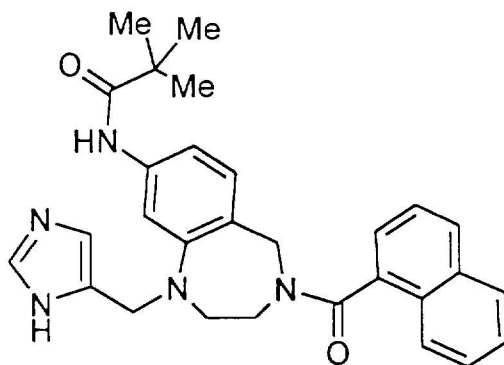
2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas)

83 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepino (pagaminto taip, kaip aprašyta 81 pavyzdyje) pagal 78 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 447.

¹H-BMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 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).

84 pavyzdys



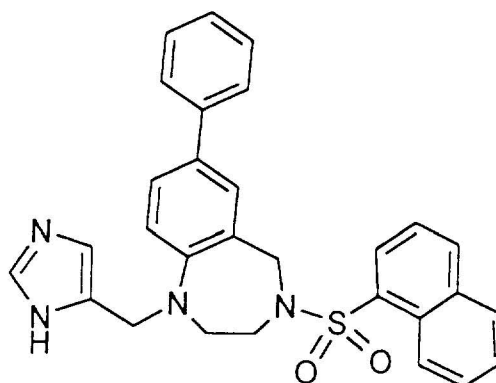
2,2-Dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]propanamidas (dihidrochloridas)

84 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 26 pavyzdžio junginio ir pivaloilo chlorido pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 482.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (d, 1H, J = 20 Hz), 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, 0,5H, 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 (kv, 1H), 1,3 (d, 9H, J = 16 Hz).

85 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilsulfonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilsulfonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 12 pavyzdžio junginio B (500 mg, 2,2 mmol) tirpalą dichlormetane (20 ml) pridedama 1-naftilsulfonilchlorido (500 mg, 2,2 mmol) ir trietilamino (0,31 ml, 2,2 mmol). Tirpalas maišomas 1 val., po to koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato (30 ml) ir etilacetato (40 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu (2 x 30 ml), vandeniu (1 x 30 ml), 1M kalio rūgščiuoju sulfatu (3 x 30 ml), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunama 800 mg (88 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga. MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 415,2.

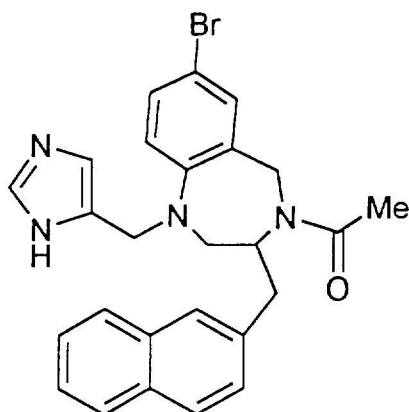
B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilsulfonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

85 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) 83 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką.

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 415.

¹H-BMR (CD_3OD , 270 MHz) δ 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).

86 pavyzdys



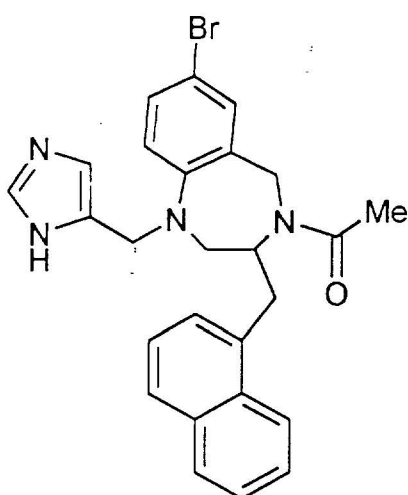
4-Acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(2-naftalenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

86 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš D,L-2-naftilalanino pagal 80 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 475.

¹H-BMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 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).

87 pavyzdys



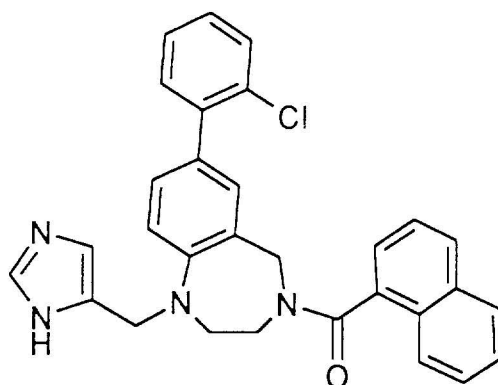
4-Acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(1-naftalenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

87 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš D,L-1-naftilalanino pagal 80 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 475.

¹H-BMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 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).

88 pavyzdys



7-(2-Chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 2-Chlorbenzenboro rūgštis

Į 2-bromchlorbenzeno (5,4 ml, 46 mmol) ir magnio (drožlės, 1,12 g, 46 mmol) mišinį lėtai pridedama borano-THF (100 ml, 100 mmol). Kolba patalpinama į vandens vonią ir per naktį veikiama ultragarsu. Borano pertekliui suardyti lėtai pilamas vanduo (30 ml). Vandeningis tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana neutralizuojama vandeniniu HCl. Vandeningis tirpalas ekstrahuojamas eteriu (2 x 50 ml), džiovinamas (Na₂SO₄), ir nugarinus gaunamas junginys A (6,24 g, 86 %).

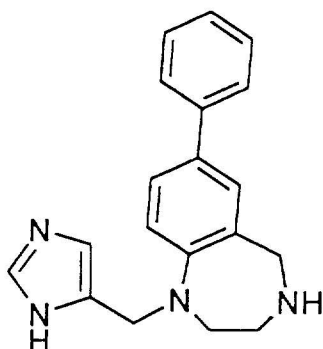
B. 7-(2-Chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

88 pavyzdžio junginys (pilka kieta medžiaga) 55 % išeiga pagaminamas iš junginio A ir 37 pavyzdžio junginio A pagal 60 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 493.

¹H-BMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,95 (pl.m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (pl.s, 1H), 4,20 (pl.s, 1H), 4,40 (pl.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).

89 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

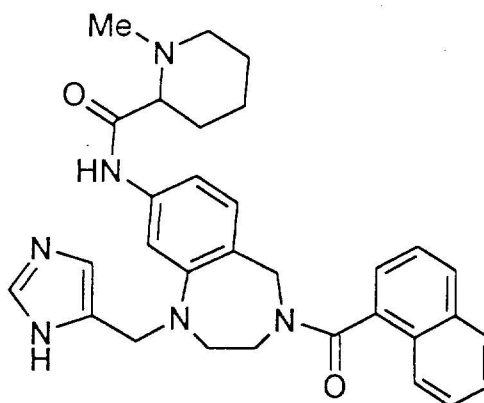
2,3,4,5-Tetrahydro-4-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto iš 12 pavyzdžio junginio B pagal 4 pavyzdyje aprašytą junginio A sintezės metodiką, 0,20 g) ir 4-formilimidazolo (0,52 g, 5,6 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (10 ml) ir acto rūgštis (2 ml) maišomas 40 min. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,9 g, 6 mmol) ir vėl maišoma 4 val. Pridedama natrio rūgščiojo karbonato (sotus, 5 ml) ir amonio hidroksido (konc. 5 ml), ir mišinys maišomas dar 3 val. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami 1N NaOH (2 x 10 ml) ir konc. NH₄OH (10 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir nugarinami. Likusi kieta medžiaga maišoma MeOH (5 ml) ir vandeniniame HCl dioksane (4M, 10 ml) per naktį. Tirpiklis nugarinamas, o liekana trinama su CHCl₃ ir gaunama kieta medžiaga (0,35 g), kuri gryninama preparatinės HPLC metodu (metanolio/vandens su 0,1 % TFA gradientas) ir paverčiama į

HCl druską, liofilizuojant iš 1M HCl (5 ml). Gaunamas 89 pavyzdžio junginys (0,12 g, 57 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 305.

¹H-BMR (CD₃OD): 3,26 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,2-7,8 (m, 10H), 8,95 (s, 1H).

90 pavyzdys



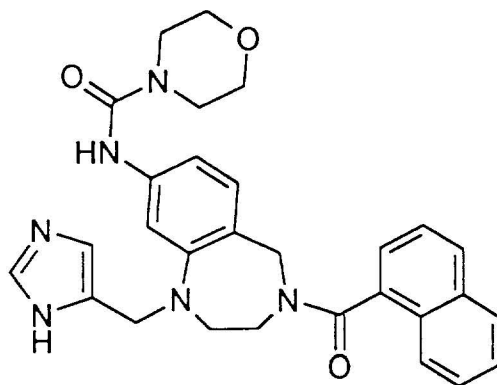
1-Metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-2-piperidinkarboksamidas (trihidrochloridas)

90 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš 26 pavyzdžio junginio ir N-metilpipekolino rūgšties pagal 62 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 523.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 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).

91 pavyzdys



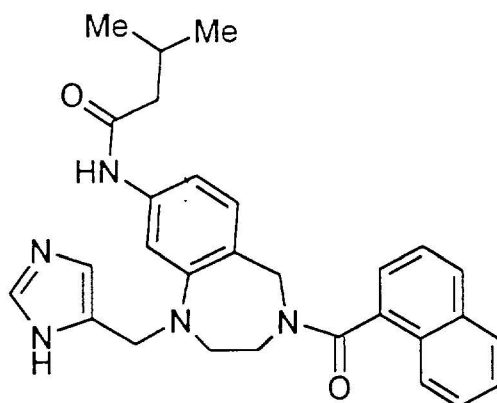
**N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-4-morfolinkarboksamidas
(dihidrochloridas)**

91 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš 26 pavyzdžio junginio ir morfolin-N-karbonilchlorido pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 511.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD): δ 8,88 (kv, 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).

92 pavyzdys



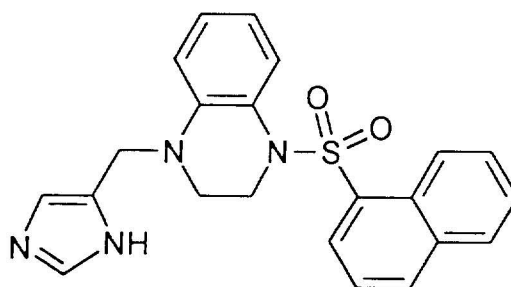
**N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-3-metilbutanamidas
(dihidrochloridas)**

92 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 67 % išeiga pagaminamas iš 26 pavyzdžio junginio ir izobutirilchlorido pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad reakcijos mišinys koncentruojamas tada, kai nebesimato pradinės medžiagos; liekana veikiama MeOH ir 1N NaOH 30 min., ir po apdorojimo, produktas veikiamas HCl/eteryje.

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

^1H -BMR (270 MHz, CD_3OD): δ 8,88 (d, 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).

93 pavyzdys



1,2,3,4-Tetrahydro-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-1-(naftalen-1-ilsulfonil)chinoksalinas (dihidrochloridas)

A. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-(naftalen-1-ilsulfonil)chinoksalinas

Į 3 pavyzdžio junginio A (270 mg, 2 mmol) tirpalą dichlormetane (8 ml) kambario temperatūroje, argono atmosferoje pridedama trietilamino (0,42 ml, 3 mmol) ir naftalensulfonilchlorido (500 mg, 2,2 mmol). Po 18 val. mišinys plaunamas sočiu NaHCO_3 , po to sočiu NaCl (kiekvieno po 10 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Į likusią geltoną kietą medžiagą pridedama dichlormetano (1 ml), ir junginys A iškristalinamas. Tirpalas gryninamas chromatografuojant per silikgelio kolonėlę, kuri eliuuojama 30 %

etilacetatu heksanuose, ir dar gaunama junginio A. Bendra išeiga 560 mg, 87 %.

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

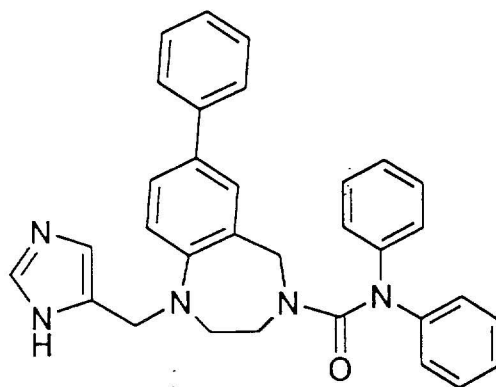
B. 1,2,3,4-Tetrahidro-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-1-(naftalen-1-ilsulfonil)chinoksalinas (dihidrochloridas)

93 pavyzdžio junginys (šiek tiek gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę metodu, eliuuojant 9:1 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, gaunama kieta medžiaga, kuri paverčiama HCl druska, veikiant 1M HCl eteryje (95 mg, 80 %).

MS $(M+H)^+ 405$.

^1H -BMR (laisva bazė) (CDCl_3): δ 8,22 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,49 (2H, t, J d 8Hz), 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 (2H, t, $J = 5,3$ Hz).

94 pavyzdys



1,2,3,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N,7-trifenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (dihidrochloridas)

94 pavyzdžio junginys (silpnai rožinės spalvos milteliai) pagaminamas iš N,N-difenilkarbamilchlorido pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką. Lyd. temp.: $>200^\circ\text{C}$.

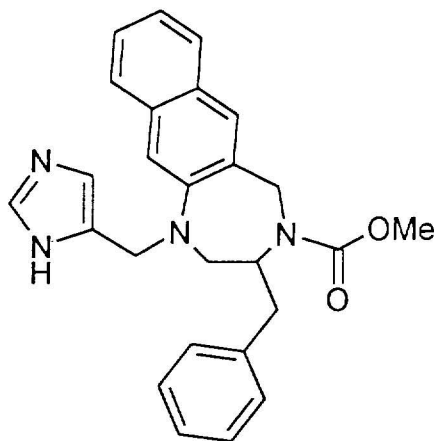
MS $(M+H)^+ 500$.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{32}H_{29}N_5O \cdot 0,4 H_2O \cdot 1,0 HCl$.

Išskaičiuota: C, 70,75; H, 5,71; N, 12,89; Cl, 6,53.

Rasta: C, 70,89; H, 5,53; N, 12,77; Cl, 6,65.

95 pavyzdys



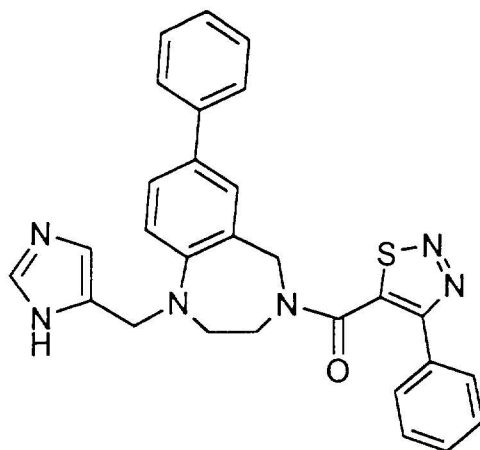
**1,2,3,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepin-4-karboksirūgšties metilo esteris
(monohidrochloridas)**

95 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš metilchlorformiato pagal 83 pavyzdyje aprašytą metodiką.

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

1H -BMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 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).

96 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

96 pavyzdžio junginys (baltas liofilizatas) 50 % išeiga pagaminamas iš 4-fenil-5-karboksi-1,2,3-tiadiazolo pagal 34 pavyzdyje aprašytą metodiką, išgryninant junginį preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas).

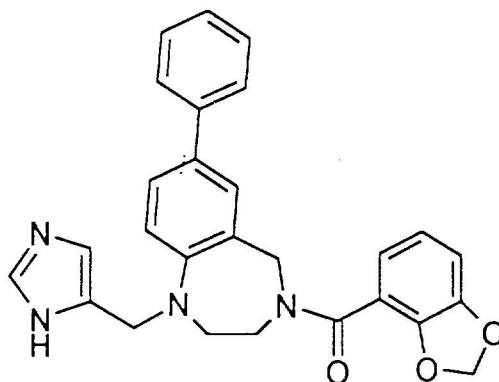
MS (M+H)⁺ 493.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₈H₂₄N₆OS · 0,11 H₂O · 1,6 TFA.

Išskaičiuota: C, 55,35; H, 3,84; N, 12,41.

Rasta: C, 55,28; H, 3,71; N, 12,37.

97 pavyzdys :



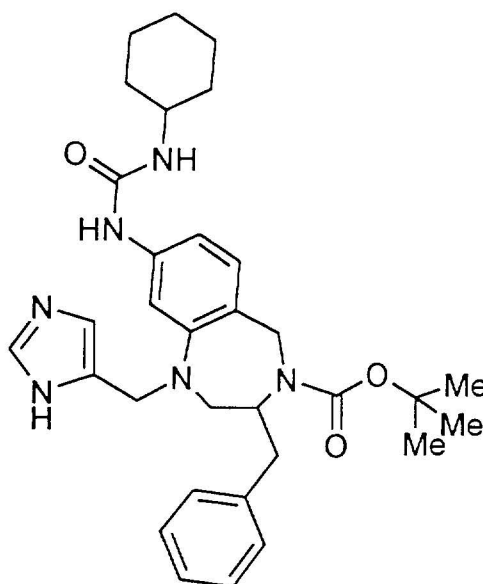
2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

97 pavyzdžio junginys (baltas liofilizatas) 6 % išeiga pagaminamas iš 2,3-metilendioksibenzenkarboksirūgšties pagal 34 pavyzdyje aprašytą metodiką, išgryninant junginį preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas).

MS (M+H)⁺ 453.

¹H-BMR (CD₃OD): 3,11 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,87 (pl.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).

98 pavyzdys



8-[[[(Cikloheksilamino)karbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenilmetil)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Junginys A pagaminamas iš 7-nitroizatoinės rūgšties anhidrido ir fenilalanino pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką, išskyrus tai, kad pavirinus su grįžtamu šaldytuvu 1 dieną, mišinys buvo koncentruojamas. Pridedama dimetilacetamido, ir mišinys kaitinamas 150 °C temperatūroje 4 val., sukcentruojamas ir pridedama vandens. Gelsvai žalia

kieta medžiaga nufiltruojama, ir išdžiovinus ore, gaunamas junginys A (80 % išeiga). MS (M+H)⁺ 312.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-3-(fenilmetil)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginį A (7,5 g, 24,01 mmol) pridedama borano tirpalo THF (1M, 86 ml), mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 dienas, atšaldomas iki kambario temperatūros, parūgštinamas 3N HCl ir kaitinamas garais 30 min. Kieta medžiaga nufiltruojama, ir išdžiovinus gaunamas junginys B (3,75 g, 95 %), kuris yra gelsvai žalia kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 254. Filtratas pašarminamas 5N NaOH (pH 8-9), ekstrahuojamas CHCl₃, džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunamas 2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinas (1,1 g, 21 %).

C. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Į junginio B (2,0 g, 7 mmol) ir trietilamino (0,71 g, 7 mmol) tirpalą THF (30 ml) argono atmosferoje pridedama Boc anhidrido (1,5 g, 7 mmol). Pamaišius 6 val., mišinys ekstrahuojamas CHCl₃ (3 x 70 ml). Sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu (2 x 50 ml) ir sočiu NaCl (1 x 50 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana trinama su heksanu/CHCl₃, ir gaunamas junginys C, kuris yra gelsvai žalia kieta medžiaga (0,89 g, 34 %). MS (M-H)⁻ 382.

D. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Junginys D pagaminamas iš junginio C pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, maišant 15 val. MS (M+H)⁺ 464.

E. 8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Į junginio D (1,0 g, 2,15 mmol) tirpalą AcOH/H₂O (16 ml, 1:1) pridedama 16 % vandeninio TiCl₃ (2,66 g 15 ml H₂O, 17,2 mmol). Pamaišius

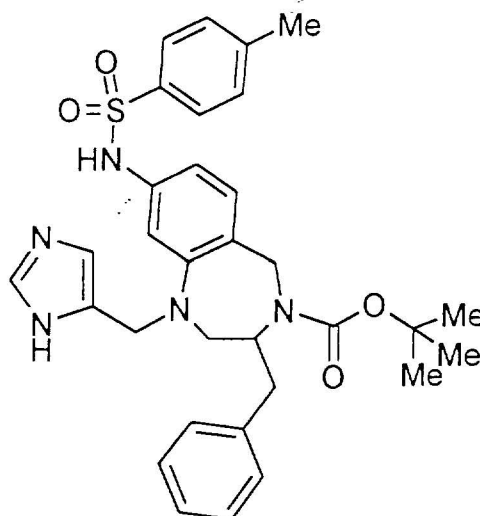
15 min., mišinys pašarminamas 5N NaOH, pamaišomas 30 min. ir ekstrahuojamas 10 % izopropanoliu/CH₂Cl₂. Atskiriami sluoksniai, vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 10 % izopropanoliu/CH₂Cl₂, sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir sukonzentravus gaunamas junginys E (0,70 g, 75 %). MS (M+H)⁺ 434.

F. 8-[[[(Cikloheksilamino)karbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Junginys F pagaminamas iš junginio E pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką, naudojant cikloheksilizocianatą. Reakcijos mišinys koncentruojamas, ir liekana veikiama 1N NaOH ir MeOH. Pamaišius 30 min., mišinys praskiedžiamas CHCl₃ ir NaHCO₃. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus CHCl₃. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, sočiu NaCl, džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir sukonzentravus gaunamas 98 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga. MS: [M+H]⁺ = 559⁺.

MS (M+H)⁺ 559.

99 pavyzdys

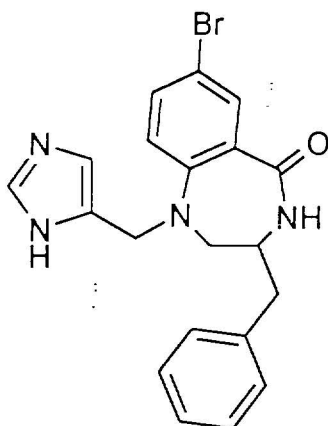


2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-8-[[4-metilfenil)sulfonil]amino]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Į 8-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esterio (pagaminto pagal 98 pavyzdyje aprašytą junginio E sintezės metodiką, 0,125 g, 0,28 mmol) ir trietilamino (0,048 ml, 0,34 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama p-toluensulfonilchlorido (0,054 g, 0,34 mmol). Pamašius 16 val., mišinys koncentruojamas, ir liekana veikiama 1N NaOH (0,6 ml) ir MeOH (1 ml). Pamašius 30 min., reakcijos mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (5 ml) ir NaHCO_3 (3 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (1 x 5 ml), sočiu NaCl (1 x 5 ml), džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami, ir sukonzentravus gaunamas 99 pavyzdžio junginys (0,15 g, 89 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 588.

100 pavyzdys



7-Brom-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-5H-1,4-benzodiazepin-5-onas (dihidrochloridas)

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-5-onas

Į 0,5 g (1,45 mmol) 75 pavyzdžio junginio A suspensiją 5 ml THF kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama 3 ml (3 mmol) 1M borano tirpalo THF. Susidaro skaidrus, ryškiai geltonas tirpalas. Maišoma per naktį, po to vėl pridedama 2 ml (2 mmol) 1M borano tirpalo THF, ir maišoma dar 8 val. Suhidrolizavus borano perteklių lašinant metanolį, reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, ir liekana tirpinama 0,5 ml metanolio ir 0,5 ml konc. HCl mišinyje. Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir nugarinamas iki sausos liekanos. Liekana išskiriama iš metanolio, pridedant ir nugarinant dar tris kartus, ištirpinama etilacetate, ir tirpalas plaunamas sočiu NaCl, džiovinamas, ir nugarinus tirpiklį, gaunama klampi geltona alyva. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuavimui panaudojant 50 % etilacetatą heksane, gaunama 205 mg (0,62 mmol, 43 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga.

B. 7-Brom-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-5H-1,4-benzodiazepin-5-onas (dihidrochloridas)

100 pavyzdžio junginys (beveik balta kieta medžiaga) 60 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką, išgryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas) ir paverčiant HCl druska, veikiant HCl-MeOH.

MS (M+H)⁺ 411.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₀H₁₉N₄OBr · 0,5 C₂H₁₀O · 1,5 HCl.

Išskaičiuota: C, 52,53; H, 5,11; N, 11,14.

Rasta: C, 52,82; H, 4,71; N, 11,52.

101-201 pavyzdžiai

Kiekvienos karboksirūgšties kopuliavimas su 33 pavyzdžio junginiu B buvo atliekamas, naudojant standartinį HOAt/DIC tarpininkaujamą kopuliavimą. Procesas buvo automatizuotas, panaudojant Hamilton 2200 skysčių manipulatorių. Tiriamųjų mėgintuvėlių svėrimams ir gautų amidų

gryninimui panaudota Zymark Benchmate® robotinis įrenginys. Zymark Benchmate® įrenginio operacinei programai valdyti ir Benchmate® metodikoms sukurti buvo naudojamas IBM PC. Standartinę amidų gavimo metodiką iliustruoja tokie pavyzdžiai:

Į 16x100 mm mėgintuvėlį įdedama atitinkama karboksirūgštis (0,10 mmol, 1 ekv.) ir skysčių manipulatoriumi su šiuo mėgintuvėliu atliekamos tokios operacijos:

1) pridedama 0,5 ml 0,2M 1-hidroksi-7-aza-benzotriazolo (HOAt) tirpalo DMF;

2) pridedama 0,5 ml 33 pavyzdžio junginio B (0,2 M, 0,10 mmol, 1,0 ekv.) tirpalo DMF;

3) pridedama 1,0 ml diizopropilkarbodiimido (0,016 ml, 0,10 mmol, 1,0 ekv.) tirpalo metileno chloride;

4) mėgintuvėlio turinys sumaišomas, sukant 30 sek. 3 greičiu.

Po 24 val. mišinys koncentruojamas Savant Speed Vac įtaisu (apie 2 mm Hg stulpelio 72 val.). Liekana gryninama jonų mainų chromatografijos per kietos fazės ekstrakcijos patroną, valdomą Benchmate® robotiniu įrenginiu, metodu, naudojant tokią metodiką:

1) į reakcijos mišinį pridedama 5,0 ml metanolio/metileno chlorido (1:1);

2) mėgintuvėlio turinys sumaišomas, sukant 60 sek. 3 greičiu;

3) Varian kietos fazės ekstrakcijos kolonėlė (1,5 g, SCX katijonitas) kondicionuojama 10 ml metanolio/metileno chlorido, leidžiant 0,15 ml/sek. greičiu;

4) reakcijos mišinys supilamas į kolonėlę, leidžiant 0,02 ml/sek. greičiu;

5) kolonėlė plaunama 2 x 7,5 ml metanolio/metileno chlorido (1:1), leidžiant 0,1 ml/sek. greičiu;

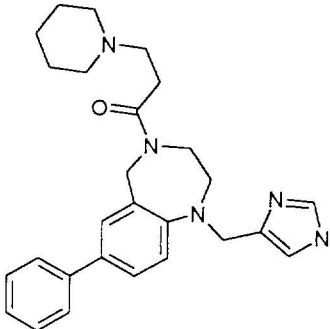
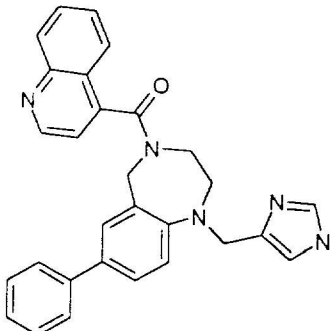
6) kolonėlė plaunama 1 x 7,5 ml metanolio, leidžiant 0,1 ml/sek. greičiu;

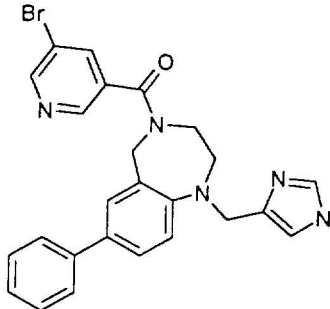
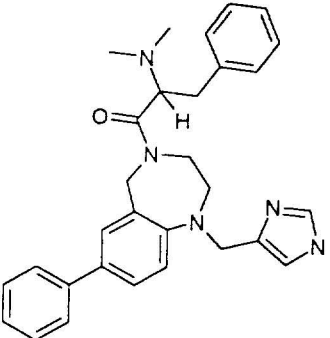
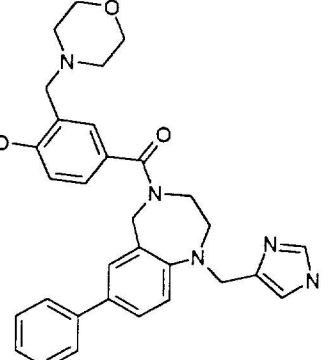
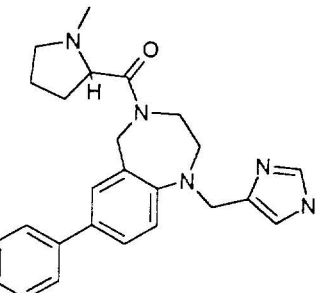
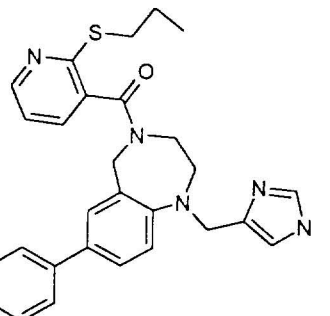
7) kolonėlė plaunama 0,01 M amoniaku metanolyje;

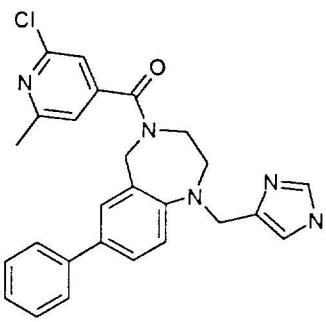
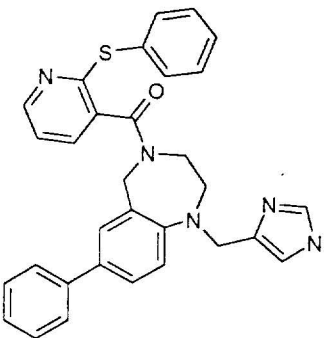
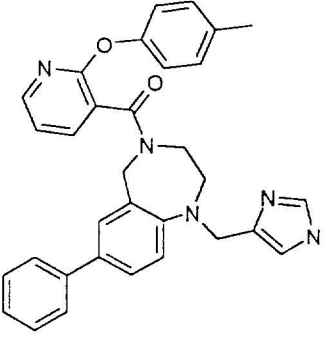
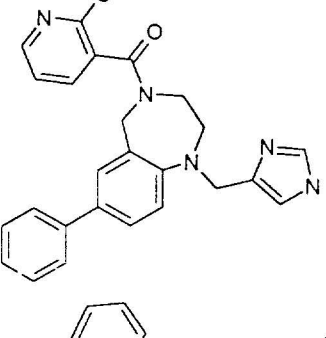
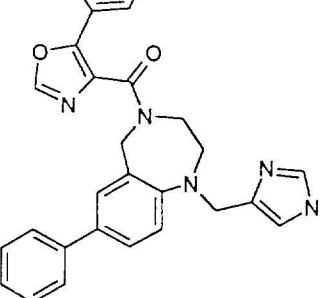
8) kolonėlė eliuuojama 7,5 ml 1M amoniako metanolyje, ir eliuatas renkamas į taruotą rinktuvą 0,05 ml/sek. greičiu.

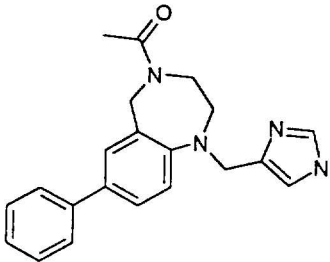
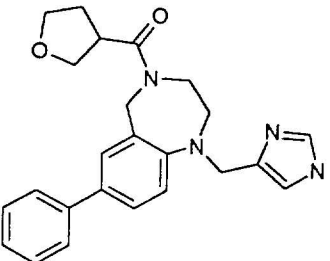
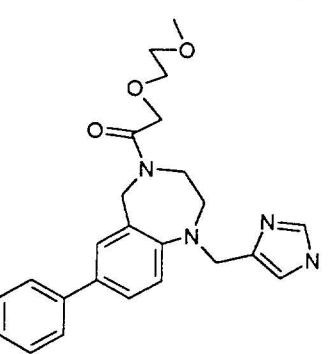
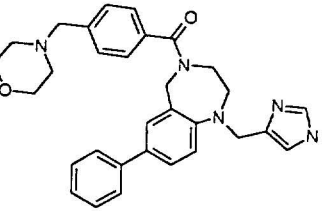
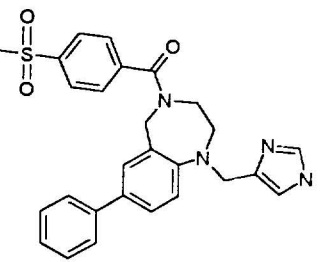
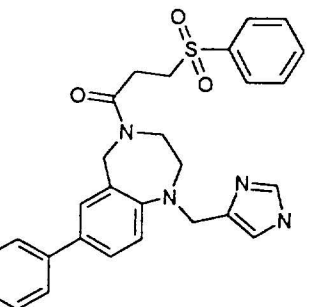
Po bet kokio tirpalo/tirpiklio padavimo įleidžiama 1,0 ml oro, ir įleidus reakcijos mišinį į jonų mainų kolonėlę, prieš kolonėlės paleidimą naudojamas 5 sek. sulaikymas. Produkto tirpalas koncentruojamas Savant Speed Vac įtaisu (apie 2 mm Hg stulpelio 20 val.), ir gaunamas norimas junginys.

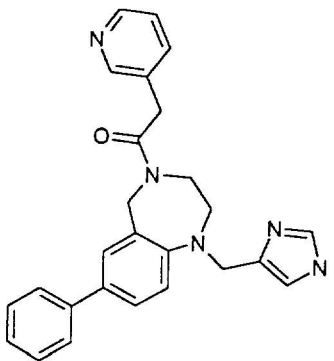
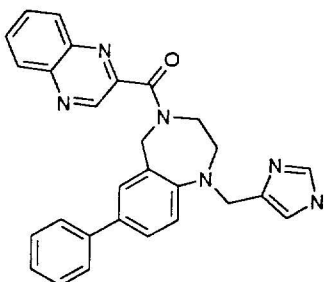
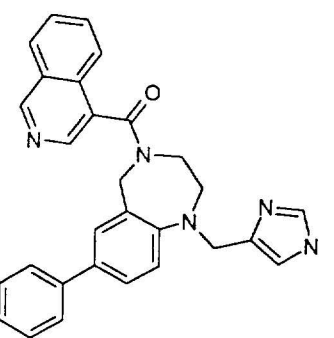
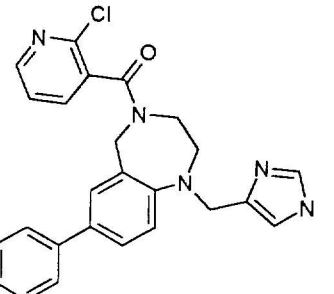
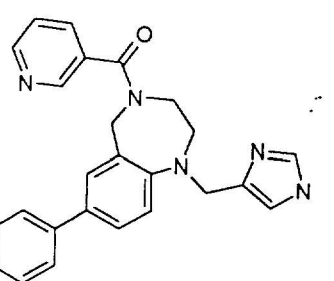
Sintezių, kuriose reikalingas papildomas gryninimas, atveju naudojama preparatinė HPLC (YMC S5 ODS 50 x 100 mm, 30 ml/min., 10 min.trunkantis 10-90 % vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas, kontroliavimo bangos ilgis - 220 nm). Tinkamos frakcijos sumaišomos ir koncentruojamos vakuume. Liekanos ištirpinamos metanolyje (5 ml) ir 1N HCl (1 ml), ir sukonzentravus Savant Speed Vac įtaisu (apie 2 mm Hg stulpelio 20 val.), gaunamas norimas junginys. Šie junginiai apibūdinti analitinės HPLC ir masių spektrometrijos duomenimis.

Pvz.	Struktūra	Masių spektras
101		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[1-okso-3-(1-piperidinil)propil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)
102		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(4-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

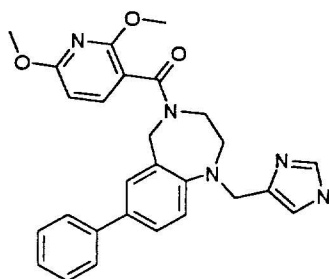
- 103  4-[(5-brom-3-piridinil)karbonil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-iletil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(trihidrochloridas) m/z 489
(M+H)
- 104  (S)-4-[2-(dimetilamino)-1-okso-
3-fenilpropil]-2,3,4,5-tetrahidro-
1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-
1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas) m/z 480
(M+H)
- 105  2,3,4,5-tetrahidro-4-[4-hidroksi-
3-(4-morfolinilmetil)benzoil]-1-
(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-
1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas) m/z 524
(M+H)
- 106  (S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-2-
pirolidinil)karbonil]-7-fenil-1H-
1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas) m/z 416
(M+H)
- 107  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[[2-
(propiltio)-3-piridinil]karbonil]-
1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas) m/z 484
(M+H)

- 108  4-[(2-chlor-6-metil-4-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 458 (M+H)
- 109  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[[2-(feniltio)-3-piridinil]karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 518 (M+H)
- 110  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-metilfenoksi)-3-piridinil]karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 516 (M+H)
- 111  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksi-3-piridinil)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 440 (M+H)
- 112  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(5-fenil-4-oksazolil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 476 (M+H)

- 113  4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 347 (M+H)
- 114  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(tetrahidro-3-furanil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 403 (M+H)
- 115  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksietoksi)acetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 421 (M+H)
- 116  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[4-(4-morfolinilmetil)benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 508 (M+H)
- 117  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[4-(metilsulfonil)benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 487 (M+H)
- 118  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[1-okso-3-(fenilsulfonil)propil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 501 (M+H)

119		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenyl-4-(3-pyridinylacetyl)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 424 (M+H)
120		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenyl-4-(2-chinoksalinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (tetrahidrochloridas)	m/z 461 (M+H)
121		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(4-izochinolinilkarbonil)-7-phenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 460 (M+H)
122		4-[(2-chlor-3-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 444 (M+H)
123		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenil-4-(3-piridinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 410 (M+H)

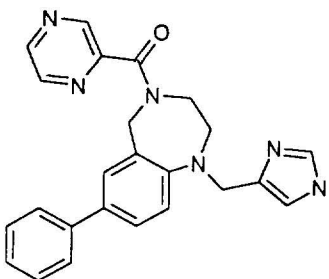
124



4-[(2,6-dimetoksi-3-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas)

m/z 470
(M+H)

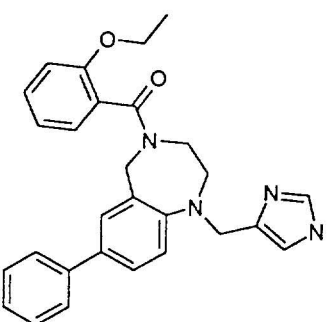
125



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(2-pirazinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(tetrahidrochloridas)

m/z 411
(M+H)

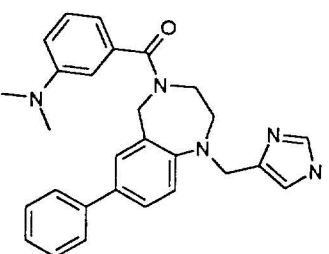
126



4-(2-etoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 453
(M+H)

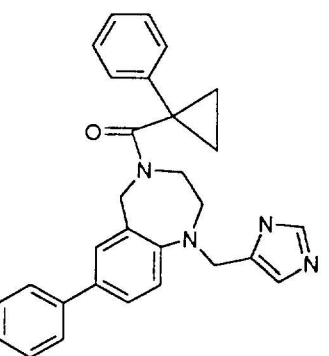
127



4-[3-(dimetilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas)

m/z 452
(M+H)

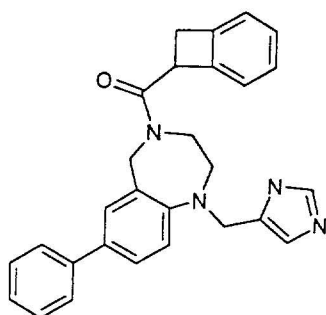
128



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(1-fenilciklopropil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 449
(M+H)

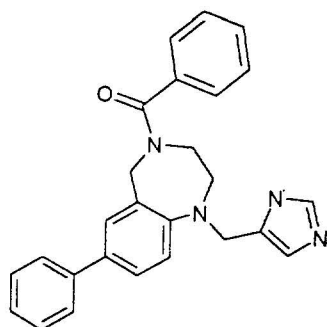
129



4-[(biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il)karbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 435
(M+H)

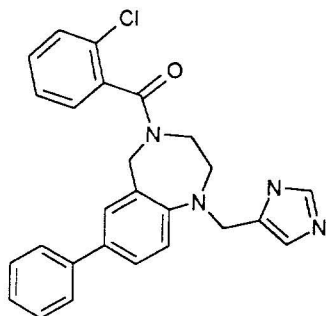
130



4-benzoil-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 409
(M+H)

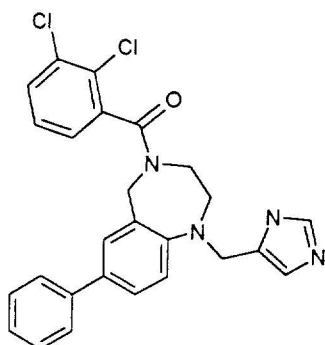
131



4-(2-chlorbenzoil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 443
(M+H)

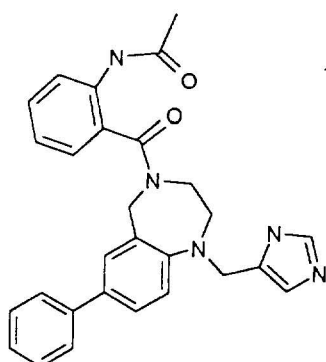
132



4-(2,3-dichlorbenzoil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 478
(M+H)

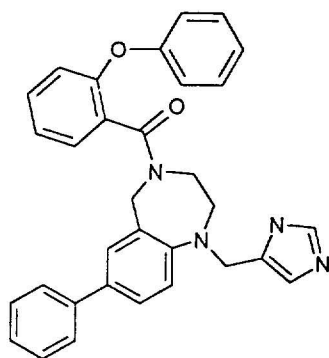
133



N-[2-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]fenil]acetamidas
(dihidrochloridas)

m/z 466
(M+H)

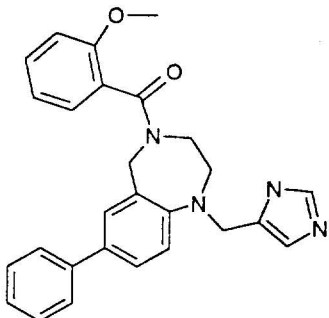
134



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-(2-
fenoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 501
(M+H)

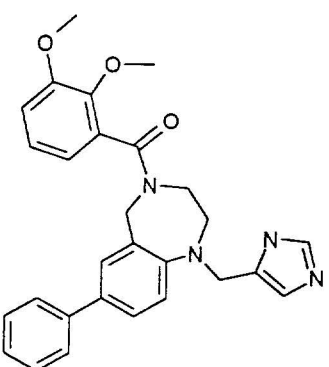
135



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-(2-
metoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 439
(M+H)

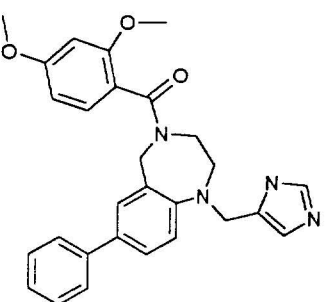
136



4-(2,3-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-
tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 469
(M+H)

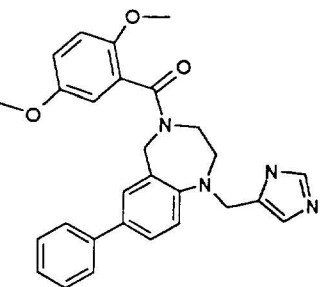
137



4-(2,4-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-
tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 469
(M+H)

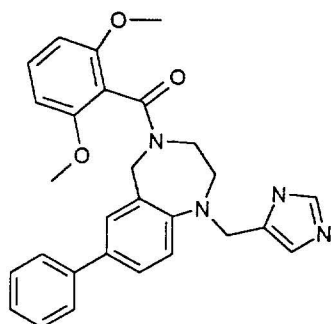
138



4-(2,5-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-
tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 469
(M+H)

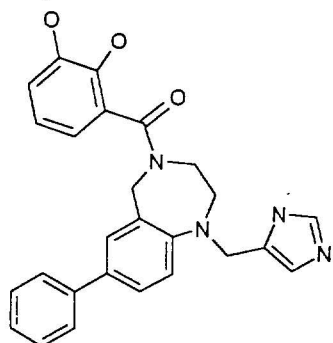
139



4-(2,6-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-
tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 469
(M+H)

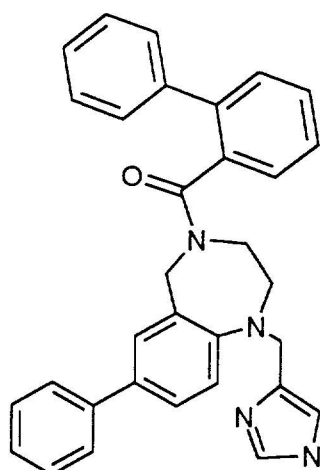
140



4-(2,3-dihidroksibenzoil)-2,3,4,5-
tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 439
(M+H)

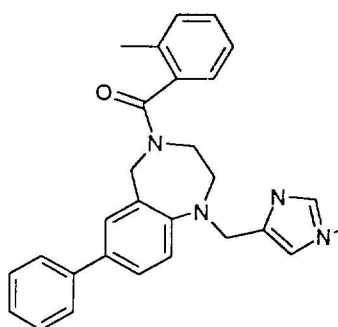
141



4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

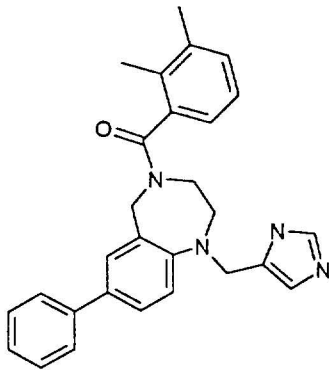
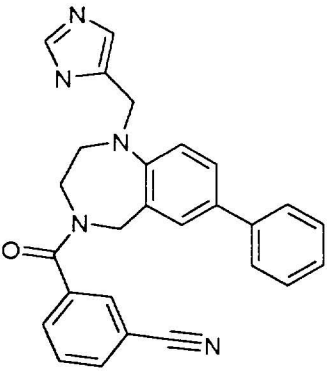
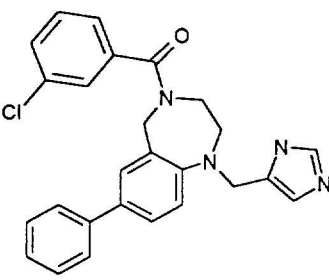
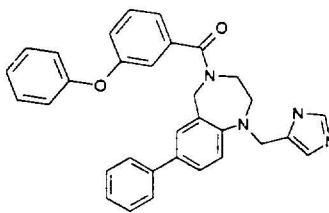
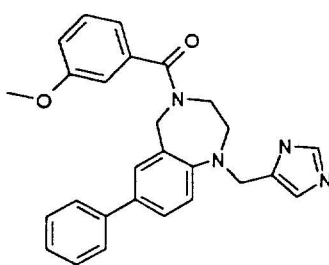
m/z 485
(M+H)

142

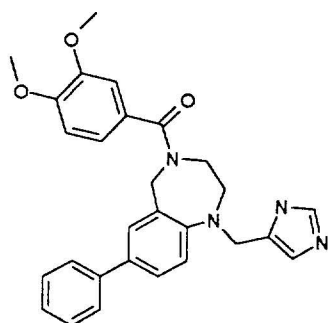


2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-(2-
metilbenzoil)-7-fenil-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 423
(M+H)

- 143  4-(2,3-dimetilbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 437 (M+H)
- 144  4-(3-cianobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 434 (M+H)
- 145  4-(3-chlorbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 443 (M+H)
- 146  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-fenoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 501 (M+H)
- 147  2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-metoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 439 (M+H)

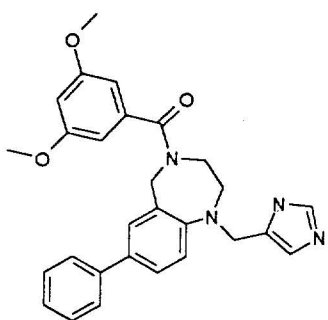
148



4-(3,4-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 469
(M+H)

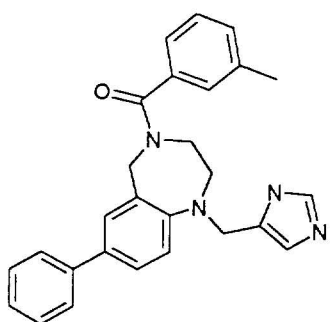
149



4-(3,5-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 469
(M+H)

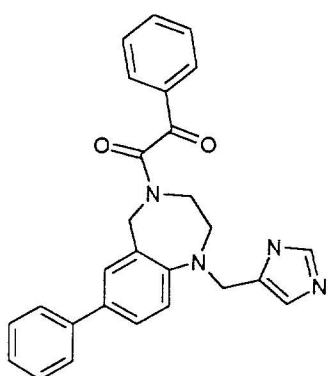
150



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-metilbenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 423
(M+H)

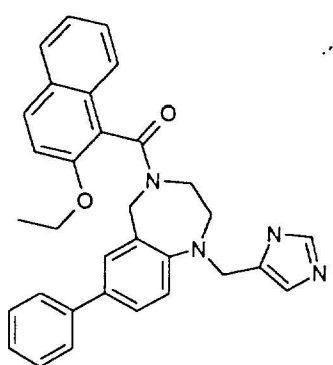
151



4-(1,2-diokso-2-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 437
(M+H)

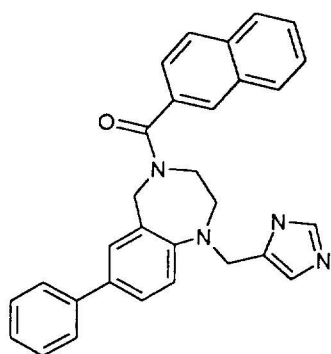
152



4-[(2-etoksi-1-naftalenil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 503
(M+H)

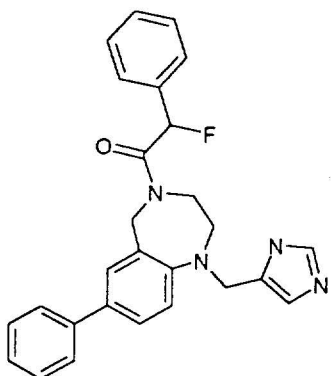
153



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(2-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 459
(M+H)

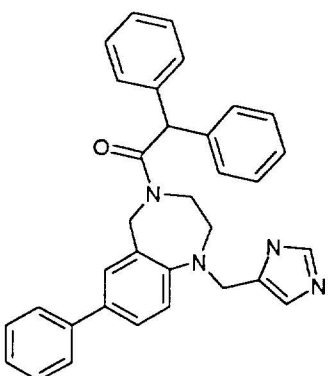
154



4-(fluorfenilacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 441
(M+H)

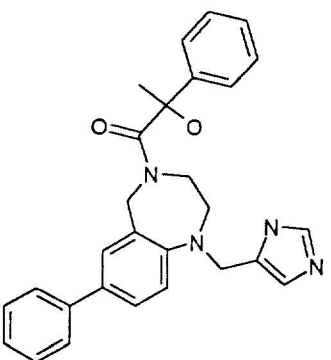
155



4-(difenilacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 499
(M+H)

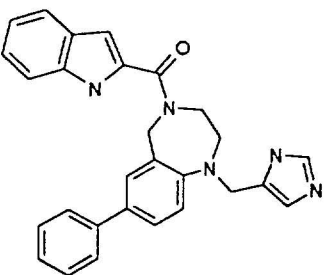
156



2,3,4,5-tetrahydro-4-(2-hidroksi-1-okso-2-fenilpropil)-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

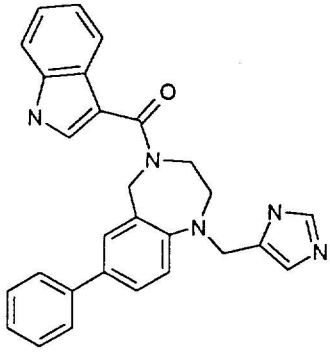
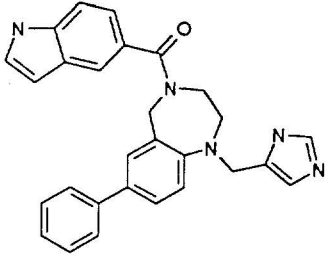
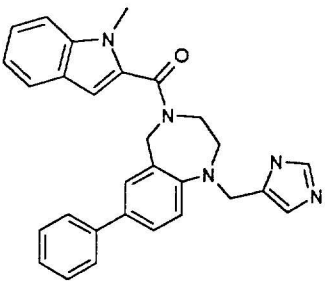
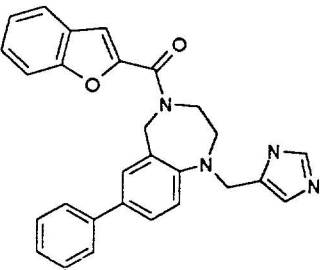
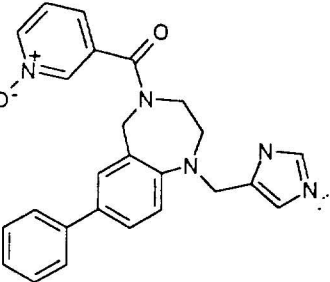
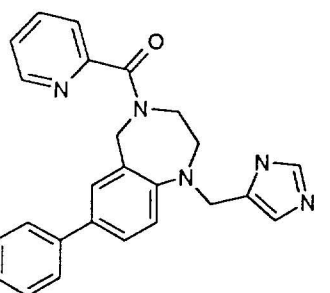
m/z 453
(M+H)

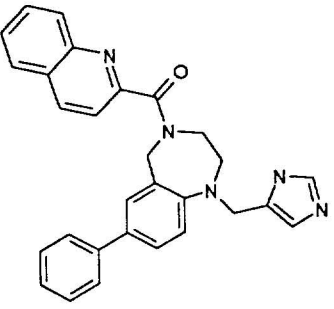
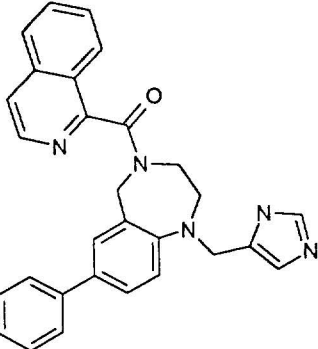
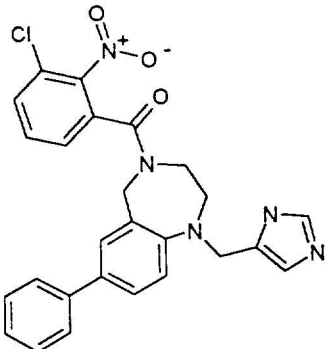
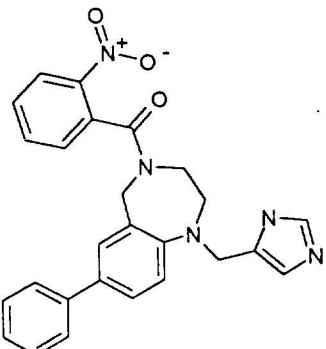
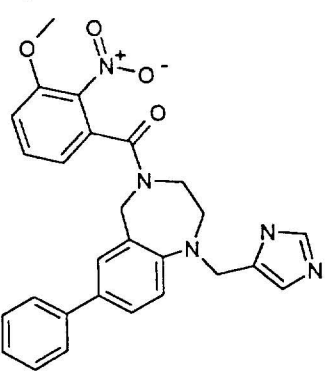
157

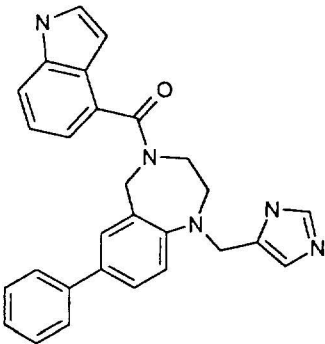
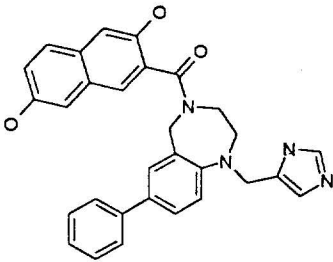
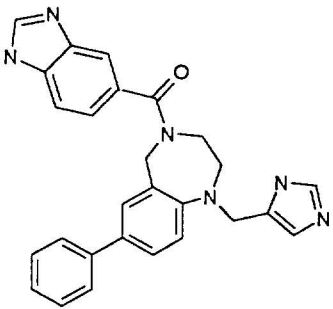
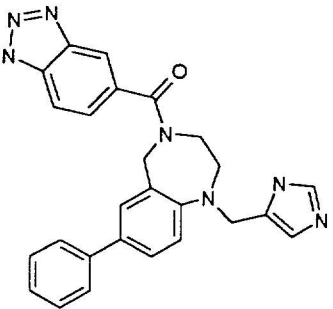
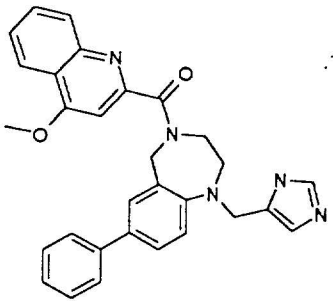


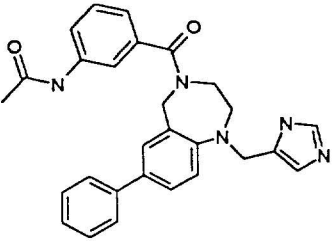
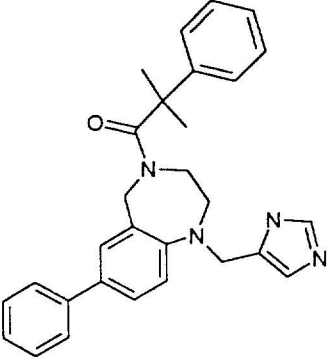
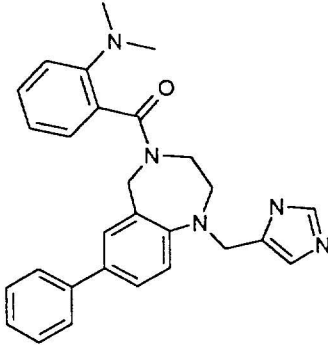
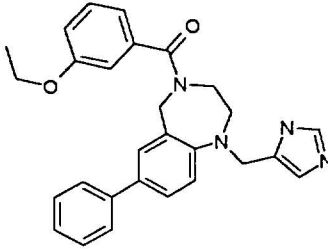
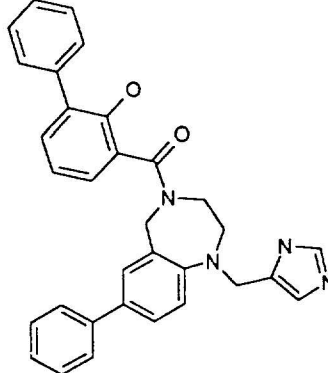
2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(1H-indol-2-ilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

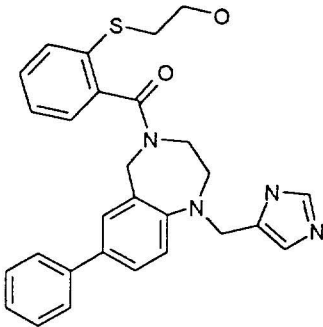
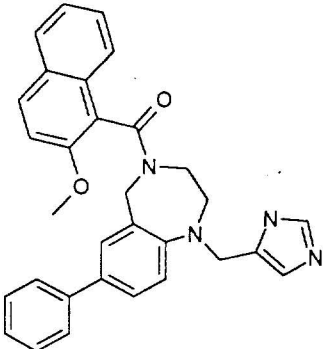
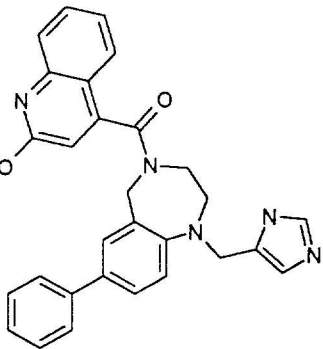
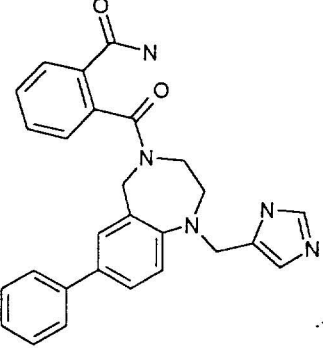
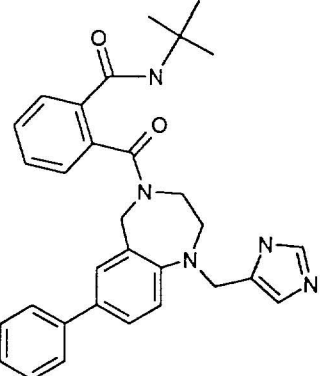
m/z 448
(M+H)

- 158  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(1H-indol-3-yl)-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 448 (M+H)
- 159  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(1H-indol-5-yl)-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 448 (M+H)
- 160  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 462 (M+H)
- 161  benzofuranilkarbonil-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 449 (M+H)
- 162  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-4-(3-piridinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (N-oksidas, dihidrochloridas) m/z 426 (M+H)
- 163  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-4-(2-piridinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 410 (M+H)

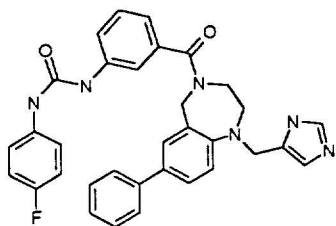
- 164  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-4-(2-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 460 (M+H)
- 165  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-4-(1-izochinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas) m/z 460 (M+H)
- 166  4-(3-chlor-2-nitrobenzoi)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 488 (M+H)
- 167  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(2-nitrobenzoi)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 454 (M+H)
- 168  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(3-metoksi-2-nitrobenzoi)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 484 (M+H)

169		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 448 (M+H)
170		4-[(2,6-dihidroksi-3-naftalenil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 491 (M+H)
171		4-(1H-benzimidazol-5-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 449 (M+H)
172		4-(1H-benzotriazol-5-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 450 (M+H)
173		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-[(4-metoksi-2-chinolinil)karbonil]-7-phenyl-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 490 (M+H)

174		N-[3-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]fenil]-acetamidas (dihidrochloridas)	m/z 466 (M+H)
175		2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metil-1-okso-2-fenilpropil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 451 (M+H)
176		4-[2-(dimetilamino)benzoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 452 (M+H)
177		4-(3-etoksibenzoi)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 453 (M+H)
178		2,3,4,5-tetrahidro-4-(2-hidroksi[1,1'-bifenil]-3-ilkarbonil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 501 (M+H)

- 179  2,3,4,5-tetrahydro-4-[2-[(2-hidroksietil)tio]benzoil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 485 (M+H)
- 180  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksi-1-naftalenil)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 489 (M+H)
- 181  2,3,4,5-tetrahydro-4-[(2-hidroksi-4-chinolinil)karbonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas) m/z 476 (M+H)
- 182  2-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]benzamidas (dihidrochloridas) m/z 452 (M+H)
- 183  N-(1,1-dimetiletil)-2-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]benzamidas (dihidrochloridas) m/z 508 (M+H)

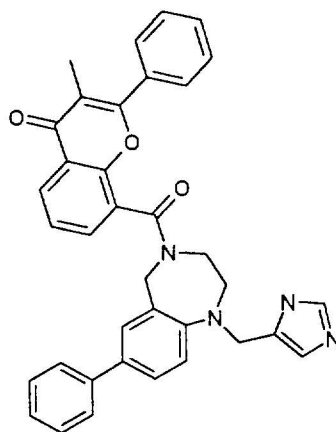
184



N-(4-fluorfenil)-N'-[3-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-il]karbonil]fenil]karbamidas
(dihidrochloridas)

m/z 561
(M+H)

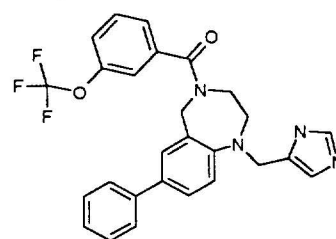
185



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(3-metil-4-okso-2-fenil-4H-benzopiran-8-il)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 567
(M+H)

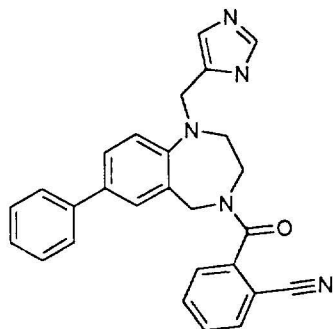
186



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[3-(trifluormetoksi)benzoil]-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 493
(M+H)

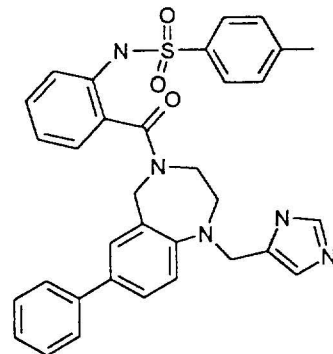
187



4-(2-cianobenzoil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

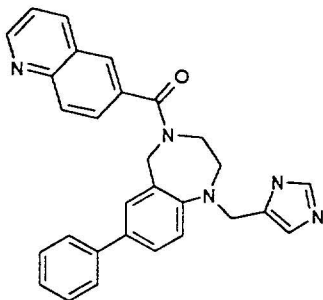
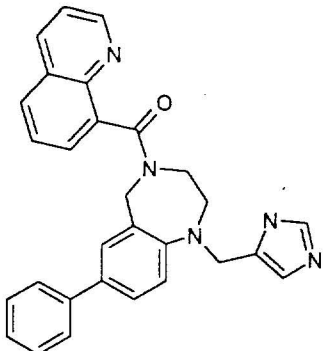
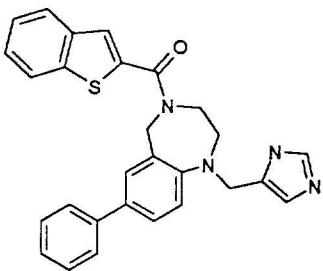
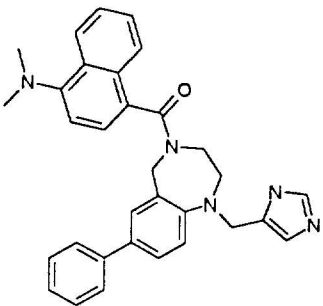
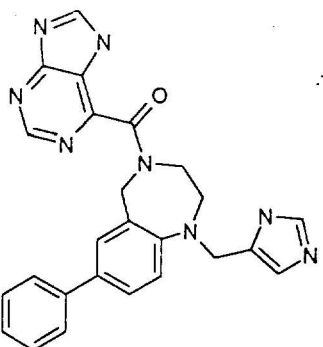
m/z 434
(M+H)

188

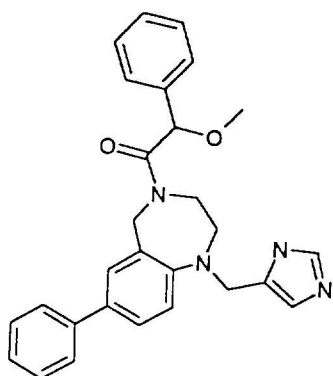


2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-[[4-metilfenil)sulfonyl]amino]-benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 578
(M+H)

189		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-7-fenil-4-(6-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 460 (M+H)
190		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-7-fenil-4-(8-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 460 (M+H)
191		4(benzo[b]tiofen-2-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)	m/z 465 (M+H)
192		4[[4(dimetilamino)-1-naftalenil]karbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 502 (M+H)
193		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(1H-purin-6-ilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 449 (M+H)

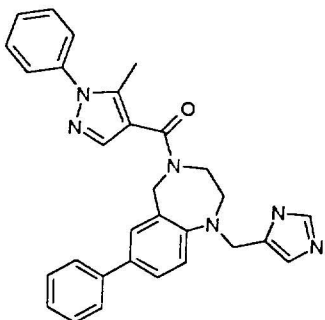
194



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ylmethyl)-4-
(metoksifenilacetil)-7-fenil-1H-
1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 453
(M+H)

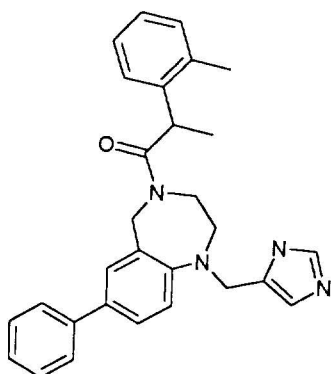
195



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ylmethyl)-4-[(5-metil-1-
fenil-1H-pirazol-4-il)karbonil]-7-
fenil-1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas)

m/z 489
(M+H)

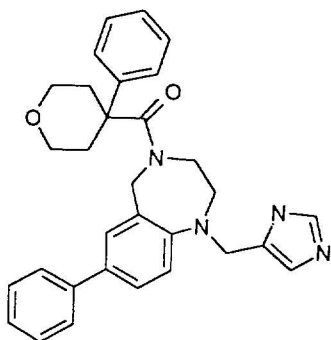
196



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ylmethyl)-4-[2-(2-
metilfenil)-1-oksopropil]-7-fenil-
1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

m/z 451
(M+H)

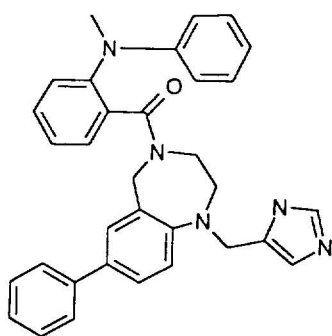
197



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ylmethyl)-7-fenil-4-
[(tetrahidro-4-fenil-2H-piran-4-
il)karbonil]-1H-1,4-
benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

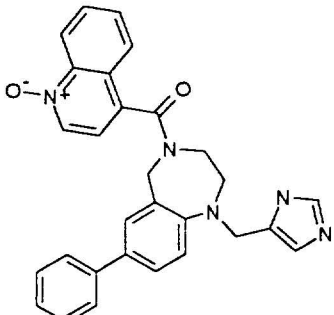
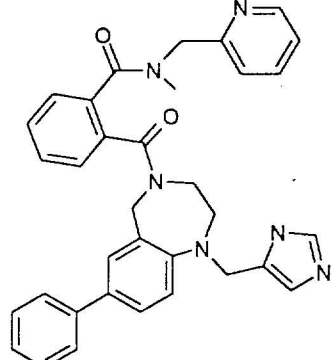
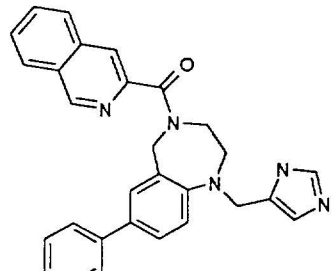
m/z 493
(M+H)

198



2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-
imidazol-4-ylmethyl)-4-[2-
(metilfenilamino)benzoil]-7-fenil-
1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas)

m/z 531
(M+H)

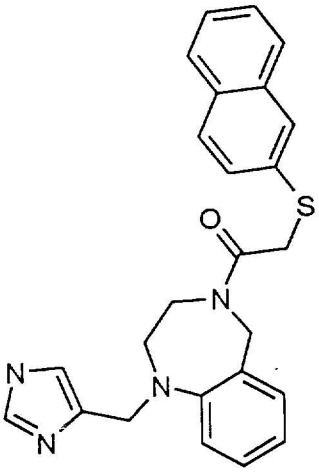
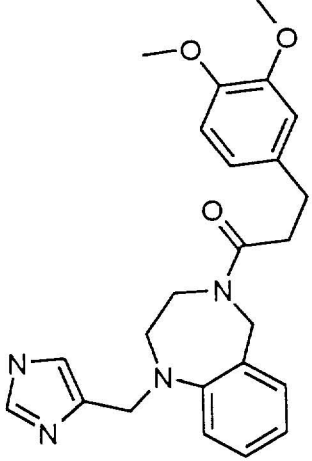
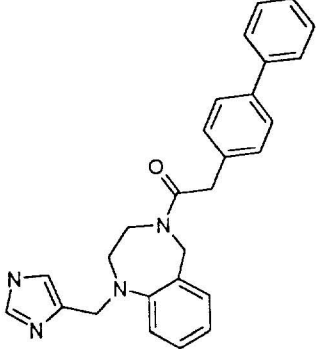
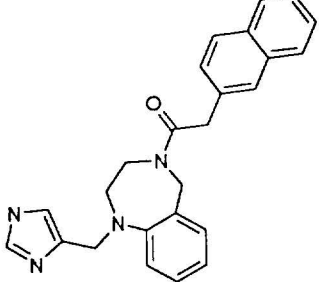
199		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(4-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (N-oksidas, dihidrochloridas)	m/z 476 (M+H)
200		N-metil-N-(2-piridinilmetil)-2-[[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]benzamidaz (trihidrochloridas)	m/z 557 (M+H)
201		2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-izochinolinilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)	m/z 460 (M+H)

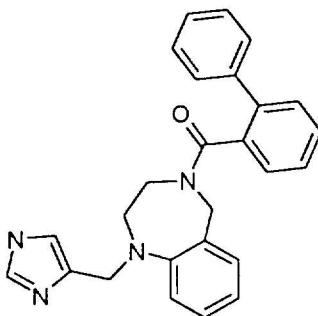
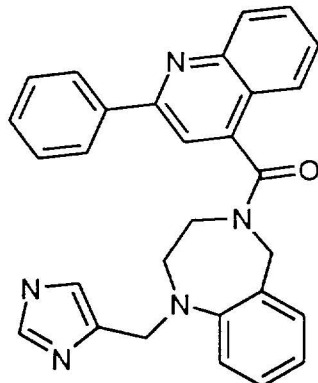
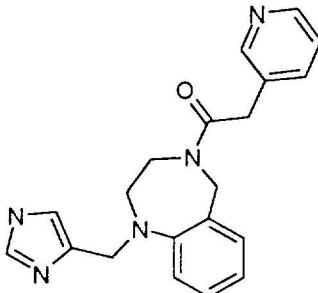
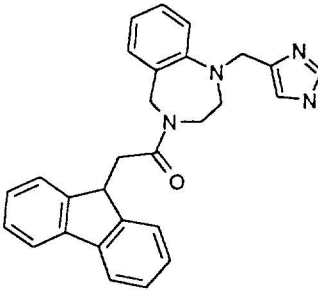
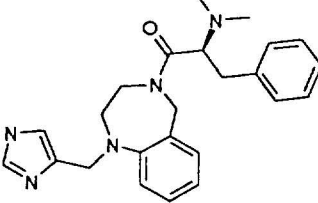
202 - 219 pavyzdžiai

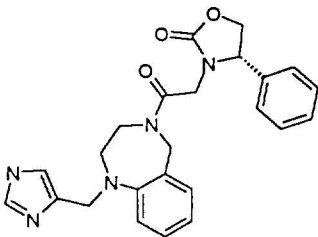
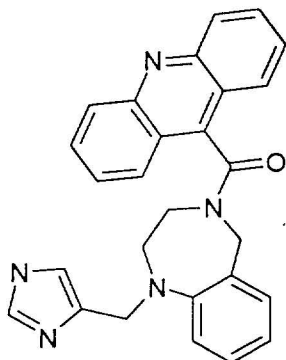
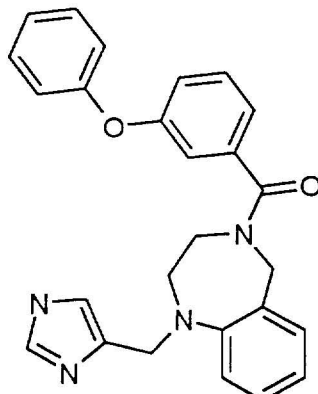
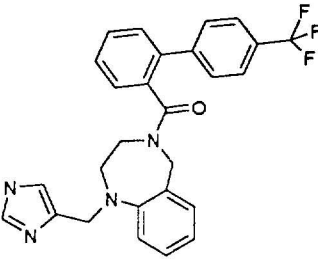
I 4 pavyzdžio junginio A (3,83 g, 15,4 mmol) ir 4-imidazolkarboksaldehido (2,22 g, 23,1 mmol) mišinį 120 ml CH_2Cl_2 ir 3 ml AcOH kambario temperatūroje pridedama $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,89 g, 23,1 mmol). Mišinys maišomas 1,5 val., praskiedžiamas 200 ml CH_2Cl_2 ir plaunamas 5 % NaHCO_3 . Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama vakuumu. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ su NH_4OH pėdsakais), ir gaunama 2,01 g (40 %) 2,3,4,5-tetrahydro-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino. Dar 0,42 g (8 %) produkto gaunama, maišant 1,5 g didelį R_f turinčios medžiagos 1:1:1 THF/ $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, po to ekstrahuojant EtOAc ir išgryninant sparčiosios chromatografijos metodu.

Hidroksimetilo derva (3,5 g, 6,58 mmol, 1,88 mmol/g) brinkinama 50 ml 1,2-dichloretano 45 min. kambario temperatūroje purtomoje 125 ml talpos kolboje. Į šį mišinį pridedama paraformaldehido (0,15 g, 5,0 mmol). Per mišinį 15 min. leidžiamas HCl (dujinis). Po to į reakcijos mišinį vėl pridedama paraformaldehido (0,15 g, 5,0 mmol), ir purtant, vėl leidžiamas HCl (dujinis) 4 val. 1,2-dichloretanas nupilamas, ir derva plaunama 1,2-dichloretanu (4 x 20 ml).

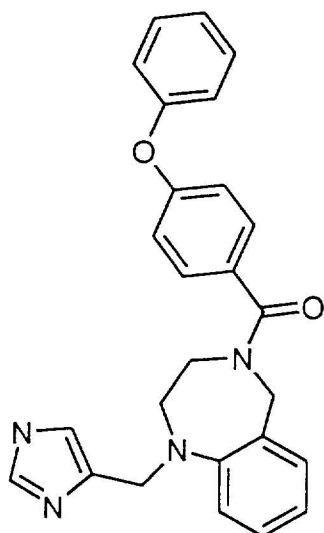
Ši derva suspenduojama 20 ml 1,2-dichloretano ir veikiama 2,3,4,5-tetrahidro-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (2,23 g, 6,78 mmol) tirpalu 25 ml 1,2-dichloretano ir 6 ml DIEA. Mišinys purtomas kambario temperatūroje 12 val. Pridedama MeOH (2 ml), ir mišinys purtomas dar 1,5 val. Nupilamas tirpiklis, o derva plaunama iš eilės 1,2-dichloretanu (2 x 20 ml), DMF (2 x 20 ml) ir MeOH (2 x 20 ml). Išdžiovinus šią medžiagą vakuume, gaunama 4,58 g (67 %) dervos, turinčios prijungto per imidazolą 2,3,4,5-tetrahidro-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (%N = 4,39). Į 150 mg (0,135 mmol, 0,90 mmol/g) šios dervos 5 ml talpos polipropileninio švirkšto vamzdelyje pridedama 1,5 ml 3 % Et_3SiH CH_2Cl_2 ir 0,5 ml TFA. Vamzdelis patalpinamas į vakuminę eliuavimo kamerą (24 vamzdelių talpos), ir visas aparatas purtomas orbitine purtykle 3 val. Tirpiklis nupilamas, o derva plaunama iš eilės po 2 ml CH_2Cl_2 , 25 % $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH, DMF ir CH_2Cl_2 . Derva brinkinama 0,5 ml DMF tirpalo, turinčio 1M DIEA ir 0,5M HOBT. Į šį mišinį pridedama 50 mg karboksirūgšties, po to 1,5 ml CH_2Cl_2 tirpalo, turinčio 0,2M EDC. Mišinys purtomas 18 val. Nupilamas tirpiklis, o derva plaunama iš eilės po 2 ml CH_2Cl_2 , 25 % $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH, DMF ir CH_2Cl_2 . Kopuliavimo procedūra pakartojama. Produktai atskeliami nuo dervos, purtant 18 val su HBr/TFA/tioanizolo tirpalu (pagamintu sumaišant 45 ml TFA, 1,25 ml tioanizolo ir 5 ml 30 % HBr/HOAc). Tirpiklis nupilamas, ir derva plaunama MeOH (3 x 3 ml). Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana gryninama HPLC metodu (C18, 50 x 100 mm, 10%-90% MeOH su 0,1 % TFA, 10 min. gradientas, 20 ml/min.). Tiksliniai junginiai charakterizuoti analitinės HPLC ir masių spektrometrijos duomenimis.

Pvz.	Struktūra	Masių spektras m/z 429 (M+H)
202		2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-naftaleniltio)acetil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoroacetatas, 1:2)
203		4-[3-(3,4-dimetoksifenil)-1-oksopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoroacetatas, 1:2)
204		4-([1,1'-bifenil]-4-ilacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoroacetatas, 1:2)
205		2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-naftalenilacetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoroacetatas, 1:2)

206		4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H- imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4- benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:2)	m/z 409 (M+H)
207		2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H- imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-fenil-4- chinolinil)karbonil]-1H-1,4- benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:3)	m/z 460 (M+H)
208		2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H- imidazol-4-ilmetil)-4-(3- piridinilacetil)-1H-1,4- benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:3)	m/z 384 (M+H)
209		4-(9H-fluoren-9-ilacetil)-2,3,4,5- tetrahidro-1-(1H-imidazol-4- ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:2)	m/z 435 (M+H)
210		Chiralinis (S)-4-[2-(dimetilamino)-1-okso- 3-fenilpropil]-2,3,4,5-tetrahidro- 1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4- benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:3)	m/z 404 (M+H)

- 211  (S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-4-[(2-okso-4-fenil-3-oksazolidinil)acetil]-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2) m/z 432 (M+H)
- 212  4-(9-akridinilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:3) m/z 434 (M+H)
- 213  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-4-(3-fenoksibenzoil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2) m/z 425 (M+H)
- 214  2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetil)-4-[[4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il]karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2) m/z 477 (M+H)

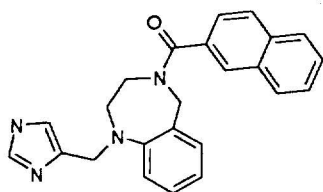
215



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-(4-
fenoksibenzoil)-1H-1,4-
benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2)

m/z 425
(M+H)

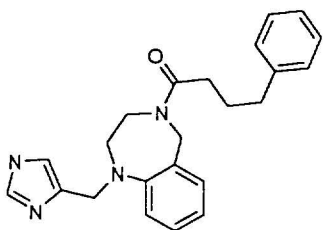
216



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-(2-
naftalenilkarbonil)-1H-1,4-
benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2)

m/z 383
(M+H)

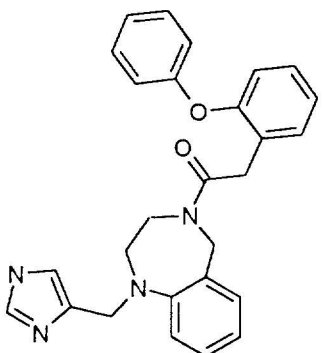
217



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-(1-okso-4-
fenilbutil)-1H-1,4-
benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2)

m/z 375
(M+H)

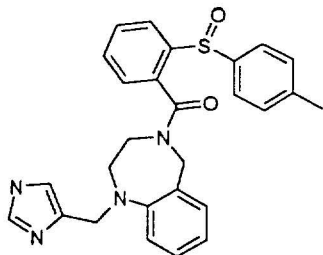
218



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-
fenoksifenil)acetil]-1H-1,4-
benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2)

m/z 439
(M+H)

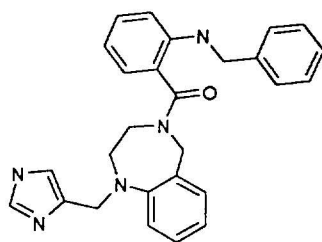
219



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-
imidazol-4-ilmetil)-4-[2-[(4-
metilfenil)sulfinil]benzoil]-1H-
1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2)

m/z 471
(M+H)

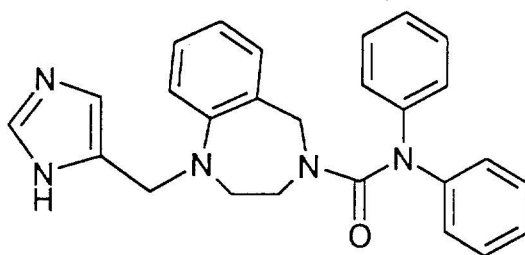
220



2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-
[(fenilmetil)amino]benzoil]-1H-
1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:3)

m/z 438
(M+H)

221 pavyzdys



1,2,3,5-Tetrahidro-1(1H-imidazol-4-il-metil)-N,N-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (hidrochloridas)

221 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš N,N-difenilkarbamilchlorido pagal 9 pavyzdyje aprašytą metodiką.

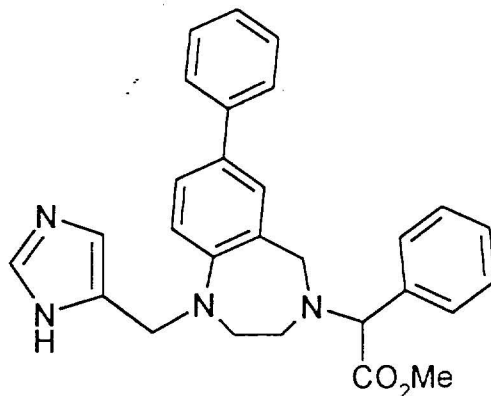
MS (M+H)⁺ 424

Analizė išskaičiuota pagal C₂₆H₂₅N₅O · 2,2 H₂O · 2,2 HCl

Išskaičiuota: C, 57,47; H, 5,87; N, 12,89; Cl, 14,35

Rasta: C, 57,25; H, 5,78; N, 13,25; Cl, 14,73.

222 pavyzdys



1,2,3,5-Tetrahidro-1(1H-imidazol-4-il-metil)-a,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-acto rūgšties metilo esteris (hidrochloridas)

Į maišomą 12 pavyzdžio junginio B (220 mg, 1,0 mmol) suspensiją MeOH, esant kietam K_2CO_3 , kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama metilbromfenilacetato (0,18 ml, 1,1 mmol). Mišinys maišomas 18 val., nugarinamas tirpiklis, ir liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (3:2, heksanai ir etilacetatas). Gaunama 1,2,3,5-tetrahidro-a,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-acto rūgšties metilo esteris, kuris yra alyva (220 mg, 63 %). Ši medžiaga veikiama pagal 1 pavyzdžio junginio D gavimo metodiką, ir gaunamas 222 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga.

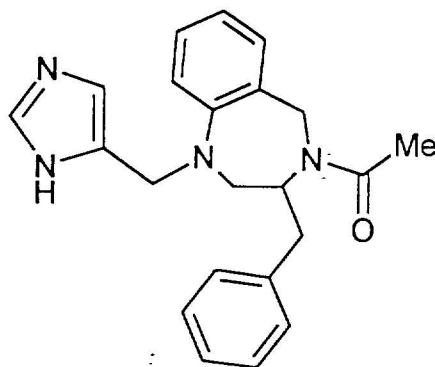
MS $(M+H)^+$ 453

Analizė išskaičiuota pagal $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 0,2 H_2O \cdot 2,5 HCl$

Išskaičiuota: C, 61,44; H, 5,69; N, 10,24; Cl, 16,19.

Rasta: C, 61,33; H, 5,88; N, 9,94; Cl, 16,00.

223 pavyzdys



4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

223 pavyzdžio junginys (gelsvai ruda kieta medžiaga) pagaminamas iš izatoinės rūgšties anhidrido ir D,L-fenilalanino O-metilo esterio hidrochlorido pagal 71 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj naftoilchlorido vartojamas acetilchloridas (0,25 ekv.).

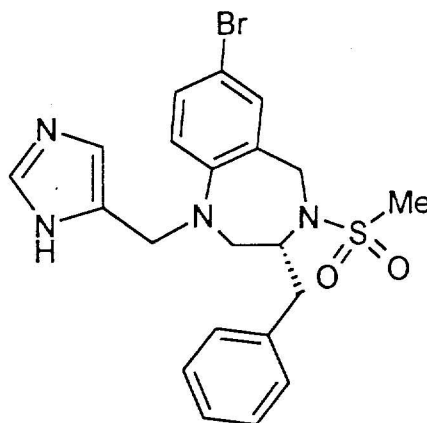
MS (M+H)⁺ 453

Analizė išskaičiuota pagal C₂₂H₂₄N₄O · 1,5 H₂O · 1,2 HCl

Išskaičiuota: C, 61,74; H, 6,26; N, 13,26; Cl, 9,49.

Rasta: C, 61,80; H, 6,62; N, 13,10; Cl, 9,12.

224 pavyzdys



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Maišomas bromizatoinės rūgšties anhidrido (150 g, 0,62 mol) ir D-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido (127,3 g, 0,59 mol) tirpalas, kuriame yra 4-dimetilaminopiridino (2 g), piridine (1500 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 3 dienas. Piridinas nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama metileno chloride (3 l). Šis tirpalas plaunamas 10 % HCl tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis tirpalas džiovinamas ir sukonzentruojamas vakuume iki mažo tūrio. Atskyrus ir išdžiovinus susidariusią kietą medžiagą, gaunama 152 g (71 %) junginio A. Lyd. temp.: 242-243 °C.

B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Maišomas junginio A (30 g, 87 mmol) tirpalas bevandeniame THF (870 ml) kambario temperatūroje ir argono atmosferoje veikiamas borano-tetrahidrofurano kompleksu (440 ml 1M tirpalo, 440 mmol). Tirpalas lėtai sušildomas iki virimo ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Mišinys atšaldomas iki 0 °C ir BH₃ pertekliui suardyti pridedama metanolio (150 ml). Gautas tirpalas koncentruojamas vakuumu, liekana ištirpinama metanolyje (250 ml) ir pridedama 7N HCl tirpalo (50 ml). Šis mišinys šildomas garų vonioje 2 val. Susidariusi kieta medžiaga atskiriama, suspenduojama vandenyje (400 ml), vandeninė suspensija pašarminama iki pH 11 5N NaOH tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu (2 x 300 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami, koncentruojami vakuumu, ir perkristalinius liekaną iš metanolio ir vandens mišinio (9:1), gaunama 25 g junginio B, kuris yra balta kieta medžiaga (91 %). Lyd. temp.: 135-138 °C.

C. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą junginio B (1,5 g, 4,73 mmol), piridino (3 ml) ir DIEA (1,6 ml, 9,46 mmol) tirpalą 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama metansulfonilchlorido (0,55 ml, 7,11 mmol). Gautas mišinys pamaišomas 0 °C temperatūroje 2 val. ir pridedama 1N NaOH tirpalo (30 ml). Šis mišinys pamaišomas 2 val., atskiriamas organinis sluoksnis, plaunamas 1N HCl tirpalu (2 x 100 ml), džiovinamas ir sukonzentravus vakuumu, gaunama 1,7 g junginio C, kuris yra geltona kieta medžiaga (91 %).

D. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

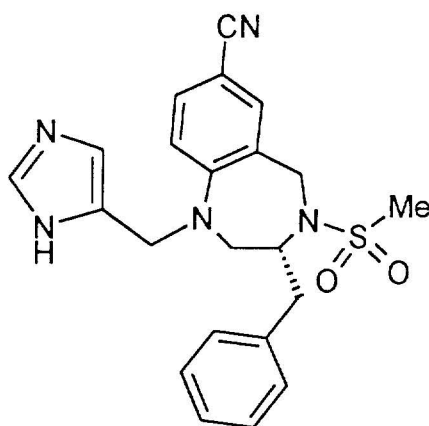
Į maišomą junginio C (18 g, 45,6 mmol) tirpalą acto rūgštyje (50 ml) ir dichlorethane (200 ml) kambario temperatūroje pridedama 4-formilimidazolo (6,6 g, 68,5 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Į gautą tirpalą pridedama natrio triacetoksiborhidrido (14,5 g, 68,5 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., praskiedžiamas etilacetatu (500 ml), atšaldomas iki 0 °C ir pašarminamas iki pH 9

koncentruotu NH_4OH tirpalu. Šis mišinys maišomas 2 val. ir paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus NaHCO_3 tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NH_4Cl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 ir koncentruojamas vakuume. Liekana perkristalinama iš metanolio, ir gaunama balta kietą medžiaga (14 g, 65 %). Ši kietą medžiaga ištirpinama etilacetate ir pridedama 1N HCl tirpalo eterįje (60 ml). Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir kietą medžiagą išdžiovinus šildomoje krosnyje vakuume, gaunamas 224 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kietą medžiaga. Lyd. temp.: 180-185 °C.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 476.

$[\alpha]_D^{20}$: +58° (c = 0,4, MeOH).

225 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (monohidrochloridas)

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas

Maišomas 224 pavyzdžio junginio C (6,9 g, 17,5 mmol) ir vario cianido (4,0 g, 44 mmol) tirpalas N-metilpirolidinone (90 ml) kaitinamas 200 °C temperatūroje 5 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir supilamas į 10 % vandeninį etilendiamino tirpalą (800 ml). Gauta suspensija maišoma kambario temperatūroje 2 val. ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 5 % NH_4OH tirpalu (2 x 100 ml), sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 ir koncentruojami. Liekana gryninama

sparčiosios chromatografijos metodu (etilacetatas, heksanai; 1:1), ir gaunamas putų pavidalo junginys A (4,5 g, 75 %).

B. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (monohidrochloridas)

Į maišomą junginio A (4,7 g, 13,8 mmol) tirpalą acto rūgštyje (30 ml) ir dichloretane (120 ml) kambario temperatūroje pridedama 4-formilimidazolo (2,1 g, 22 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Į gautą tirpalą pridedama natrio triacetoksiborhidrido (4,4 g, 22 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., pridedama 4-formilimidazolo (1,3 g, 13,5 mmol), mišinys pamaišomas 30 min. ir pridedama natrio triacetoksiborhidrido (3,0 g, 14 mmol). Šis ciklas pakartojamas du kartus, kol sureaguoja visa pradinė medžiaga. Apdorojima ir produktas išskiriamas pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Gaunamas 225 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (4,1 g, 65 %). Lyd. temp.: 165 °C.

MS (M+H)⁺ 422.

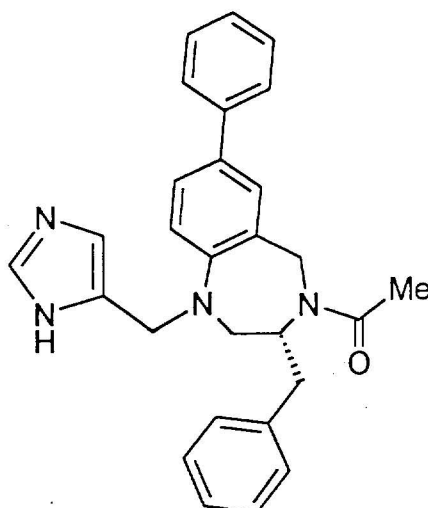
$[\alpha]_D^{20}$: +218° (c = 0,23, MeOH).

Analizė išskaičiuota pagal C₂₂H₂₃N₅O₂S · 1,7 H₂O · 1 HCl.

Išskaičiuota: C, 54,08; H, 5,65; N, 14,33; Cl, 7,26.

Rasta: C, 54,04; H, 5,38; N, 14,33; Cl, 7,27.

226 pavyzdys



(R)-4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. 2-Amino-5-fenilbenzenkarboksirūgštis

Į vandens (300 ml) ir THF (300 ml) mišinį pridedama 2-amino-5-brombenzenkarboksirūgštis (30,0 g, 139 mmol), benzenboro rūgštis (18,6 g, 153 mmol) ir K_2CO_3 (48,0 g, 348 mmol). Tirpalo degazavimui per mišinį 1 val. smarkia srove leidžiamas argonas, ir per 1 val. sulašinamas paladžio(II) acetato (2,52 g, 11,2 mmol) tirpalas degazuotame THF (50 ml). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., leidžiant Ar. Mišinys koncentruojamas, filtruojamas per celito sluoksnį ir liofilizuojamas, kad būtų pašalintas vanduo. Liofilizatas trinamas su 90 % dichlormetano ir 10 % metanolio mišiniu (500 ml). Filtratas koncentruojamas, ir perkristalinus iš etilacetato/heksano, gaunamas junginys A, kuris yra ruda kieta medžiaga (25 g, 84 %). MS $(M+H)^+$ 214.

B. 6-Fenil-3,1-oksazin-2,4(1H)-dionas

Į junginio A (25,0 g, 0,177 mol) ir trifosgeno (25,0 g, 0,084 mol) tirpalą acetonitrile (250 ml) 0 °C temperatūroje N_2 atmosferoje per 1 val. sulašinamas trietilamino (3,0 g, 4,1 ml, 0,029 mol) tirpalas acetonitrile (50 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., ir nufiltruojama kieta medžiaga. Ant filtro esanti medžiaga plaunama dichlormetanu, ir išdžiovinus vakuume,

gaunamas junginys B, kuris yra rusva kieta medžiaga (17,8 g, 63 %). MS $(M+H)^+$ 241.

C. (R)-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Junginys B (9,40 g, 0,0392 mol), D-Phe (6,5 g, 0,0392 mol) ir piridino-HCl (22,6 g, 0,196 mol) ištirpinami piridine (100 ml). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., atšaldomas ir koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp vandens (200 ml) ir etilacetato (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x 100 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas ($MgSO_4$), ir sukonzentravus gaunamas junginys C, kuris yra gelsva stiklo pavidalo medžiaga (6,0 g, 45 %). MS $(M+H)^+$ 343.

D. (R)-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys C (6,0 g, 0,017 mol) ištirpinamas THF (100 ml) ir pridedama borano (1M THF, 50 ml, 50 mmol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Likusio borano suskaldymui pridedama metanolio (50 ml), ir tirpalas koncentruojamas. Į liekaną pridedama 1N HCl (100 ml), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Šis mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, parūgštinamas iki pH 2 1N HCl (110 ml) ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 x 200 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu (300 ml), džiovinami (N_2SO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys D, kuris yra gelsva stiklo pavidalo medžiaga (5,5 g, 99 %). MS $(M+H)^+$ 315.

E. (R)-4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys D (5,0 g, 0,016 mol) ištirpinamas dichlormetane (300 ml) ir iš karto pridedama DIEA (2,06 g, 2,8 ml, 0,016 mol). Per 30 min. sulašinamas acto rūgšties anhidrido (1,46 g, 1,35 ml, 0,0143 mol) tirpalas dichlormetane (20 ml). Tirpalas maišomas 30 min., plaunamas sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu (3 x 100 ml), vandeniu (3 x 100 ml), sočiu NaCl tirpalu (100 ml),

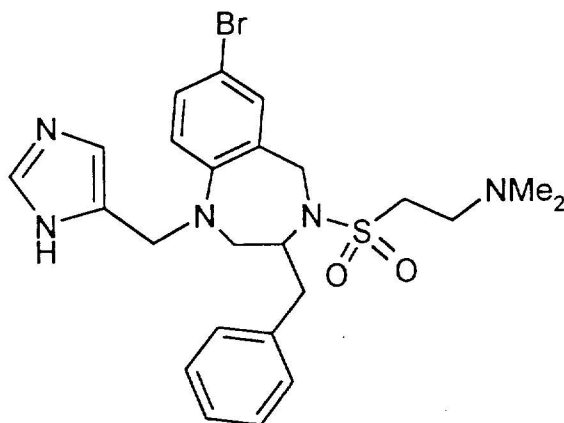
džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys E, kuris yra rusva stiklo pavidalo medžiaga (5,0 g, 88 %).

F. (R)-4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginys E (5,0 g, 14,0 mmol) ir 4-formilimidazolas (4,45 g, 46,3 mmol) ištirpinami 1,2-DCE (100 ml) ir acto rūgštyje (50 ml). Iš karto pridedama natrio triacetoksiborhidrido (4,45 g, 21,0 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Pridedama sotaus NaHCO_3 (50 ml), o po to amonio hidroksido (50 ml). Mišinys maišomas 2 val., koncentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp vandens (100 ml) ir etilacetato (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (100 ml), sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinamas (Na_2SO_4), koncentruojamas ir po chromatografijos (silikagelis, 5,1 x 15 cm, 95 % dichlormetano, 5 % metanolio) gaunama 226 pavyzdžio junginio laisva bazė, kuri yra ruda kieta medžiaga (4,9 g). Ši ruda medžiaga dar kartą gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S-15 ODS kolonėlė, 50 x 500 mm; tirpiklis A: 0,1 % TFA 90 % vandens ir 10 % metanolio mišinyje; tirpiklis B: 0,1 % TFA 10 % vandens ir 90 % metanolio mišinyje; 20-100 % B per 60 min; srauto greitis 25 ml/min.). Frakcijos, kuriose yra norimo produkto, sumaišomos, koncentruojamos ir liofilizuojamos. Liofilizatas ištirpinamas acetonitrile (50 ml) ir 1N HCl (50 ml). Šis mišinys koncentruojamas ir liofilizuojamas. Pakartojus šią procedūrą, gaunamas 226 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (2,3 g, 35 %).

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 437.

¹H-BMR (CD_3OD , 400 MHz) δ' (m.d.) 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).



7-Brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:2)

A. 7-Brom-4-[etenilsulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas

I 224 pavyzdžio junginio B (250 mg, 0,79 mmol) ir THF (20 ml) mišinį pridedama iš eilės 2-chloretansulfonilchlorido (0,1 ml, 0,95 mmol) ir DIEA (0,18 ml, 1,98 mmol). Tirpalas maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 18 val., paskirstomas tarp vandeninės vandenilio chlorido rūgšties (100 ml, 1N) ir etilacetato (100 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 100 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume, gaunama negryna alyva, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, heksanas:etilacetatas 3:1). Gaunamas junginys A, kuris yra skaidri alyva (85 mg, 26 %).

B. 7-Brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas

I junginio A (85 mg, 0,21 mmol) tirpalą THF (5 ml) pridedama dimetilamino (2 ml, 2M THF) tirpalo. Tirpalas kaitinamas hermetiškai uždarytame slėgį išlaikančiame butelyje 60 °C temperatūroje 48 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, ir sukonzentravus vakuume, gaunamas negrynas alyvos pavidalo junginys B.

C. 7-Brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:2)

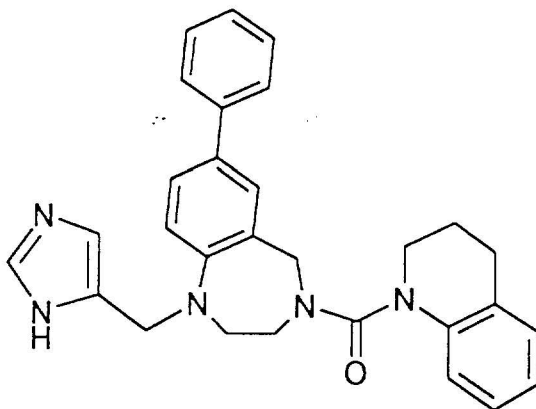
I maišomą junginio B (90 mg, negrynintas, priimama, kad jame yra 0,21 mmol medžiagos), 4-formilimidazolo (30 mg, 0,32 mmol), dichloretano (4 ml) ir acto rūgšties (2 ml) tirpalą kambario temperatūroje pridedama natrio triacetoksiborhidrido (67 mg, 0,32 mmol). Tirpalas maišomas 48 val., praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir amonio hidroksidu (5 ml, konc.) ir maišomas dar 18 val. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 25 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu (25 ml, sotus tirpalas), po to amonio chloridu (25 ml, sotus vandeninis tirpalas), džiovinami (Na_2SO_4) ir sukonzentruojama vakuumu iki pusiau kietos medžiagos. Ši negryna medžiaga gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio, turinčio 0,1 % trifluoracto rūgšties, gradientas, C-18 kolonėlė), ir po liofilizacijos gaunamas 227 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (50 mg, 44 % išeiga, skaičiuojant pagal junginį A). Lyd. temp.: 118-120 °C.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OSBr} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O} \cdot 2,0 \text{ TFA}$.

Išskaičiuota: C, 43,20; H, 4,40; N, 9,00; S, 4,12; Br, 10,26.

Rasta: C, 43,85; H, 4,00; N, 8,35; S, 4,39; Br, 9,43.

228 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-chinolinil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

228 pavyzdžio junginys pagaminamas iš N-chlorkarbonil-1,2,3,4-tetrahydrochinolino pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad acilinimo produktas chromatografuojamas (silikagelis, 8:2 chloroformas: etilacetatas).

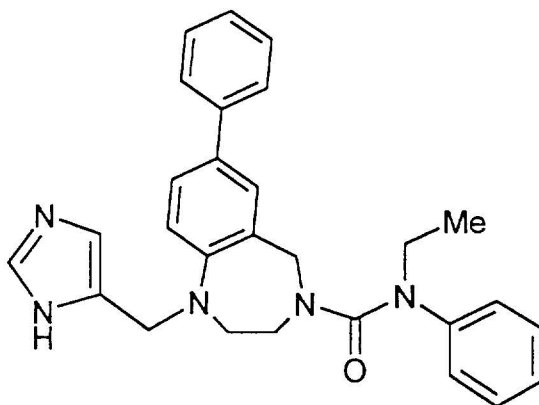
MS (M+H)⁺ 464.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₉H₂₉N₅O · 1,0 H₂O · 1,1 HCl · 0,25 eterio.

Išskaičiuota: C, 66,70; H, 6,46; N, 12,96; Cl, 7,22.

Rasta: C, 66,88; H, 6,36; N, 12,62; Cl, 7,30.

229 pavyzdys



N-Etil-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (monohidrochloridas)

229 pavyzdžio junginys pagaminamas iš N-chlorkarbonil-N-etilanilino pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką. HCl druska pagaminama, ištirpinant produktą metanolyje, pridodant 4N HCl dioksane, nugarinant, vėl ištirpinant metanolyje ir nusodinant eteriu.

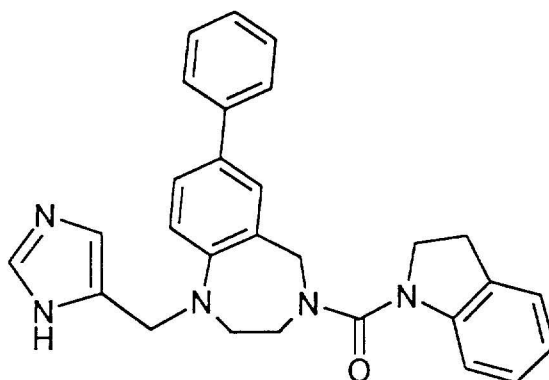
MS (M+H)⁺ 452.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₈H₂₉N₅O · 0,4 H₂O · 1,2 HCl · 0,25 eterio.

Išskaičiuota: C, 66,85; H, 6,48; N, 13,44; Cl, 8,16.

Rasta: C, 66,78; H, 6,38; N, 13,49; Cl, 8,05.

230 pavyzdys



4-[(2,3-Dihidro-1H-indol-1-il)karbonil]-2,3,4,5--tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

230 pavyzdžio junginys pagaminamas iš N-chlorkarbonil-indolino pagal 229 pavyzdyje aprašytą metodiką. Lyd. temp.: 156-166 °C.

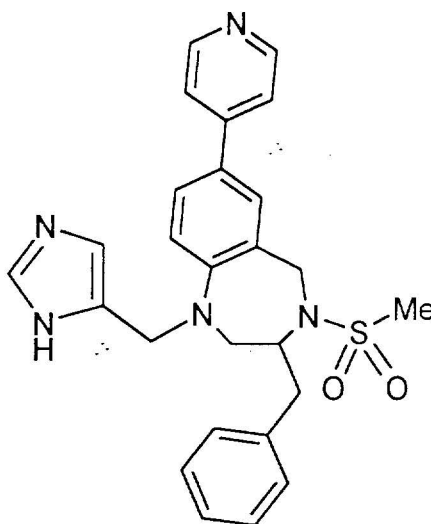
MS (M+H)⁺ 450.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₈H₂₇N₅O · 0,5 H₂O · 1,5 HCl.

Išskaičiuota: C, 65,52; H, 5,79; N, 13,65; Cl, 10,36.

Rasta: C, 65,40; H, 5,74; N, 13,47; Cl, 10,49.

231 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(trifluoracetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepinas

I 78 pavyzdžio junginio A (0,3 mmol) ir trietilamino (2,75 mmol, 384 μ l) tirpalą CH_2Cl_2 (4 ml) pridedama trifluoracto rūgšties anhidrido (1,2 mmol, 165 μ l), ir homogeninis tirpalas išlaikomas kambario temperatūroje 5 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas ir gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (40 % EtOAc/heksanas). Išskiriamas junginys A, kuris yra pūkų pavidalo balta kieta medžiaga (100 mg, 68 %). MS ($\text{M}+\text{NH}_4$) 508.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(trifluoracetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio A (0,15 mmol), 4-stanilpiridino (0,3 mmol, 110 mg) ir 15 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26 mg) tirpalas 3 ml THF degazuojamas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje. Po 48 val. pridedama dar 20 mol% katalizatoriaus, kad pilnai sureaguotų pradinė medžiaga. Reakcijos mišinys koncentruojamas ir gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (EtOAc). Išskiriamas geltonos alyvos pavidalo junginys B (46 mg, 63 %). MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 490.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

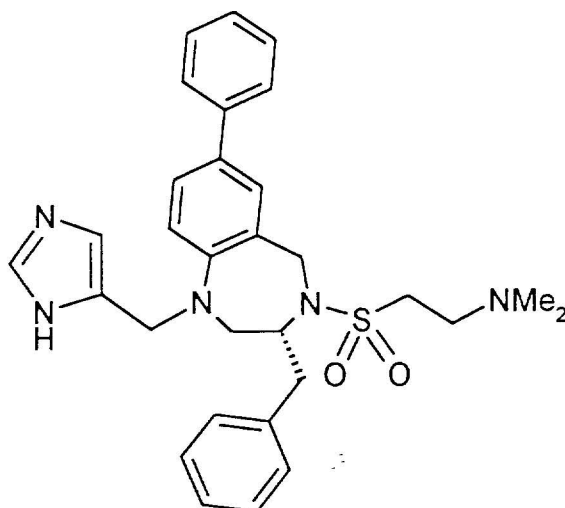
I junginio B (40 mg, 0,082 mmol) tirpalą 3 ml MeOH pridedama NaOH (5 lašai 2N NaOH tirpalo), mišinys palaikomas kambario temperatūroje 20 min. ir koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp 2N NaOH (5 ml) ir 10 % izopropanolio CH_2Cl_2 (5 ml), ekstrahuojama 10 % izopropanoliu CH_2Cl_2 (3 x 5 ml), džiovinama Na_2SO_4 ir koncentruojama. Ši medžiaga ištirpinama 1 ml 1:1 AcOH:dichloretane, veikiama 4-formilimidazolu (0,66 mmol, 63 mg) ir $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,66 mmol, 140 mg); mišinys pašildomas 50 °C temperatūroje 2 val. ir koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp 2N NaOH-sotaus NaCl-sotaus NH_4OH (10:10:0,3, viso 23 ml) ir 10 % izopropanolio- CH_2Cl_2 (5 ml), ir vandeninė fazė ekstrahuojama 10 % izopropanoliu- CH_2Cl_2 (2 x 5 ml).

Sumaišytos organinės fazės koncentruojamos, ir liekana gryninama preparatine HPLC (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, gradientinis eliuavimas nuo 15 iki 75 % buferio B per 60 min. Buferis A = MeOH:H₂O:TFA (10:90:0,1); buferis B = MeOH:H₂O:TFA (90:10:0,1); srauto greitis 25 ml/min). TFA druska paverčiama HCl druska, panaudojant 1N HCl, ir gaunamas 231 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (6,0 mg, 13 %).

MS (M+H)⁺ 474.

¹H-BMR (CD₃OD) δ 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 (pl.s, 1H), 3,7 (dd, J = 7, 14 Hz, 1H), 3,4 (dd, J = 7,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H), 2,8 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H), 2,3 (s, 3H).

232 pavyzdys



**(R)-4-[[2-(Dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:1)**

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio A pagal 75 pavyzdyje aprašytą junginio B sintezės metodiką.

B. (R)-7-Fenil-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio A (500 mg, 1,58 mmol) toluene (20 ml) ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato (10 ml, sotus tirpalas) mišinį argono atmosferoje pridedama fenilboro rūgšties tirpalo (385 mg 5 ml absoliutaus etanolio). Pridedama tetrakis(trifenilfosfino) paladžio(0) (91 mg), ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu (~80 °C). Po 18 val. mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp vandeninio natrio hidroksido (100 ml, 3N) ir etilacetato (100 ml). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 200 ml), organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojama vakuumu iki alyvos, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (60 g silikagelio, 10 : 0,5 : 0,05 etilacetatas : metanolis : amonio hidroksidas). Gaunamas junginys B (350 mg, 70 %), kuris yra vaško pavidalo kieta medžiaga.

C. (R)-4-Etenilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio B (45 mg, 0,14 mmol) metileno chloride (5 ml) ir vandeninio natrio hidroksido (1 ml, 1M tirpalas) mišinį pridedama 2-chloretansulfonilchlorido (0,8 ml, 0,07 mmol). Kas 6 val. pridedamos papildomos 2-chloretansulfonilchlorido porcijos (0,1 ml, 0,2 ml, 0,2 ml), mišinys maišomas 18 val., supilamas į sotų NaCl tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 100 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir vakuumu sukonzentruojama iki alyvos, kuri gryninama preparatinės HPLC metodu (ODS kolonėlė, vandeninio metanolio, kuriame yra trifluoracto rūgšties, gradientas). Atitinkami mėginiai, kuriuose yra produkto, supilami kartu, ir sukonzentravus vakuumu, gaunamas junginys C (10 mg, 17 %), kuris yra skaidri alyva.

D. (R)-4-[[2-(Dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I junginio C (20 mg, 0,025 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (2 ml) pridedamas dimetilamino tirpalas (1 ml, 2M THF). Šis tirpalas šildomas sandariai uždarytame slėgį išlaikančiame butelyje 60 °C temperatūroje 18 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir vakuume sukonzentruojamas iki alyvos.

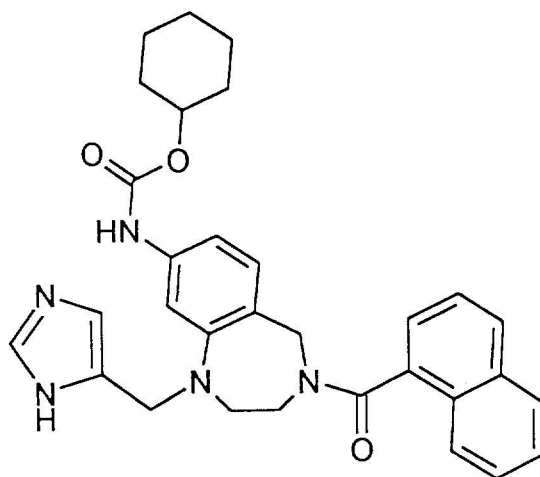
E. (R)-4-[[2-(Dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:1)

Junginio D (20 mg, negrynintas, priimama, kad jame yra 0,05 mmol medžiagos) ir 4-formilimidazolo (10 mg, 0,1 mmol) tirpalas dichloretane (4 ml) ir acto rūgštyje (2 ml) maišomas kambario temperatūroje 30 min. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (22 mg, 0,1 mmol) ir tirpalas maišomas 48 val., praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir amonio hidroksidu (5 ml, konc.) ir maišomas dar 30 min. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 25 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu (25 ml, sotus tirpalas), po to amonio chloridu (25 ml, sotus vandeninis tirpalas), džiovinami (Na_2SO_4) ir sukonzentruojama vakuume iki pusiau kietos medžiagos. Ši negryna medžiaga gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio, turinčio 0,1 % trifluoracto rūgšties, gradientas, C-18 kolonėlė), ir po liofilizacijos gaunamas 232 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (10 mg, 37 % išeiga, skaičiuojant pagal junginį C). Lyd. temp.: 115-120 °C.

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 530.

¹H-BMR (200 MHz, CD_3OD) δ 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).

233 pavyzdys



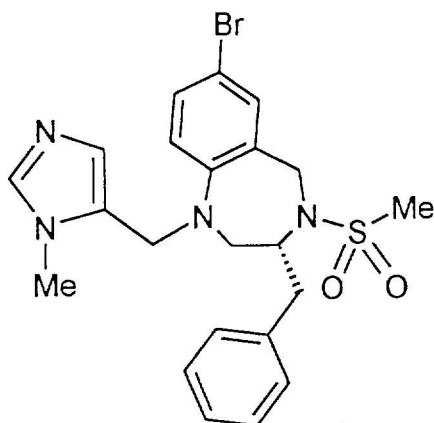
**[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties cikloheksilo esteris
(dihidrochloridas)**

Cikloheksanolio (0,14 ml, 0,137 g, 1,38 mmol) ir fosgeno (0,14 ml, 2M tirpalas THF) maišomas 4 °C temperatūroje 2 val. Į šį šaltą tirpalą pridedama trietilamino (0,19 ml, 0,14 g, 1,38 mmol) ir 26 pavyzdžio junginio (0,050 g, 0,12 mmol). Pamašius 16 val. 4 °C temperatūroje, mišinys praskiedžiamas chloroformu ir NaHCO₃ tirpalu ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl₃ (2 x 30 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu (1 x 30 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana veikiama MeOH ir 1N NaOH 30 min. Negrynas produktas gryninamas preparatine HPLC (vandeninio metanolio, kuriame yra 0,1 % trifluoracto rūgšties, gradientas, C-18 kolonėlė) ir liofilizuojamas. Liekana veikiama HCl/eteryje, ir gaunamas 233 pavyzdžio junginys (0,030 g, 46 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 524.

¹H-BMR (270 MHz, CD₃OD) δ 8,0-6,9 (m, 11H), 6,81 (d, 0,5H, J = 8 Hz), 5,85 (d, 0,5H, J = 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).

234 pavyzdys



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(((1,1-dimetiletoksi)karbonil)-1H-imidazol-4-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 260 mg (0,55 mmol) 224 pavyzdžio junginio tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama 131 mg (0,60 mmol) BOC anhidrido ir 3 mg (0,025 mmol) DMAP. Skaidrus bespalvis tirpalas maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje 3 val. Pridedama dar 40 mg BOC anhidrido ir maišoma per naktį. Neapdorotas mišinys supilamas į 30 cm³ silikagelio kolonėlę ir eliuuojama 25 % etilacetato tirpalu heksane; gaunama 290 mg (0,55 mmol, 100 %) junginio A, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į 275 mg (0,48 mmol) junginio A ir 0,091 ml (0,52 mmol) DIEA tirpalą 5 ml metileno chlorido -78 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinama 0,059 ml (0,52 mmol) metiltriflato. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 3 val. Dar pridedama 0,091 ml (0,52 mmol) DIEA ir 0,059 ml (0,52 mmol) metiltriflato. Maišoma kambario temperatūroje per naktį. Kas 1 val. dar tris kartus pridedama po 0,091 ml (0,52 mmol) diizopropiletilamino ir po 0,059 ml (0,52 mmol) metiltriflato. Neapdorotas reakcijos mišinys supilamas į 50 cm³ silikagelio kolonėlę. Eliuojama CHCl₃:MeOH (98:2) ir

gaunama 134 mg 234 pavyzdžio junginio laisvos bazės, kuri yra balta putų pavidalo medžiaga. Į šios medžiagos tirpalą 2 ml etilacetato sulašinama 0,26 ml 1N HCl/eteryje. Nufiltravus susidariusią kietą medžiagą, gaunamas 234 pavyzdžio junginys (102 mg, 38 %), kuris yra balta kietą medžiaga.

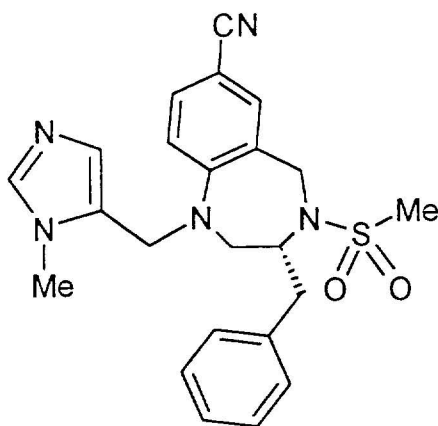
MS (M+H)⁺ 489, 491.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₂H₂₄N₄O₂Cl · 0,25 EtOAc · 1,25 HCl.

Išskaičiuota: C, 49,59; H, 5,11; N, 10,06.

Rasta: C, 49,97; H, 5,15; N, 9,90.

235 pavyzdys

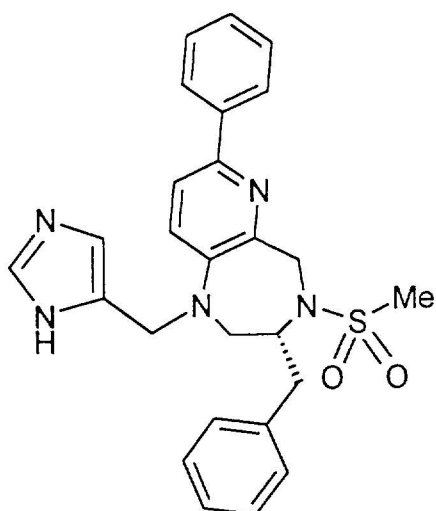


**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

Į 200 mg (0,38 mmol) (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1H-imidazol-4-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto iš 224 pavyzdžio junginio pagal 225 pavyzdyje aprašytą junginio A sintezės metodiką) tirpalą 2 ml metileno chlorido -78 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinama 59 µl (0,48 mmol) metiltriflato. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros (per šį laiką susidaro baltos nuosėdos). Kambario temperatūroje maišoma 3 val., po to pridedama 140 µl (0,8 mmol) DIEA ir kambario temperatūroje maišoma per naktį. Neapdorotas mišinys gryninamas sparčiąja chromatografija per 30 cm³ silikagelio kolonėlę.

Eliuojama 2 % MeOH-CHCl₃ ir gaunama 122 mg (0,28 mmol, 74 %) skaidrios bespalvės alyvos, kuri stovėdama išsikristalina. Ši medžiaga paverčiama hidrochlorido druska, pridedant 0,28 ml 1M HCl eteriėje laisvos bazės tirpalą metileno chloride (2 ml). Susidaro baltos nuosėdos, kurias nufiltravus, gaunama 90 mg baltų miltelių pavidalo 235 pavyzdžio junginio. MS (M+H)⁺ 436.

236 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas).

BMS-214693

A. 2-Hidroksi-5-nitro-6-metilpiridinas

Į 2-amino-5-nitro-6-metilpiridino ir 2-amino-3-nitro-6-metilpiridino 2:1 mišinį (2,5 g, 16,3 mmol) 15 ml vandens 0 °C temperatūroje pridedama koncentruotos sulfato rūgšties (5 ml), o po to per 90 min. sulašinamas NaNO₂ (2,25 g, 32,6 mmol) tirpalas 5 ml vandens. Kai tirpalas sušyla iki kambario temperatūros, maišoma 5 val., atšaldoma iki 0 °C ir nufiltruojama. Kieta medžiaga plaunama vandeniu (2x) ir išdžiovinus vakuume, gaunama 1,84 g junginio A ir 2-hidroksi-3-nitro-6-metilpiridino (73 %) >4:1 mišinio (pagal HPLC), kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga.

B. 2-Chlor-5-nitro-6-metilpiridinas

Junginio A, 2-hidroksi-3-nitro-6-metilpiridino (0,93 g, 6,05 mmol) ir fosforo pentachlorido (48,9 g, 235 mmol) mišinys toluene (10 ml) kaitinamas 92 °C temperatūroje 16 val. ir atšaldomas iki 0 °C. Pridedama ledo, ir mišinys maišomas ir paskirstomas. Vandeninis sluoksnis plaunamas toluenu, sumaišytos organinės fazės džiovinamos (magnio sulfatu), nufiltruojama ir nugarinus gaunama 1,03 g junginio B ir 2-chlor-3-nitro-6-metilpiridino 6:1 mišinio (100 %), kuris yra rausvai ruda pusiau kristalinė medžiaga.

C. 2-Fenil-5-nitro-6-metilpiridinas

Junginio B ir 2-chlor-3-nitro-6-metilpiridino (0,42 g, 2,40 mmol) mišinys THF (10 ml) degazuojamas azotu. Pridedama tetrakistrifenilfosfino paladžio (28 mg, 0,024 mmol), ir mišinys maišomas 30 min. Pridedama fenilboro rūgštis (0,44 g, 3,6 mmol) ir 2M Na₂CO₃ (1,8 ml), ir mišinys kaitinamas 75 °C temperatūroje 17 val. ir maišomas kambario temperatūroje 48 val. Pridedama metileno chlorido, mišinys nufiltruojamas per celitą ir paskirstomas. Mišinys plaunamas sočiu vandeniniu NaHCO₃, džiovinamas (magnio sulfatu), nufiltruojamas ir nugarinus gaunama 0,77 g rudos kietos medžiagos. Po sparčiosios chromatografijos (silikagelis, 10 % etilacetatas/heksanuose) gaunama 0,37 g junginio C (72 %), kuris yra balta kieta medžiaga, ir 0,05 g 2-fenil-3-nitro-6-metilpiridino (10 %), kuris yra alyva.

D. 2-Fenil-5-amino-6-metilpiridinas

I junginio C (3,0 g, 14 mmol) suspensiją koncentruotoje HCl (30 ml) dalimis per 45 min. pridedama aļavo chlorido dihidrato (9,91 g, 44 mmol). Per 2 val. tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, pašildoma 78 °C temperatūroje 15 min., atšaldoma iki 0 °C, neutralizuojama 4M NaOH ir ekstrahuojama metileno chloridu (3x). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos (magnio sulfatu), nufiltruojama ir nugarinus gaunama 2,62 g junginio D (100 %), kuris yra geltona alyva, išsikristalinanti stovint.

E. 2-Fenil-5-(fenilsulfonilamino)-6-metilpiridinas

2-Fenil-5-amino-6-metilpiridino (2,29 g, 12,4 mmol) ir benzensulfonilchlorido (1,65 ml, 12,9 mmol) mišinys kaitinamas 88 °C temperatūroje 15 val. Mišinys atšaldomas, ir gauta stiklo pavidalo medžiaga ištirpinama metileno chlorido ir 10 % NaOH mišinyje. Mišinys paskirstomas, organinė fazė plaunama 10 % NaOH, sumaišytos vandeninės fazės parūgštinamos koncentruota HCl ir ekstrahuojamos metileno chloridu (2x). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos (magnio sulfatu), nufiltruojama ir nugarinus gaunama 3,40 g junginio D (85 %), kuris yra gelsva kristalinė kieta medžiaga.

F. 2-Fenil-5-(fenilsulfonilamino)-6-metilpiridin-N-oksidas

I junginio E (3,0 g, 9,24 mmol) suspensiją acto rūgštyje (28 ml) pridedama 30 % vandeninio vandenilio peroksido (9,25 ml). Mišinys šildomas 72 °C temperatūroje 4 val. ir 62 °C temperatūroje - 22 val. Pridedama dar 3 ml H₂O₂, mišinys šildomas 54 °C temperatūroje 20 val. ir supilamas į ledą. Šis mišinys paliekamas per naktį, pridedama 200 ml vandens, gauta kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama vandeniu ir eteriu, ir išdžiovinus vakuume, gaunama 1,43 g (46 %) junginio F, kuris yra geltona kieta medžiaga, turinčio junginio E priemaišų. Plovimui naudotas vanduo ir eteris ekstrahuojami metileno chloridu, ir gaunama 1,0 g junginio E ir junginio F mišinio (maždaug 4:1).

MS (M+H)⁺ 341,1.

G. 2-Fenil-5-(fenilsulfonilamino)-6-acetoksimetilpiridinas

Negryninto junginio F (0,50 g, <1,47 mmol) ir acto rūgšties anhidrido (2,5 ml) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) šildomas 90 °C temperatūroje 4 val., atšaldomas ir supilamas į ledą. Pastovėjęs per naktį, mišinys ekstrahuojamas du kartus metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami ir nugarinus gaunamas junginys G (0,60 g, >100 %), kuris yra geltona putų pavidalo derva.

H. 2-Fenil-5-(fenilsulfonilamino)-6-hidroksimetilpiridinas

Junginio G (0,60 g, <1,47 mmol) ir 2M NaOH (2 ml) mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 2,25 val. ir atšaldomas iki 0 °C. Pridedama metileno chlorido, o po to koncentruotos vandeninės HCl tol, kol ištirpsta kieta medžiaga. Dedamas kietas Na₂HPO₄ tol, kol pasiekiamas vandeninės fazės pH 7, ir mišinys išskirstomas. Vandeninė fazė ekstrahuojama metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami ir nugarinami. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 50 % etilacetatu/heksanuose ir gaunama 0,09 g junginio F ir 0,24 g dervos pavidalo junginio H (48 % skaičiuojant pagal negrynintą junginį F).

I. 2-Fenil-5-(fenilsulfonilamino)-piridin-6-karboksaldehidas

I negryninto junginio H (0,70 g, 2,06 mmol) tirpalą THF (10 ml) pridedama MnO₂ (0,36 g, 4,11 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje ir vėl pridedama MnO₂ po: 1 val., 0,36 g; 2 val., 0,36 g; 3 val., 0,36 g; 7,5 val., 0,72 g; 22,5 val., 0,72 g; 32 val., 0,72 g. Pamašius 32,5 val., mišinys nufiltruojamas per celitą, ant filtro esanti medžiaga plaunama tris kartus kartu su celiu, ir nugarinus gaunama 0,55 g junginio I (79 %), kuris yra oranžinė kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 339,0.

J. D-[N-(2-fenil-5-(fenilsulfonilamino)-6-(piridinilmetil)-fenilalanino) metilo esteris

Junginio I (0,55 g, 1,62 mmol), D-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido (1,05 g, 4,88 mmol), NaOAc (0,40 g, 4,88 mmol) ir 10 % Pd/C (50mg) suspensija 4 ml metanolio ir 2 ml acto rūgšties mišinyje hidrinama, leidžiant vandenį iš baliono 18 val., ir nufiltruojama per celitą. Ant filtro esanti medžiaga perplaunama du kartus metanoliu, ir filtratas nugarinamas. Liekana paskirstoma tarp pH 7 fosfatinio buferio ir metileno chlorido. Vandeninė fazė ekstrahuojama metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojama ir nugarinus gaunamas junginys J (1,21 g, >100 %).

K. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepin-2-onas

Junginio J (1,21 g, <1,62 mmol) ir polifosforo rūgšties (16 g) mišinys kaitinamas 100 °C temperatūroje 5 val. Pridedama ledo ir metileno chlorido, ir mišinys atvėsinaamas, pašarminamas 4N NaOH ir atskiriami sluoksniai. Vandeninė fazė plaunama du kartus metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami ir nugarinami. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį, eliuuojant 75 % etilacetatu/heksanuose ir gaunama 0,31 g (58 % skaičiuojant pagal junginį I) junginio K, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 330,0.

L. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepin-2-onas

I junginio K (117 mg, 0,36 mmol) ir TEA (0,06 ml, 0,43 mmol) tirpalą metileno chloride (3 ml) 0 °C temperatūroje pridedama metansulfonilchlorido (0,033 ml, 0,43 mmol). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir kambario temperatūroje - 90 min. Vėl pridedama TEA (0,06 ml) ir metansulfonilchlorido (0,032 ml), tirpalas pamaišomas 1 val. ir paskirstomas tarp vandeninio NaHCO₃ ir metileno chlorido, kuriame yra šiek tiek izopropanolio (<10 %). Vandeninis sluoksnis plaunamas metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami ir nugarinus gaunama 145 mg junginio L, kuris yra kieta medžiaga (100 %).

MS (M+H)⁺ 408,1.

M. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepinas

I junginio L (53 mg, 0,13 mmol) tirpalą THF (2 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 1M borano THF (0,39 ml). Tirpalui per naktį leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, pridedama metanolio, ir mišinys nugarinamas. Liekana ištirpinama mažame kiekyje 10 % HCl ir metanolio, pašildoma, kol tirpalas tampa skaidrus, ir nugarinamas metanolis. Pridedama metileno chlorido, o po to kieto K₂CO₃, iki vandeninio sluoksnio pH pasidaro lygus 11.

Mišinys padalinamas, vandeninis sluoksnis plaunamas metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), nufiltruojama ir nugarinama. Liekana gryninama preparatinės plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 50 % etilacetatu/heksanuose. Pagrindinė vidurinio R_f juosta išpjaunama ir ekstrahuojama metileno chloridu, kuriame yra keletas lašų metanolio; gaunama gelsvų putų pavidalo 25 mg junginio M (49 %).

N. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas).

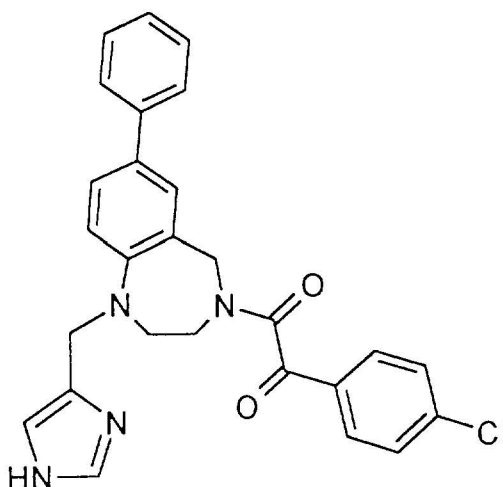
I junginio M (24 mg, 0,06 mmol) ir imidazol-4-karboksaldehido (17 mg, 0,18 mmol) tirpalą dichloretano (1 ml) ir acto rūgšties (0,5 ml) mišinyje pridedama natrio triacetoksiborhidrido (32 mg, 0,15 mmol). Tirpalas maišomas 1 val., ir vėl pridedama aldehido (16 mg) ir hidrido (16 mg). Tirpalas maišomas 45 min., ir vėl pridedama hidrido (16 mg). Pridedama NH_4OH (0,5 ml), po to etilacetato ir vandeninio NaHCO_3 . Mišinys išskirstomas,

vandeninis sluoksnis plaunamas etilacetatu, sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl , džiovinami (MgSO_4), nufiltruojama ir nugarinus gaunama junginio N laisva bazė (25 mg, 89 %), kuri yra balta putų pavidalo derva. Ši medžiaga ištirpinama metileno chloride, tirpalas nufiltruojamas per stiklo vatą ir nugarinamas. Liekana ištirpinama metanolyje, pridedama 0,5 ml 1M HCl eteryje, ir mišinys nugarinamas. Liekana nugarinama iš metanolio, ištirpinama 2 ml metanolio, ir tirpalas nufiltruojamas per stiklo vatą. Filtratas nugarinamas, o liekana ištirpinama 0,5 ml metanolio. Pridedama eterio (10 ml), ir gautos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos eteriu, ir išdžiovinus gaunama 236 pavyzdžio junginys (24 mg), kuris yra geltona kieta medžiaga.

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 474,3.

^1H -BMR (CD_3OD) δ 2,18 (3H, s); 2,76-2,92 (2H, m); 3,65 (1H, dd, $J = 4,4, 15,2$ 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).

237 pavyzdys



4-[2-(4-Chlorfenil)-1,2-dioksoetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas).

Į 2-(4-chlorfenil)-2-oksoacto rūgštį (0,017 g, 0,092 mmol) pridedama HOAt (0,013 g, 0,092 mmol) tirpalo DMF (0,5 ml). Į mišinį pridedama 33 pavyzdžio junginio B tirpalo DMF (0,2M, 0,46 ml, 0,092 mmol) ir DIC tirpalo DMF (0,2M, 0,014 ml, 0,092 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Mišinys gryninamas jonų mainų chromatografijos per kietos fazės ekstrakcijos patroną metodu, naudojant tokią metodiką:

1) Varian'o kieta fazė ekstrakcijos kolonėlė (1,5 g, SCX katijonitas) kondicionuojama 10 ml MeOH/CH₂Cl₂;

2) mišinys suleidžiamas į kolonėlę, panaudojant 10 ml švirkštą vienodam sistemos slėgiui palaikyti;

3) kolonėlė plaunama 3 x 7,5 ml MeOH/CH₂Cl₂ (1:1);

4) kolonėlė plaunama 1 x 7,5 ml 0,01N amoniako MeOH;

5) kolonėlė eliuuojama 7,5 ml 1,0 N amoniako MeOH, ir eliuatas renkamas į taruotą rinktuvą.

Produkto tirpalas koncentruojamas Savant Speed Vac įtaisu (apie 2 mm Hg stulpelio 20 val.). Liekana ištirpinama CH₃CN (2 ml), 1N HCl (0,10 ml) ir vandenyje (1 ml), ir po liofilizacijos gaunamas 237 pavyzdžio junginys (0,042 g, 86 %), kuris yra baltas liofilizatas.

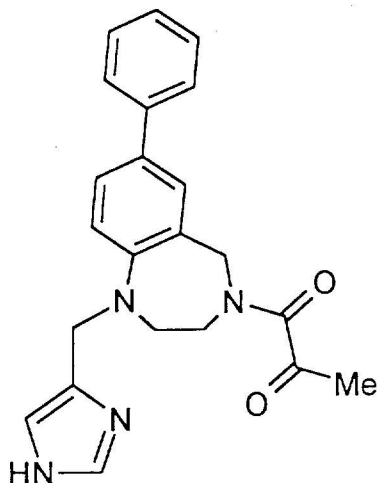
MS: $(M+H)^+$ 471.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{27}H_{23}N_4O_2Cl \cdot 0,15 CH_3CN \cdot 1,0 HCl \cdot 0,84 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 61,40; H, 4,93; N, 10,88.

Rasta: C, 61,41; H, 5,02; N, 11,28.

238 pavyzdys



4-(1,2-Dioksopropil)-1,2-dioksopropil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas).

238 pavyzdžio junginys pagaminamas iš piruvo rūgšties pagal 237 pavyzdyje aprašytą metodiką.

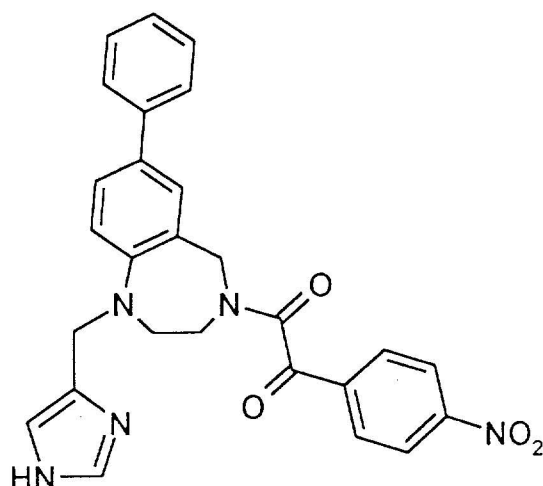
MS: $(M+H)^+$ 375.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{22}H_{22}N_4O_2 \cdot 1,0 HCl \cdot 0,67 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 62,47; H, 5,80; N, 13,25.

Rasta: C, 62,46; H, 5,59; N, 13,28.

239 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-nitrofenil)-1,2-dioksoetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas).

239 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 4-nitrofenilpiruvo rūgšties pagal 237 pavyzdyje aprašytą metodiką.

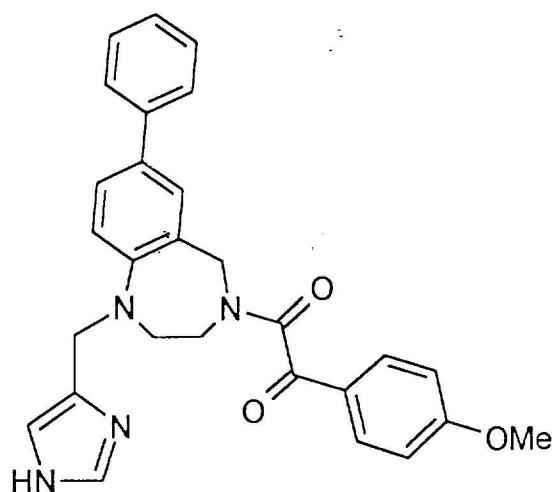
MS: $(M+H)^+$ 482.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1,0 \text{ HCl} \cdot 0,38 \text{ H}_2\text{O}$.

Išskaičiuota: C, 61,79; H, 4,76; N, 13,34.

Rasta: C, 61,80; H, 4,72; N, 13,54.

240 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-metoksifenil)-1,2-dioksoetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas).

240 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 4-metoksifenilpiruvo rūgšties pagal 237 pavyzdyje aprašytą metodiką.

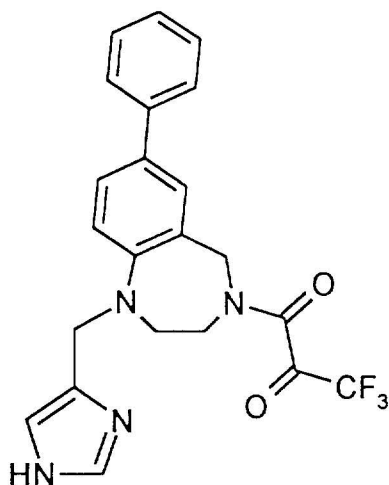
MS: $(M+H)^+$ 467.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{28}H_{26}N_4O_3 \cdot 1,0 HCl \cdot 0,79 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 65,02; H, 5,57; N, 10,83.

Rasta: C, 65,01; H, 5,66; N, 10,75.

241 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(3,3,3-trifluor-1,2-dioksopropil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:2)

241 pavyzdžio junginys pagaminamas iš trifluorpiruvo rūgšties pagal 237 pavyzdyje aprašytą metodiką, panaudojant metileno chloridą kaip kotirpiklį. Gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninis metanolis, 0,1 % TFA).

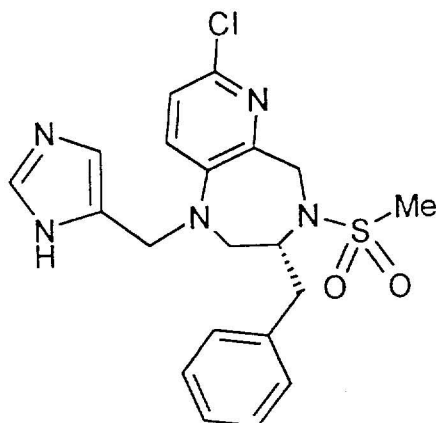
MS: $(M+H)^+$ 429.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{22}H_{19}N_4O_2F_3 \cdot 1,5 TFA \cdot 0,81 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 48,90; H, 3,63; N, 9,12.

Rasta: C, 48,90; H, 3,58; N, 9,13.

242 pavyzdys



(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepinas (hidrochloridas)

A. 2-Chlor-5-(fenilsulfonilamino)-6-metilpiridinas

Junginys A pagaminamas iš 236 pavyzdžio junginio B pagal 236 pavyzdyje aprašytą junginio D ir 236 pavyzdyje aprašytą junginio E gavimo metodikas.

B. 2-Chlor-5-(fenilsulfonilamino)-6-metilpiridin-N-oksidas

Į junginio A (3,0 g, 10,6 mmol) suspensiją TFA (12,5 ml) pridedama 30% vandeninio vandenilio peroksido (2,2 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 80 min. Pridedama dar 2,5 ml H₂O₂, ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 95 min. Pridedama dar 2,5 ml H₂O₂, mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. ir supilamas į ledą. Šis mišinys paliekamas per naktį, po to nufiltruojamas. Kieta medžiaga plaunama vandeniu, ištirpinama 10 % izopropanolio tirpale metileno chloride, ir išdžiovinus tirpalą gaunama 2,44 g junginio B, kuriame yra junginio A priemaišų. Dar 0,33 g negryno junginio B nusodinama iš vandeninio filtrato. Bendra išeiga 2,77 g (88 %). (M+H)⁺ 298,9.

C. 2-Chlor-5-(fenilsulfonilamino)-6-hidroksimetilpiridinas

Junginys C (dervos pavidalo) pagaminamas iš junginio B pagal 236 pavyzdyje aprašytas junginių G ir H gavimo metodikas. (M+H)⁺ 299,0.

D. 2-Chlor-5-(fenilsulfonilamino)-piridin-6-karboksaldehidas

I negryninto junginio C (2,45 g, 8,20 mmol) tirpalą THF (20 ml) pridedama MnO_2 (1,43 g, 16,4 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje ir vėl pridedama MnO_2 po: 1 val. - 2,86 g; 28 val. - 2,86 g. Pamašius 21 val., mišinys tiesiogiai grynamas sparčiosios chromatografijos metodu (25 % etilacetato/heksanuose), ir gaunama 0,82 g negryno junginio D.

E. D-[N-(2-chlor-5-(fenilsulfonilamino)-6-piridinilmetil)-fenilalanino] metilo esteris

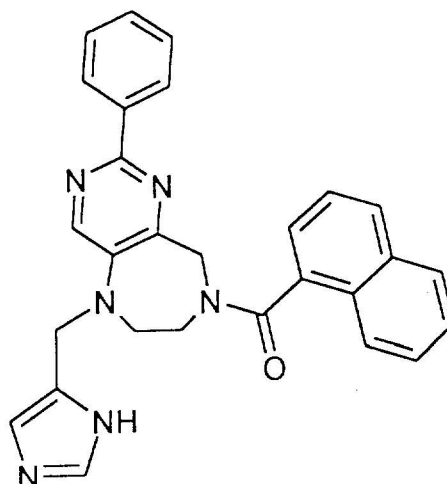
I nergyninto junginio D (0,81 g, 2,73 mmol), D-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido (0,88 g, 4,10 mmol) ir NaOAc (0,67 g, 8,20 mmol) tirpalą 15 ml metileno chlorido ir 3 ml acto rūgšties mišinio alikvotinėmis dalimis per 90 min. pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,87 g, 4,10 mmol). Mišinys maišomas 90 min. ir paskirstomas tarp pH 7 fosfatinio buferio ir metileno chlorido. Vandeninė fazė ekstrahuojama metileno chloridu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), nufiltruojama, ir nugarinus gaunamas oranžinės dervos pavidalo junginys E (1,62 g, >100 %).

F. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-chlor-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas)

242 pavyzdžio junginys pagaminamas iš junginio E pagal aprašytas metodikas metodikas šioms junginiams gauti: 236 pavyzdžio junginiui K, 236 pavyzdžio junginiui L, 236 pavyzdžio junginiui M, 236 pavyzdžio junginiui N. HCl druska nusodinama iš izopropanolio eteriu, ir gaunamas labai higroskopinių putų pavidalo 242 pavyzdžio junginys.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 432,1.

^{13}C -BMR (CDCl_3 , laisva bazė) δ 7,96, 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 m.d.



6,7,8,9-Tetrahidro-5-(1H-imidazol-4-ilmetil)-8-(1-naftalenilkarbonil)-2-fenil-5H-pirimido-[5,4-e][1,4]diazepinas (monohidrochloridas)

A. 2-Fenil-5-brom-4-pirimidinkarboksirūgštis

I mukobromo rūgšties (16 g, 62 mmol) tirpalą 800 ml vandens pridedama benzamidino hidrochlorido hidrato (26 g, 166 mmol) ir tritono B (100 ml, 40 % tirpalas vandenyje). Tirpalas maišomas 23 val., nufiltruojamas nuo nedidelio kiekio tamsios kietos medžiagos ir parūgštinamas koncentruota HCl. Dervingos nuosėdos nufiltruojamos ir, perkristalinus iš 4:1 etanolio ir vandens mišinio, gaunama 5,87 g (34 %) junginio A, kuris yra ruda kristalinė kieta medžiaga. Sukoncentravus pokristalizacinį tirpalą, gaunama dar 1,72 g (bendra išeiga 44 %).

B. 2-Fenil-5-(2-aminoetilamino)-4-pirimidinkarboksirūgštis

3,0 g (10,8 mmol) junginio A ir 300 mg vario sulfato mišinys 15 ml vandens ir 15 ml etilendiamino kaitinamas 100 °C temperatūroje 3 val. Tamsus tirpalas sausai nugarinamas, ir pusiau kietą liekaną praskiedus vandeniu, gaunamos labai gausios nuosėdos, kurios nufiltruojamos, gerai išplaunamos vandeniu, ir išdžiovinus per naktį ore, gaunama 2,45 g junginio B, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. Filtratas sausai nugarinamas, o liekana praskiedžiama vandeniu. Palaikius kambario temperatūroje, gaunama dar 0,6 g junginio B. Šios medžiagos sumaišomos, ir išdžiovinus per naktį 60

°C temperatūroje vakuumė, gaunama 2,85 g (maždaug 100 %) junginio B, kuris yra gelsva kieta medžiaga.

C. 6,7,8,9-Tetrahidro-2-fenil-5H-pirimido[5,4-e][1,4]-diazepin-9-onas

Į 2,8 g (10,8 mmol) junginio B suspensiją 100 ml piridino pridedama 3,1 g (16,3 mmol) EDC ir 2,2 g (16,3 mmol) HOBT, ir suspensija maišoma kambario temperatūroje argono atmosferoje 36 val. Gautas drumstas tirpalas sausai nugarinamas, pusiau kieta liekana praskiedžiama 10 % izopropanolio tirpalu vandenyje ir plaunama sočiu NaCl tirpalu (2x). Plovimo metu vandeniniame sluoksnyje susidaro ryškiai geltonos nuosėdos. Nufiltravus šią medžiagą, gaunama 1,9 g negryno junginio C. Ši medžiaga suspenduojama metanolyje ir kaitinama garų vonioje. Likusios netirpios medžiagos nufiltruojamos, o medžiaga ant filtro vėl ekstrahuojama karštu metanoliu. Sumaišyti filtratai sausai nugarinami, ir gaunama 1,53 g (59 %) junginio C, kuris yra gelsvi milteliai.

D. 6,7,8,9-Tetrahidro-2-fenil-5H-pirimido[5,4-e][1,4]-diazepinas

Į maišomą 100 mg (0,42 mmol) junginio C tirpalą 2 ml glimo pridedama 85 mg (2,1 mmol) ličio aliuminio hidrido, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Į reakcijos mišinį pridedama 0,5 ml piridino, dar 80 mg LAH, ir 85 °C temperatūroje šildymas tęsiamas dar 18 val. Mišinys skaldomas pridedant 5 ml etilacetato, o po to 0,5 ml konc. NH₄OH. Gauta suspensija nufiltruojama, ir ant filtro esanti medžiaga gerai perplaunama etilacetatu. Filtratas sausai nugarinamas, ir gautas produktas tolesnėje stadijoje naudojamas negrynintas. Ši medžiaga taip pat gali būti gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 10 % metanoliu etilacetate, ir gaunamas grynas junginys D, kuris yra oranžinė kieta kristalinė medžiaga.

E. 6,7,8,9-Tetrahidro-8-(1-naftalenilkarbonil)-2-fenil-5H-pirimido[5,4-e][1,4]-diazepinas

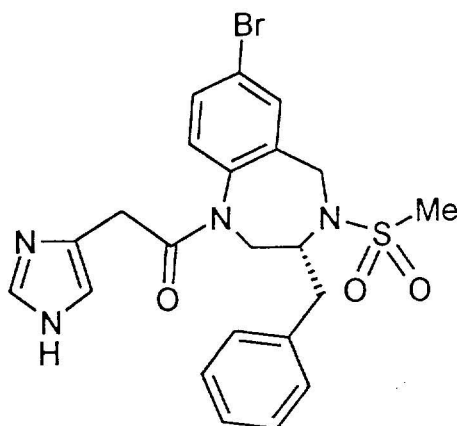
] 80 mg (laikoma, kad yra 0,35 mmol medžiagos) negryninto junginio D tirpalą 3 ml metileno chlorido ir 3 ml 1N natrio hidroksido pridedama 60 μ l (0,4 mmol) 1-naftoilchlorido. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu amonio chloridu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir nugarinamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu. Eliuuojama etilacetatu-heksanu (3:1) ir gaunama 40 mg (25 % skaičiuojant pagal junginį C) putų pavidalo junginio E.

F. 6,7,8,9-Tetrahidro-5-(1H-imidazol-4-ilmetil)-8-(1-naftalenilkarbonil)-2-fenil-5H-pirimido-[5,4-e][1,4]diazepinas (monohidrochloridas)

] 23 mg (0,062 mmol) junginio E tirpalą 1 ml metileno chlorido ir 0,2 ml acto rūgšties pridedama 10 mg (1 mmol) 4-formilimidazolo. Reakcijos mišinys pamaišomas 15 min., ir pridedama 21 mg (1 mmol) natrio triacetoksiborhidrido. Po 1, 2, 3 ir 4 val. maišymo pridedama po 10 mg imidazolo ir po 21 mg hidrido. Maišymas tęsiamas per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas metanoliumi, ir neapdorotas mišinys gryninamas preparatinės HPLC metodu per YMC ODS-A S 10 kolonėlę, panaudojant gradientinį eliuavimą 0-100 % tirpiklio B (A: 10 % MeOH- H_2O + 0,1 % TFA, B: 10 % H_2O -MeOH + 0,1 % TFA). Atitinkamos frakcijos sumaišomos ir nugarinamos. Liekana paverčiama hidrochlorido druska, praskiedžiant metanoliniu HCl tirpalu ir nugarinant tirpiklį. Gaunama 31 mg geltonos kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama minimaliame metanolio kiekyje ir nusodinama lašinant eterį. Gaunama 12 mg (39 %) gryno 243 pavyzdžio junginio, kuris yra geltoni milteliai.

MS ($M+H$)⁺ 461.

¹H-BMR (CD_3OD): δ 3,69 (2H, pl.s), 3,90 (2H, 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).



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1,1-dimetiletoksikarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 250 mg (0,79 mmol) 244 pavyzdžio junginio B tirpalą 5 ml metileno chlorido kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 192 mg (0,88 mmol) BOC anhidrido, ištirpinto 1 ml metileno chlorido. Po 1 val. pridedama dar 100 mg BOC anhidrido ir maišoma dar 0,5 val. Neapdorotas reakcijos mišinys gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu per 50 cm³ silikagelio kolonėlę. Eliuojama 20 % EtOAc-heksane ir gaunama 319 mg (96 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga.

B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-trifenilmetil-imidazol-4-ilacetil)-4-(1,1-dimetiletoksikarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 2,2 g (6 mmol) 1-trifenilmetil-4-imidazolilacto rūgšties suspensiją 50 ml THF kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama 836 µl (6 mmol) trietilamino. Gautas drumstas tirpalas atšaldomas iki -30 °C ir sulašinama 839 µl (6,6 mmol) i-butilchlorformiato. Pamašius dar 0,5 val. -30 °C temperatūroje, sulašinamas 500 mg (1,2 mmol) junginio A tirpalas 10 ml THF. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per tris valandas, ir maišoma per naktį. Gautas juodas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas sočiu NaCl tirpalu (2x), džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinus tirpiklį, gaunama juoda putų pavidalo liekana, kuri

gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu. Eliuuojama 25 % etilacetatu heksane ir gaunama 376 mg (40 %) junginio B, kuris yra pilka putų pavidalo kieta medžiaga, o taip pat ir 294 mg junginio A.

C. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-trifenilmetil-imidazol-4-ilacetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

370 mg (0,48 mmol) junginio B tirpalas 2 ml 1M HCl acto rūgštyje maišomas kambario temperatūroje 0,5 val. Reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos žemoje temperatūroje, ir liekana praskiedžiama etilacetatu. Nufiltravus susidariusią kietą medžiagą, gaunama 280 mg (83 %) junginio C.

D. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-trifenilmetil-imidazol-4-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 280 mg (0,4 mmol) junginio C tirpalą 3 ml metileno chlorido kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 167 μ l (1,2 mmol) trietilamino, o po to 46 μ l (0,6 mmol) metansulfonilchlorido. Pamaišius 0,5 val., pridedama dar 167 μ l trietilamino ir 46 μ l metansulfonilchlorido ir maišoma dar 0,5 val. Neapdorotas tirpalas chromatografuojamas sparčiosios chromatografijos metodu per 50 cm³ silikagelio kolonėlę. Eliuojama 50 % etilacetatu heksane ir gaunama 165 mg (55 %) junginio D, kuris yra balta putų pavidalo kieta medžiaga.

E. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Į 80 mg (0,11 mmol) junginio D tirpalą 2 ml metileno chlorido pridedama 0,5 ml trietilsilano ir 1 ml TFA, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje 3 val. Reakcijos mišinys sausai nugarinamas, ir gaunama balta kieta liekana, kuri praskiedžiama eteriu ir maišoma 0,5 val. Tirpiklis nupilamas, o likusios netirpios medžiagos plaunamos eteriu dar du kartus. Likusi kieta medžiaga ištirpinama etilacetate

ir plaunama sočiu NaHCO_3 , sočiu NaCl , džiovinama (MgSO_4) ir nugarinus tirpiklį gaunama 45 mg baltos putų pavidalo kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama minimaliame kiekyje metileno chlorido ir sulašinama 90 μl 1M HCl eteryje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu, ir gauta suspensija paliekama per naktį šaldytuve. Kieta medžiaga nufiltruojama azoto atmosferoje, ir gaunama 36 mg (62 %) 244 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai.

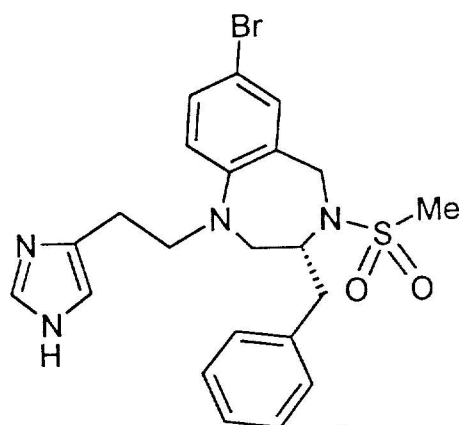
MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 503.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1,5 \text{ HCl}$.

Išskaičiuota: C, 47,35; H, 4,42; N, 10,04.

Rasta: C, 47,55; H, 4,41; N, 9,92.

245 pavyzdys



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-1H-imidazol-4-iletįl)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

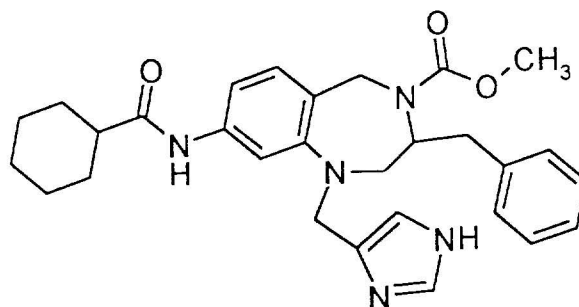
I 80 mg (0,107 mmol) 244 pavyzdžio laisvos bazės tirpalą 0,5 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 1 ml 1M borano tirpalo THF. Skaidrus bespalvis tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., pridedama 0,5 ml konc. HCl ir kaitinama dar 2 val. 65 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir plaunamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai vėl plaunami vieną kartą sočiu NaCl , džiovinami ir nugarinus tirpiklį gaunama skaidri alyvos pavidalo liekana, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per 30 cm^3 silikagelio

kolonėlę. Eliuojama $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (95:5:0,5), ir gaunama 112 mg alyvos. Ši medžiaga praskiedžiama 0,5 ml konc. HCl ir vėl šildoma 80 °C temperatūroje 2 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus tirpiklį gaunama 30 mg liekanos. Trinant šią medžiagą su eteriu, gaunama balta kieta medžiaga, kuri ištirpinama 0,2 ml metanolio ir nusodinama lašinant eterį. Nufiltravus susidariusią kietą medžiagą, gaunama 12 mg (21 %) 245 pavyzdžio medžiagos, kuri yra balti milteliai.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ (didelė skiriamoji geba): išskaičiuota: 489,0957; rasta: 489,096.

^{13}C BMR (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 m.d.

246 pavyzdys



8-[(Cikloheksilkarbonil)amino]-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties metilo esteris (dihidrochloridas)

A. 8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Junginys A (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 98 pavyzdžio junginio D pagal 26 pavyzdyje aprašytą metodiką. Naudojama negryninta laisva bazė. MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 434$.

B. 8-(Cikloheksilkarbonilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Junginys B (balta putų pavidalo kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką. Naudojama negryninta laisva bazė. MS (M+H)⁺ = 544.

C. N-[2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamidas

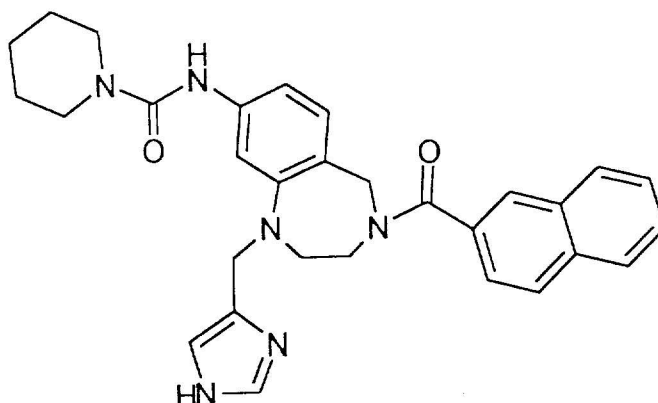
Junginys C (rusva kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio B veikiant HCl/dioksanu metanolyje kambario temperatūroje. MS (M+H)⁺ = 444.

D. 8-[(Cikloheksilkarbonil)amino]-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties metilo esteris (dihidrochloridas)

I maišomą junginio C (0,05 g, 0,09 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama metilchlorformiato (0,05 g, 0,09 mmol). Pamaišius 3 dienas, mišinys paskirstomas tarp CHCl₃ (5 ml) ir NaHCO₃ (2 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl₃ (2 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami NaHCO₃ ir sočiu NaCl, džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu, naudojant 50-100 % vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientą, o HCl druska pagaminama veikiant 1M HCl/eteryje.

MS (M+H)⁺ = 502.

¹H BMR (CD₃OD): δ 8,8 (s, 1H), 7,45-7,1 (m, 7,5H), 7,05 (m, 1H), 6,8 (m, 0,5H), 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).



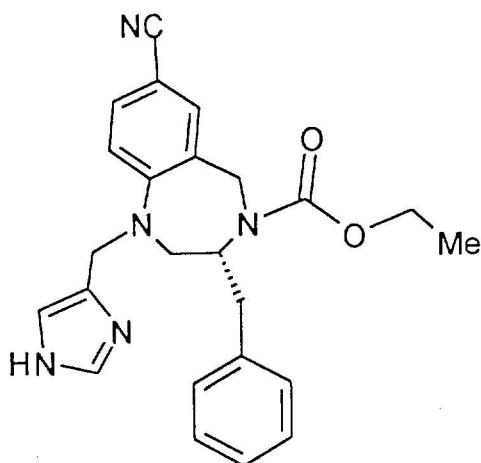
N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-1-piperidinkarboksamidas (dihidrochloridas)

Į 26 pavyzdžio junginio (0,050 g, 0,125 mmol) ir trietilamino (0,038 ml, 0,275 mmol) tirpalą sausame metileno chloride (1 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama karbonildiimidazolo (0,045 g, 0,137 mmol). Pamašius 2 val., pridedama piperidino (0,013 ml, 0,13 mmol). Pamašius 15 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas NaHCO_3 ir CHCl_3 . Organinis sluoksnis plaunamas NaHCO_3 , vandeniu ir sočiu NaCl (1 x po 3 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas atvirkštinių fazių HPLC metodu, naudojant 40-90 % vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientą, o HCl druska pagaminama veikiant 1M HCl/eteryje; gaunamas 247 pavyzdžio junginys (0,006 g, 10 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 509.

^1H -BMR (CD_3OD): δ 8,5 (d, 1H, $J=19\text{Hz}$), 8,06-7,9 (m, 2H), 7,69-7,3 (m, 7H), 7,2 (d, 0,5H, $J=7\text{Hz}$), 6,9 (d, 0,5H, $J=7\text{Hz}$), 6,5 (d, 0,5H, $J=7\text{Hz}$), 5,89 (t, 0,5H), 4,6-3,88 (m, 4,5H), 3,6-3,3 (m, 6H), 3,18-2,85 (m, 1,5H), 1,65-1,55 (m, 6H).

248 pavyzdys



(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties etilo esteris (hidrochloridas)

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Į maišomą 5-bromizatoinės rūgšties anhidrido (150 g, 563 mmol) tirpalą bevandeniame piridine (1,5 l) argono atmosferoje pridedama D-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido (127 g, 590 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (2 g). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 dienas ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Tirpiklis nugarinamas. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (3 l), ir tirpalas plaunamas 10 % HCl ir sočiu NaCl, džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunama putų pavidalo medžiaga, kuri suspenduojama Et_2O (1,0 l). Mišinys maišomas, ir emulsijai suskaldyti pridedama CH_2Cl_2 (100 ml). Pašaldžius ledo vonioje 3 val., kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama Et_2O ir nedideliu kiekiu CH_2Cl_2 , ir išdžiovinus giliame vakuume, gaunama 152 g (78,4 %) junginio A.

^{13}C -BMR (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 m.d.

B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą ir šaldomą (0 °, ledo vonia) junginio A (100 g, 290 mmol) tirpalą bevandeniame THF (1,5 l) argono atmosferoje pridedama borano

tetrahidrofurano komplekso (1,0 M tiroalas, 1450 ml, 1450 mmol). Gautas tirpalas atsargiai virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Šis tirpalas atšaldomas iki 0° ir lėtai pilamas MeOH, kol nustoja putoti. Tirpiklis sausai nugarinamas. Liekana praskiedžiama MeOH (900 ml), pridedama 25 % vandeninio HCl tirpalo (180 ml), ir mišinys atsargiai virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 2 val. Gautas tirpalas atšaldomas iki 0° ledo vonioje, lėtai pilamas Et₂O (300 ml), ir mišinys maišomas 1 val. Kieta medžiaga nufiltruojama. Filtratas nugarinamas, liekana sumaišoma su kieta medžiaga, perplaunama Et₂O (500 ml) ir acetonu (500 ml) ir suspenduojama CH₂Cl₂ (2 l) ir vandens (1 l) mišinyje. 3N NaOH suspensijos pH padaromas lygiu 11. Atskiriamas CH₂Cl₂ sluoksnis. Vandeninis sluoksnis prisotinamas NaCl ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Sumaišyti CH₂Cl₂ ekstraktai plaunami sočiu NaCl, džiovinami bevandeniu Na₂SO₄ ir nugarinus gaunama 89 g (97 % išeiga) junginio B, kuris yra gelsvai rudos spalvos kieta medžiaga.

¹³C-BMR (CDCl₃): 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 m.d.

C. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas

Į maišomą junginio B (60 g, 190 mmol) suspensiją bevandeniame 1-metil-2-pirolidinone (600 ml) azoto atmosferoje pridedama vario(I) cianido (51 g, 569 mmol). Mišinys kaitinamas iki 200° temperatūros 3,5 val. Intensyviai maišant, šis mišinys lėtai supilamas į 15 % etilendiamino tirpalą vandenyje (1,5 l). Pamašius 1,0 val., suspensija ekstrahuojama EtOAc (3 x 750 ml). EtOAc ekstraktai sumaišomi, plaunami 10 % NH₄OH (2 x 750 ml) ir sočiu NaCl, džiovinami bevandeniu Na₂SO₄, ir nugarinus gaunama juoda dervos pavidalo medžiaga. Ši medžiaga perleidžiama per silikgelio (E. Merck 230-400 mešų, 1,2 kg) sluoksnį, eliuuojant EtOAc, ir gaunama 40 g (80 %) junginio C, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga.

¹³C-BMR (CD₃OD): 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, 165,29 m.d.

D. (R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas

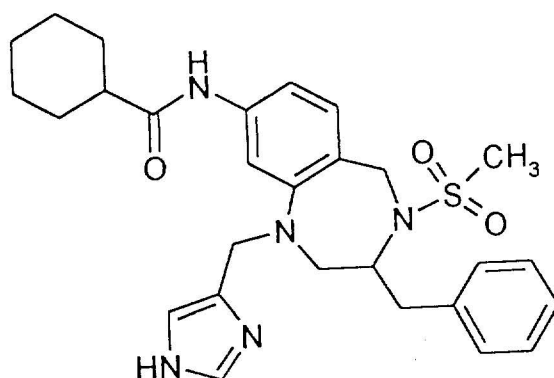
Junginys D pagaminamas iš junginio C pagal reakcijų seką, naudojamą tokiems junginiams gauti: 98 pavyzdžio junginiui C, reakciją vykdančią be trietilamino ir gryninant sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 4: heksanais:etilacetatu; 1 pavyzdžio junginiui D; veikiant 4M HCl 1:1 dioksane:etilacetate. MS (M+H)⁺ 344.

E. (R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties etilo esteris (hidrochloridas)

Į junginio D (0,10 g, 0,22 mmol) ir DIPEA (0,16 ml, 0,9 mmol) tirpalą sausame metileno chloride (1 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama etilchlorformiato (0,023 ml, 0,24 mmol). Pamaišius 2,5 dienos, reakcijos mišinys paskirstomas tarp NaHCO₃ (5 ml) ir CHCl₃ (20 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl₃ (2 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami NaHCO₃, vandeniu ir sočiu NaCl, džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas leidžiant per sparčiosios chromatografijos kolonėlę, eliuojamą EtOAc (200 ml) ir 19/1 CHCl₃/CH₃OH (200 ml), veikiamas 1N NaOH imidazolo acilo grupei pašalinti ir veikiamas HCl/eteryje; gaunamas 248 pavyzdžio junginys (0,047 g, 52 %).

MS (M+H)⁺ = 416.

¹H-BMR (CD₃OD): δ 8,9 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,48-7,12 (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).



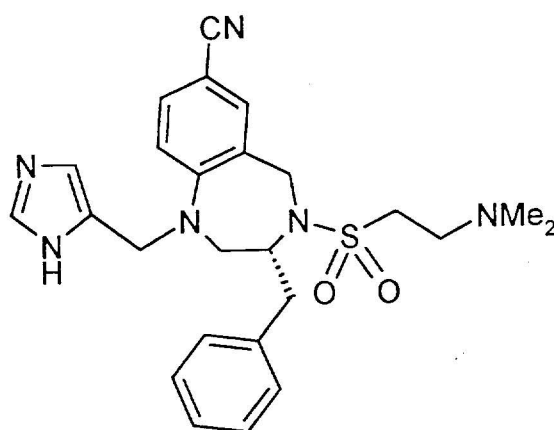
**N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamidas
(dihidrochloridas)**

Į heterogeninį 246 pavyzdžio junginio C (0,030 g, 0,054 mmol), DMF (0,2 ml) ir trietilamino (0,2 ml) mišinį sausame metileno chloride (0,3 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama metansulfonilchlorido (0,024 ml, 0,38 mmol). Pamašius 2,5 dienos, pridedamas kitas ekvivalentas metansulfonilchlorido. Pamašius 3 val., mišinys praskiedžiamas NaHCO_3 ir CHCl_3 , atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas chloroformu (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (5 ml) ir sočiu NaCl (5 ml), džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Liekana gryninama perleidžiant per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojamą CHCl_3 ir 9/1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (po 200 ml), ir gaunamas 249 pavyzdžio junginys (5 mg, 17 %).

$\text{MS (M+H)}^+ = 522$.

$^1\text{H-BMR (CD}_3\text{OD)}$: 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).

250 pavyzdys



(R)-7-Ciano-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-4-(etenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas

I 248 pavyzdžio junginio D (1,0 g, 3,79 mmol) ir DIPEA (2,6 ml, 15,2 mmol) tirpalą dichlormetane (16 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 2-chloretansulfonilchlorido (1,85 g, 11,4 mmol). Pamaišius 16 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas chloroformu ir vandeniniu NaHCO₃. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas du kartus chloroformu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami du kartus NaHCO₃ ir sočiu NaCl, džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas leidžiant per sparčiosios chromatografijos silikagelo kolonėlę, eliuuojamą 75 %, o po to 50 % heksanais/etilacetate, ir gaunamas junginys A (0,31 g, 23 %). MS: (M+H)⁺ = 434.

B. (R)-7-Ciano-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

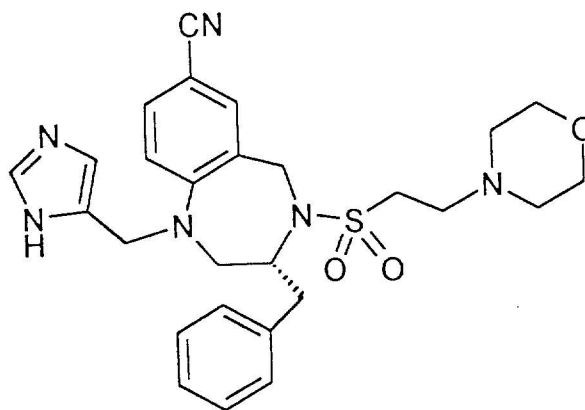
Junginys A (0,59 g, 1,36 mmol) 2M dimetilamino tirpale THF (15 ml, 30 mmol) šildomas užlydytame vamzdyje 60 °C temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (30-90 % vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas).

Išgryninta TFA druska paverčiama HCl druska, panaudojant HCl/eteryje, ir po liofilizavimo gaunamas 250 pavyzdžio junginys (11 mg, 1,7 %).

MS: $(M+H)^+ = 479$.

$^1\text{H-BMR}$ (CD_3OD): δ 8,9 (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).

251 pavyzdys



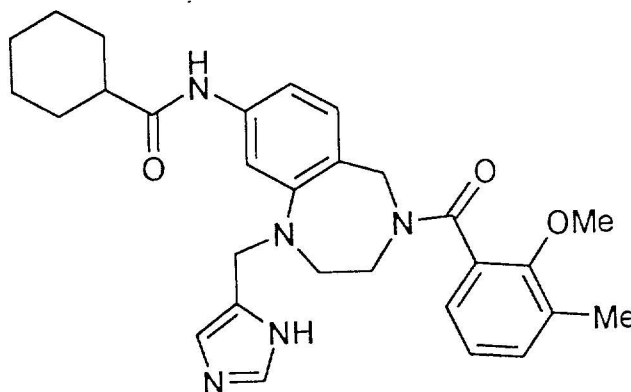
(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)

251 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 250 pavyzdžio junginio A ir morfolino pagal 250 pavyzdyje aprašytą metodiką (61 %).

MS: $(M+H)^+ = 521$.

$^1\text{H-BMR}$ (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).

252 pavyzdys

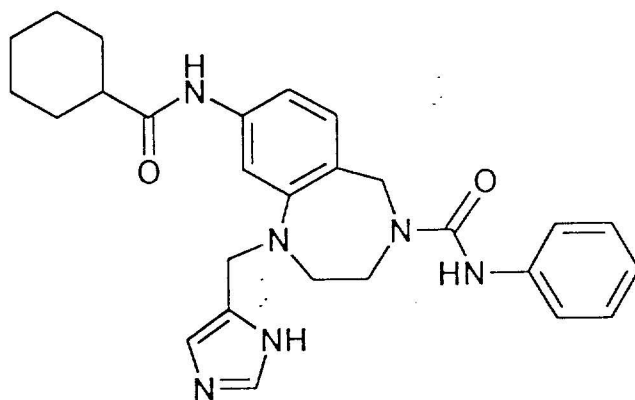


**N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metoksi-3-metilbenzoil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamidas
(dihidrochloridas)**

Į 246 pavyzdžio junginio C (46 mg, 0,1 mmol) tirpalą DMF (1 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama iš eilės 2-metoksi-3-metilbenzenkarboksirūgšties (20 mg, 0,12 mmol), DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol), HOAt (16 mg, 0,12 mmol) ir EDC (23 mg, 0,12 mmol). Po 18 val. pridedama NaOH (1N, 1 ml) ir MeOH (2 ml). Po 25 min. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana paskirstoma tarp chloroformo (15 ml) ir NaHCO₃ (10 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, kuris eliuuojamas 5 % MeOH chloroforme, ir gaunama balta kieta medžiaga (42 mg, 83 %), kuri ištirpinama MeOH (1 ml) ir pridedama HCl eteryje (1N, 2 ml). Sukoncentravus mišinį vakuume, gaunamas 252 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (50 mg).

MS (M+H)⁺ = 502,3.

253 pavyzdys

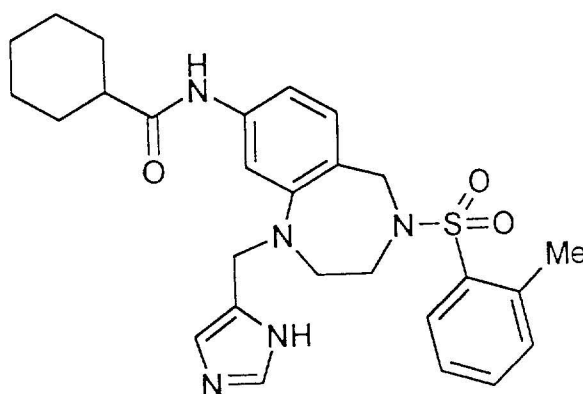


**8-[(Cikloheksilkarbonil)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-fenil-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas
(dihidrochloridas)**

Į 246 pavyzdžio junginio C (46 mg, 0,1 mmol) tirpalą DMF (1 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama iš eilės

fenilizocianato (13 μ l, 0,12 mmol) ir DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol). Po 18 val. pridedama NaOH (1N, 1 ml) ir MeOH (2 ml). Po 25 min. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana paskirstoma tarp chloroformo (15 ml) ir vandens (10 ml). Tam tikra norimo produkto iškritusi į nuosėdas dalis nufiltruojama. Organinis sluoksnis atskiriamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana sumaišoma su nufiltruota kieta medžiaga, ištirpinama MeOH/THF mišinyje ir gryninama atvirkštinių fazių HPLC, eliuuojant 50 % - 90 % vandeniniu MeOH, kuriame yra 0,1 % TFA. Tinkamos frakcijos surenkamos ir koncentruojamos. Liekana apdorojama 1N HCl ir sukcentruojama. Po trijų tokių apdorojimų liekana ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas 253 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (30 mg, 55 %).
MS (M+H)⁺ = 473,3.

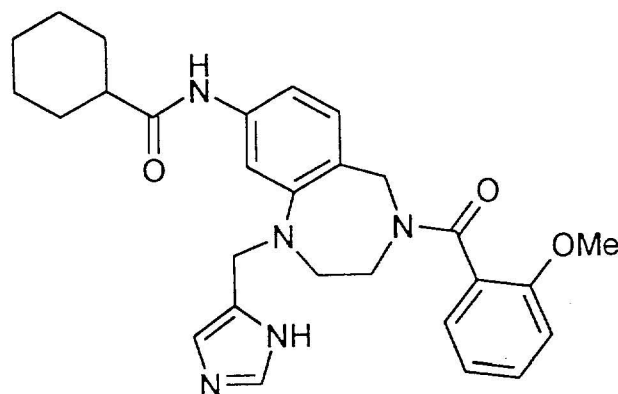
254 pavyzdys



N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamidas (dihidrochloridas)

254 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 246 pavyzdžio junginio C ir 2-metilbensensulfonylchlorido pagal 253 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad suskaldytas ir nugarintas reakcijos mišinys tiesiogiai gryninamas preparatinės HPLC metodu (29 %).
MS (M+H)⁺ = 508,2.

255 pavyzdys

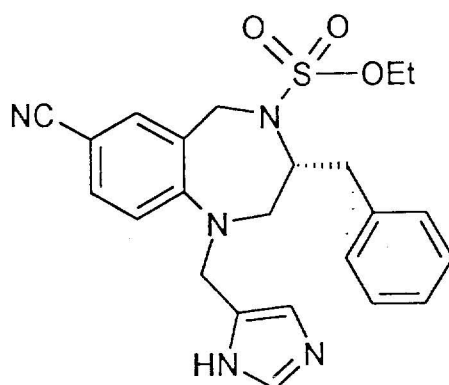


**N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksifenil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamidas
(dihidrochloridas)**

255 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš 246 pavyzdžio junginio C ir 2-metoksibenzenkarboksirūgšties pagal 252 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ = 488,3.

256 pavyzdys



(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonrūgšties etilo esteris (hidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonrūgšties etilo esteris

Į 248 pavyzdžio junginio C (0,3 g, 1,13 mmol) ir DIPEA (0,78 ml, 4,55 mmol) tirpalą dichlormetane (8 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje

pridedama etilchlorsulfonato (0,49 g, 3,41 mmol). Pamaišius 16 val. kai sušyla iki kambario temperatūros, mišinys praskiedžiamas chloroformu ir NaHCO_3 . Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas chloroformu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO_3 , vandeniu, 1N HCl ir du kartus sočiu NaCl, džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus gaunamas junginys A (0,54 g, 13 %). MS $(\text{M}-\text{H})^- = 370$.

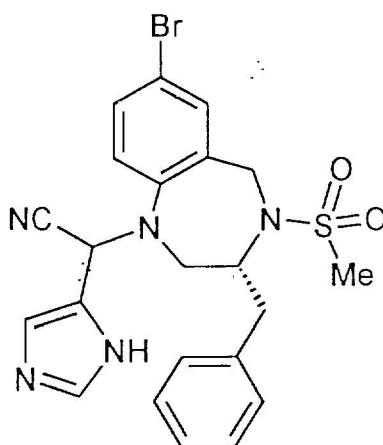
B. (R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonrūgšties etilo esteris (hidrochloridas)

256 pavyzdžio junginys pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, naudojant dichloretaną ir 3A molekulinis tinklėlius. Išgryninus preparatinės HPLC metodu, po to pavertus HCl druska ir liofilizavus, gaunamas 256 pavyzdžio junginys.

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 535$.

^1H -BMR (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).

257 pavyzdys



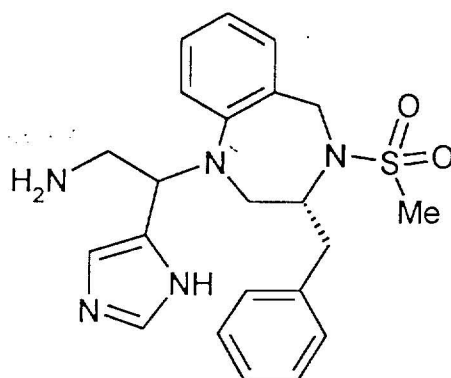
(3R)-7-Brom-1-[ciano(1H-imidazol-4-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Į maišomą 224 pavyzdžio junginio C (390 mg, 1,0 mmol) tirpalą acetonitrilo, metanolio ir acto rūgšties mišinyje (3 ml, 1:1:1) pridedama 4-formilimidazolo (100 mg, 1,04 mmol), o po to natrio cianido (55 mg, 1,12 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas, skaldomas sočiu kalio karbonatu (2 ml) ir paskirstomas tarp etilacetato ir 1N NH_4OH tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NaCl , džiovinamas, ir sukonzentravus gaunama kieta medžiaga (400 mg, 80 %). Dalis šios medžiagos paverčiama jos HCl druska, ištirpinant metanolyje, pridedant 1N HCl eteryje, ir nugarinus tirpiklį gaunamas 257 pavyzdžio junginys.

Plonasluoksnė chromatografija: $R_f = 0,50$ (etilacetatas, dvi dėmės).

MS $(\text{M}+\text{H})^+ 500$.

258 pavyzdys

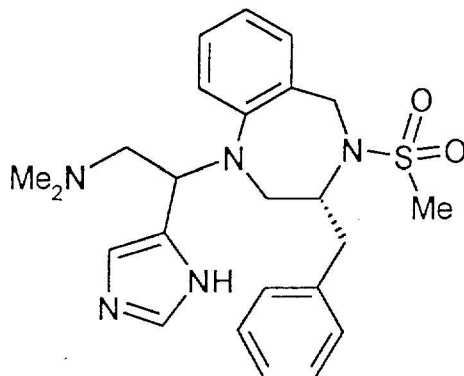


(3R)-1-[2-Amino-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonyl)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Į maišomą ličio aliuminio hidrido (95 mg, 2,5 mmol) suspensiją eteryje argono atmosferoje kambario temperatūroje supilamas 257 pavyzdžio laisvos bazės (250 mg, 0,5 mmol) tirpalas bevandeniame THF. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 8 val., praskiedžiamas THF, po to etilacetatu ir amonio hidroksidu. Suspensija maišoma kambario temperatūroje 18 val. ir nufiltruojama. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, ir liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/metanolis/ NH_4OH , 10:1:0,1); gaunama pusiau kieta medžiaga (80 mg, 38 %). Dalis šios medžiagos paverčiama jos HCl druska taip, kaip aprašyta 257 pavyzdyje.

MS (M+H)⁺ 426.

259 pavyzdys

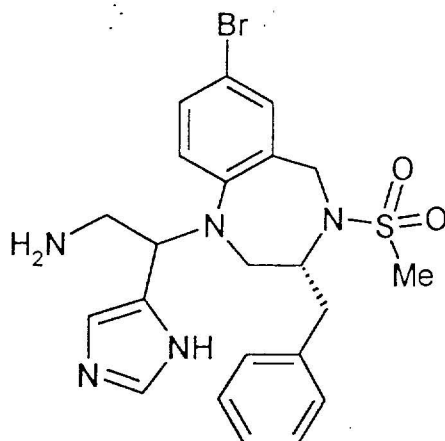


(3R)-1-[2-(Dimetilamino)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Į maišomą 258 pavyzdžio laisvos bazės 20 mg) tirpalą metanolyje (1 ml) ir acto rūgštyje (0,5 ml) su natrio acetatu (100 mg) pridedama 30 µl formaldehido (37 % vandeninis tirpalas), o po to NaCNBH₃ (15 mg). Mišinys pamaišomas 15 min., vėl pridedama formaldehido (30 µl) ir NaCNBH₃, mišinys pamaišomas 30 min., praskiedžiamas etilacetatu, ir skaldoma 3 ml NH₄OH. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 1N NH₄OH tirpalu ir sočiu NaCl, džiovinamas ir koncentruojamas. Liekana paverčiama jos HCl druska taip, kaip aprašyta 257 pavyzdyje (23 mg).

MS (M+H)⁺ 454.

260 pavyzdys

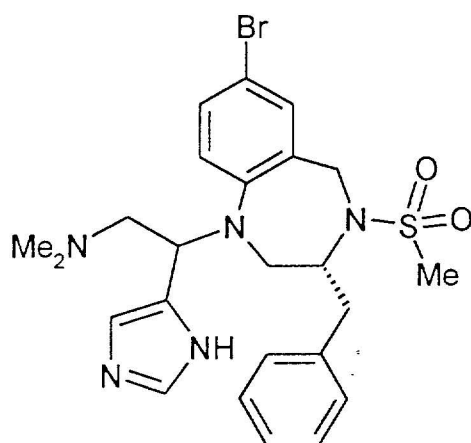


(3R)-1-[2-Amino-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

I maišomą 258 pavyzdžio laisvos bazės (20 mg) tirpalą chloroforme (1,5 ml) pridedama tetrabutilamonio perbromido. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. ir skaldomas vandeniniu NaS_2O_3 tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas chloroformu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (etilacetatas/metanolis/ NH_4OH ; 10:1:0.1), ir gaunama balta kieta medžiaga (17 mg), kuri paverčiama jos hidrochlorido druska taip, kaip aprašyta 257 pavyzdyje.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 504.

261 pavyzdys

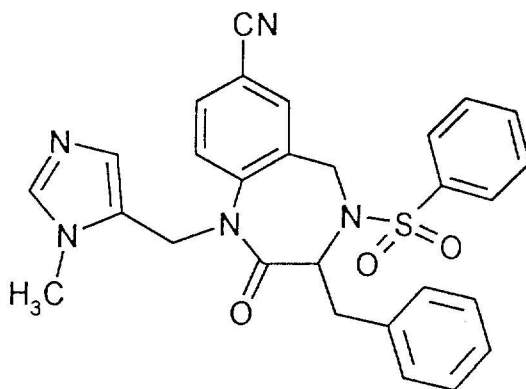


(3R)-1-[2-(Dimetilamino)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

261 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 260 pavyzdžio junginio pagal 259 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 532.

262 pavyzdys



7-Ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas (monohidrochloridas)

A. (R)-N-(2-amino-5-brom-fenilmetil)-N-(metansulfonil)fenilalanino metilo esteris

Į maišomą (R)-N-(2-aminofenilmetil)-N-(metansulfonil)-fenilalanino metilo esterio, pagaminto iš D-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido, panaudojant redukcinį amininimą su 2-nitrobenzilaldehidu, o po to veikiant metansulfonilchloridu piridine ir redukuojant alavo chloridu etilacetate, (7,0 g, 16,5 mmol) tirpalą chloroforme (75 ml) kambario temperatūroje dalimis pridedama tetrabutilamonio perbromido (7,1 g, 14,8 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Įpilama sotaus NaHCO_3 tirpalo, o po to pridedama kieta $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Mišinys pamaišomas 1 val., koncentruojamas vakuume, ir liekana paskirstoma tarp vandens ir 50 % etilacetato/heksanuose. Organinis sluoksnius atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NaCl , džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, ir gaunamas alyvos pavidalo junginys A (4,5 g, 54 %). MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 503. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 29,6° (CHCl_3), c = 0,25).

B. 7-Ciano-1,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas

Junginio A (2,05 g, 4,07 mmol) tirpalas N-metilpirolidinone (10 ml), pridėjus CuCN (1,1 g, 12,3 mmol), kaitinamas 195 °C temperatūroje 4 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp NH_4OH

tirpalo ir metileno chlorido. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas metileno chloridu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl, džiovinami ir koncentruojami. Perkristalinus liekaną iš metanolio, gaunamas junginys B, kuris yra ruda kieta medžiaga (1,1 g, 65 %). MS (M+H)⁺ 416. Lyd. temp.: 222-223 °C.

C. 7-Ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-(1-trifenilmetil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas

Į maišomą junginio B (310 mg, 0,74 mmol), N-tritilimidazol-4-metanolio (510 mg, 1,5 mmol) ir trifenilfosfino (450 mg, 1,72 mmol) tirpalą toluene ir dichloretane (20 ml/3 ml) 60 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama dietilazodikarboksilato (300 µl, 1,9 mmol). Mišinys pamaišomas 60 °C temperatūroje 1 val. ir paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl, džiovinamas, koncentruojamas vakuumu, ir išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (etilacetatas/heksanai, 2:3), gaunamas alyvos pavidalo junginys C (450 mg, 82 %). MS (M+H)⁺ 740.

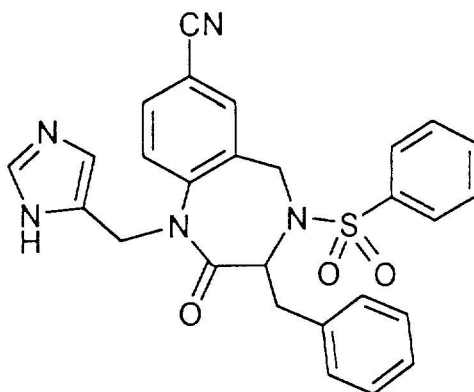
D. 7-Ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas (monohidrochloridas)

Į maišomą junginio C (210 mg, 0,28 mmol) tirpalą THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama trifluormetilsulfonato (35 µl, 0,31 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Pridedama acto rūgšties (0,5 ml) ir trietilsilano (0,25 ml). Mišinys pašildomas 60 °C temperatūroje 30 min. ir paskirstomas tarp 1N NaOH ir etilacetato. Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas sočiu NaCl, džiovinamas ir koncentruojamas vakuumu. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, ir gaunama junginio D alyvos pavidalo laisva bazė (100 mg, 71 %). Ši bazė ištirpinama metanolyje ir pridedama 1N HCl tirpalo eteryje. Nugarinus tirpiklį, gaunamas 262 pavyzdžio junginys, kuris yra kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 512.

Lyd. temp.: 160 °C.

263 pavyzdys



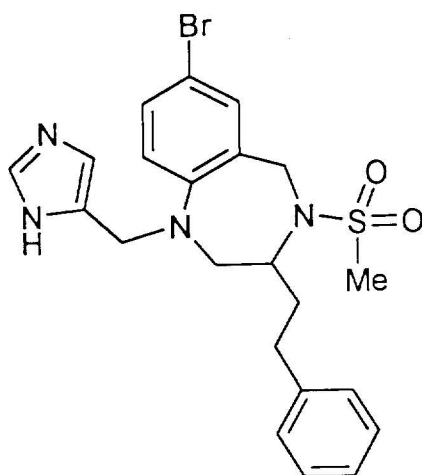
7-Ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas (monohidrochloridas)

Į maišomą 262 pavyzdžio junginio C (200 mg, 0,27 mmol) tirpalą CHCl_3 kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama trifluoracto rūgšties (1 ml), o po to trietilsilano (0,5 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. ir paskirstomas tarp 1N NH_4OH ir etilacetato. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NaCl , džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (etilacetatas, metanolis; 95:5), ir gaunama alyvos pavidalo 263 pavyzdžio junginio laisva bazė (110 mg, 82 %). Ši bazė ištirpinama metanolyje ir pridedama 1N HCl tirpalo eteryje. Nugarinus tirpiklį, gaunamas 263 pavyzdžio junginys, kuris yra kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 498.

Lyd. temp.: 195 °C.

264 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A pagaminamas iš D,L-homoPhe ir 6-bromizatoinės rūgšties anhidrido pagal aprašytą reakcijų seką šiems junginiams gauti: 80 pavyzdžio junginiui A, išskyrus tai, kad vietoj piridino vartojamas DMF ir šildoma 50 °C temperatūroje 24 val.; 80 pavyzdžio junginiui B; 80 pavyzdžio junginiui C.

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A (100 mg, 0,30 mmol) ištirpinamas THF (5 ml), pridedama DIEA (211 µl, 1,21 mmol), o po to metansulfonilchlorido (94 µl, 1,21 mmol). Tirpalas maišomas 30 min., koncentruojamas, ištirpinamas etilacetate (50 ml) ir tirpalas plaunamas vandeniu (3x20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), ir sukonzentravus gaunamas rusvo stiklo pavidalo junginys B.

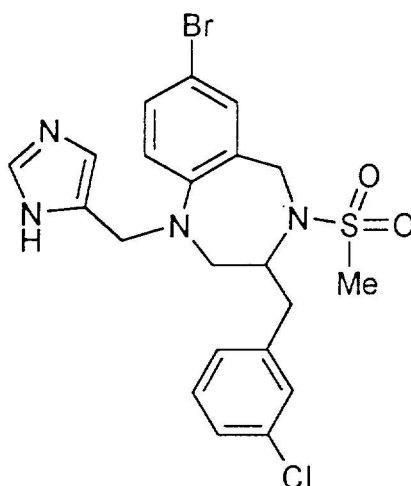
C. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginys C ir 4-formilimidazolas ištirpinami 1,2-DCE (5 ml) ir acto rūgštyje (0,5 ml), ir pridedama natrio triacetoksiborhidrido. Mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 2 val. ir pridedama sotaus NaHCO₃ (5 ml). Šis mišinys sukonzentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp vandens (20 ml) ir etilacetato

(20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (10 ml), sočiu NaCl (10 ml), džiovinamas (MgSO_4), koncentruojamas ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio gradientas, 0,1 % TFA). Tinkamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir liofilizuojamos. Liofilizatas ištirpinamas metanolyje (0,5 ml) ir 1N HCl (5 ml). Mišinys koncentruojamas ir liofilizuojamas. Pakartojus šią procedūrą, gaunamas 264 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (15 mg, 19 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 490.

265 pavyzdys



7-Brom-3-[(3-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 2-[2-(1,1-Dimetil-etoksikarbonilamino)-3-(3-chlorfenil)propilamino]-5-brombenzenkarboksirūgštis

N-Boc-3-chlorfenilalaninolis (800 mg, 2,8 mmol) ir 2-amino-5-brombenzenkarboksirūgštis (660 mg, 3,06 mmol) ištirpinami MeOH (10 ml). Pridedama molekulinį tinklėlių (3A, 7,0 g) ir ledinės acto rūgšties (0,2 ml), ir mišinys maišomas 30 min. Per 30 min. dalimis pridedama natrio cianborhidrido (200 mg, 2,99 mmol). Mišinys maišomas 16 val., atšaldomas iki 0 °C ir lėtai įpilama sotaus NaHCO_3 (30 ml). Mišinys maišomas 30 min., koncentruojamas ir ekstrahuojamas etilacetatu (100 ml). Etilacetato sluoksnis plaunamas vandeniu (100 ml), sočiu NaCl (100 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir

koncentruojamas. Po preparatinės HPLC (vandeninio metanolio gradientas, 0,1 % TFA) gaunamas skaidrios alyvos pavidalo junginys A (100 mg, 7 %). MS (M+H)⁺ 481.

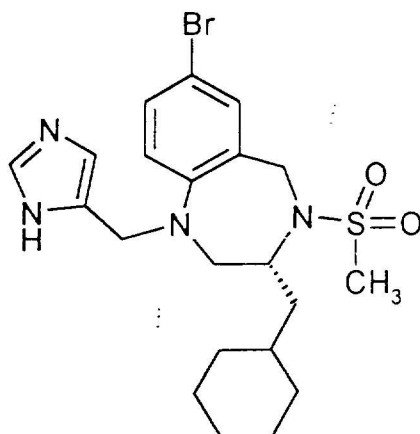
B. 2-[2-Amino-3-(3-chlorfenil)propilamino]-5-brombenzenkarboksirūgštis

Junginys A (100 mg, 0,21 mmol) maišomas dimetilsulfide (0,1 ml) ir 4N HCl dioksane (10 ml) 40 min. Mišinys sukcentruojamas, ištirpinamas metileno chloride (20 ml) ir koncentruojamas. Pastaroji procedūra pakartojama tris kartus, ir gaunamas skaidraus stiklo pavidalo junginys B.

C. 7-Brom-3-[(3-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginys C (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio B pagal reakcijų seka, naudojamą šiems junginiams gauti: 80 pavyzdžio junginiui B; 80 pavyzdžio junginiui C; 264 pavyzdžio junginiui B; 264 pavyzdžio junginiui C. MS (M+H)⁺ 510.

266 pavyzdys

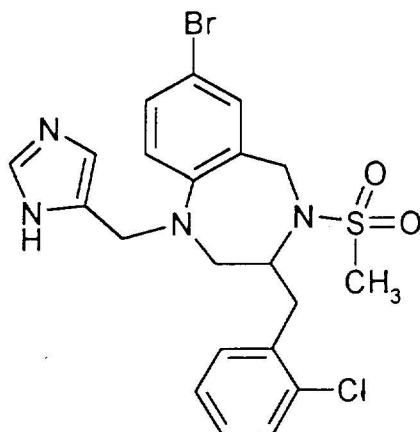


(R)-7-Brom-(3-cikloheksilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

266 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš D-N-Boc-cikloheksilalaninalio pagal 265 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 510.

267 pavyzdys

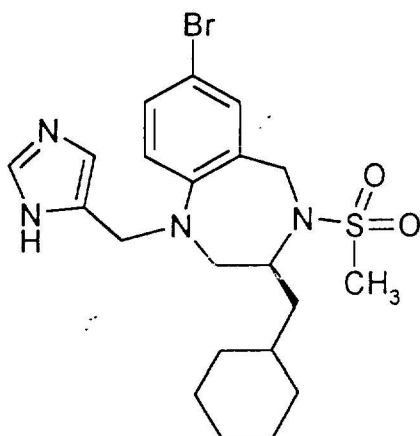


7-Brom-3-[(2-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

267 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš D,L-N-Boc-2-chlorfenilalaninalio pagal 265 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 510.

268 pavyzdys

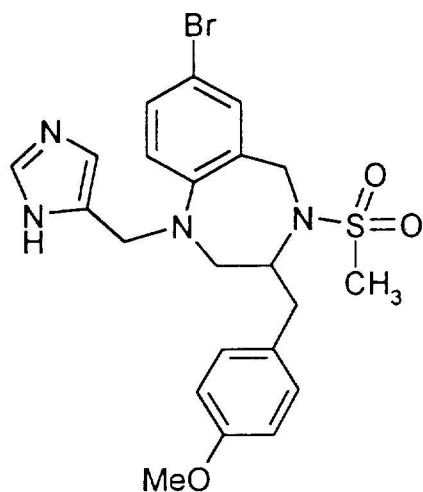


(S)-7-Brom-(3-cikloheksilmetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

268 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš L-N-Boc-cikloheksilalaninalio pagal 265 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 482.

269 pavyzdys

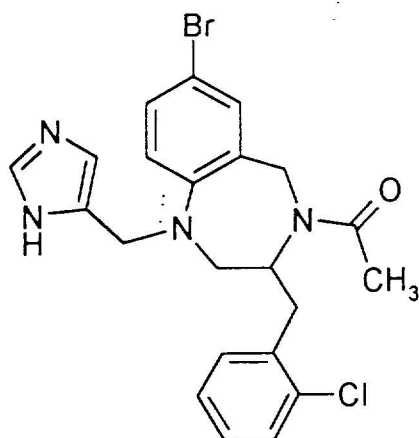


**7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[(4-metoksifenil)metil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

269 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš D,L-N-Boc-4-metoksifenilalaninalio pagal 265 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 506.

270 pavyzdys

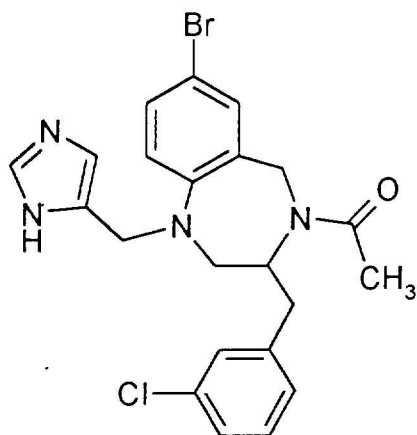


4-Acetil-7-brom-3-[(2-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

270 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 7-brom-3-[(2-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepino pagal 80 pavyzdyje aprašytas junginių D ir E gavimo metodikas.

MS (M+H)⁺ 475.

271 pavyzdys

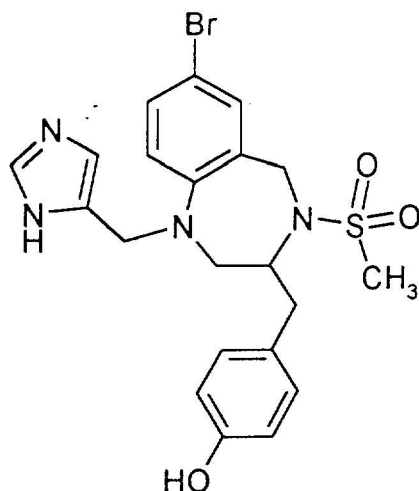


4-Acetil-7-brom-3-[(3-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

271 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 7-brom-3-[(3-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepino pagal 270 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H)⁺ 475.

272 pavyzdys

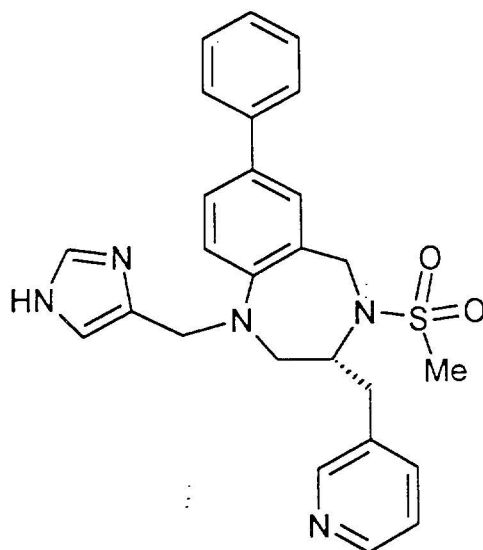


7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[(4-hidroksifenil)metil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

I 269 pavyzdžio (30 mg, 0,059 mmol) tirpalą dichlormetano (5 ml) ir 1,2-dichloretano (5 ml) mišinyje supilamas BBr_3 tirpalas (1M dichlormetane, 0,5 ml). Mišinys maišomas 16 val., ir pridedama 5 % amonio hidroksido (10 ml). Šis mišinys maišomas dar 1 val., koncentruojamas, ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Tinkamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir liofilizuojamos. Šis liofilizatas ištirpinamas metanolyje (0,5 ml) ir 1N HCl (5 ml). Šis mišinys koncentruojamas ir liofilizuojamas. Pakartojus šią procedūrą, gaunamas 272 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (20 mg, 60 %).

MS $(\text{M} + \text{H})^+$ 490.

273 pavyzdys



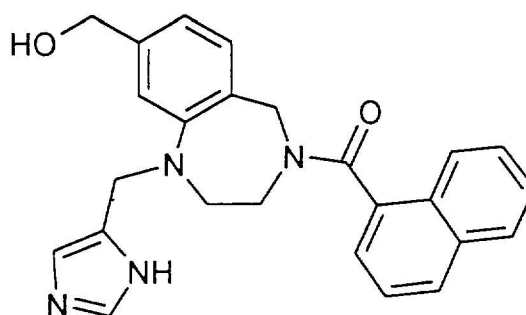
(R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

273 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš D-piridilalanino ir 226 pavyzdžio junginio B pagal reakcijų seką, naudojamą

šiems junginiams gauti: 226 pavyzdžio junginiui C; 226 pavyzdžio junginiui D; 264 pavyzdžio junginiui B; 264 pavyzdžio junginiui C.

MS (M+H)⁺ 474.

274 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-8-(hidroksimetil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 8-[2,3,4,5-Tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionil]-karboksirūgštis

7-Karboksiizatoinės rūgšties anhidrido (pagaminto iš trifosgeno ir 4-karboksi-2-aminobenzenkarboksirūgšties, 20 g, 0,09 mol) ir etilglicino hidrochlorido (13,5 g, 0,097 mol) mišinys bevandeniame piridine (200 ml) virinama su grįžtamu šaldytuvu 30 val., po to atšaldoma iki kambario temperatūros. Piridinas nugarinamas, o liekana plaunama vandeniu, po to EtOAc. Kieta medžiaga išdžiovinama sumažintame slėgyje, ir gaunamas junginys A (17,5 g, 88 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-8-(hidroksimetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio A (10 g, 45 mmol) suspensiją etilenglikolio dimetilo eteryje (10 ml) pridedama borano (1,0 M THF, 1 l). Suspensija maišoma kambario temperatūroje 1 val., virinama su grįžtamu šaldytuvu 8 val., atšaldoma iki 0°, ir reakcija stabdoma 6N HCl (20 ml). Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama vandenyje (30 ml), mišinys neutralizuojamas sočiu Na₂CO₃ ir nugarinamas. Liekana nugarinama iš metanolio ir išgryninus sparciosios kolonėlių

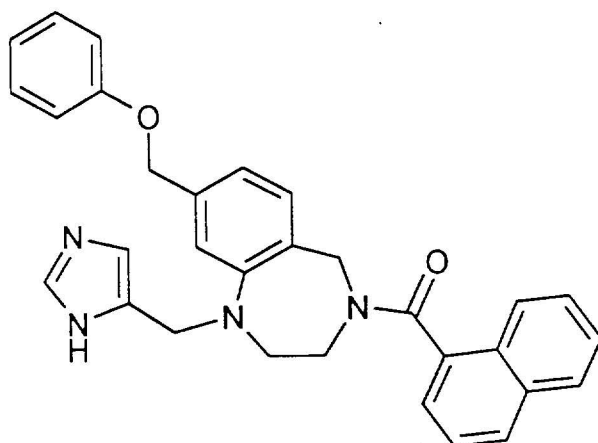
chromatografijos metodu (10 % MeOH, 1 % NH_4OH CH_2Cl_2), gaunamas junginys B, kuris yra balta kieta medžiaga. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 179.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-8-(hidroksimetil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

274 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio B pagal 41 pavyzdyje aprašytą junginio F gavimo metodiką, chromatografijai naudojant 5 % MeOH/0,5 % NH_4OH /metileno chloridą, ir pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, prieš gaminant HCl druską, išgryninant preparatinės HPLC metodu.

MS $(\text{M}+\text{H})$ 413.

275 pavyzdys



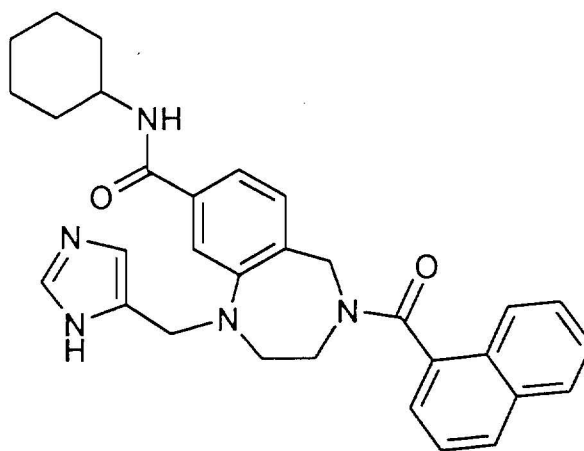
2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-fenoksimetil)-8-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

274 pavyzdžio junginio (0,38 g, 0,9 mmol) ir Boc_2O (1,2 g, 5,4 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (10 ml) maišomas 48 val., po to nugarinamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (4 % MeOH CH_2Cl_2), ir gaunamas blokuotas imidazolo analogas, kuris yra balta kieta medžiaga (0,190 g, 40 %). Dalies šios medžiagos (42 mg, 0,08 mmol), Ph_3P (28 mg, 0,1 mmol), fenolio (30 mg, 0,3 mmol) ir dietilazodikarboksilato (0,05 ml, 0,3 mmol) mišinys THF (7 ml) maišomas N_2 atmosferoje 48 val. Pridedama 1N HCl (5 ml). Mišinys maišomas 1 val. ir nugarinamas. Liekana veikiama 6M

HCl, ekstrahuojama CH_2Cl_2 (2x10 ml), ir nugarinus vandeninį sluoksnį, gaunama kieta medžiaga, kuri gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas); ji paverčiama HCl druska, liofilizuojant iš 1M HCl (5 ml), ir gaunamas 275 pavyzdžio junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (10 mg, 24 %).

MS $(\text{M} + \text{H})^+$ 489.

276 pavyzdys



**N-Cikloheksil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamidas
(dihidrochloridas)**

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-8-(hidroksimetil)-1H-1,4-bis-(1-naftalenilkarbonil)-benzodiazepinas

Į 274 pavyzdžio junginio B (24 g, 29 mmol) tirpalą piridine (150 ml) pridedama naftalenkarboksirūgšties chloranhidrido (18 g, 110 mmol), gautas tirpalas maišomas 10 val., ir supilamas į ledinį vandenį. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, kieta medžiaga plaunama vandeniu ir chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu (3 % MeOH CH_2Cl_2); gaunamas trinaftoatas, kuris yra geltona kieta medžiaga (8,4 g, 45 %). Dalis šios medžiagos (5,63 g, 87 mmol) MeOH (60 ml) maišoma su 1M NaOMe MeOH tirpale (40 ml) 10 val., ir nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (150 ml), tirpalas plaunamas H_2O (50 ml) ir 1N HCl (50 ml), džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas. Išgryninus sparčiosios

chromatografijos metodu (5 % MeOH CH₂Cl₂), gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (3,8 g, 89 %). MS (M+H)⁺ 486.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-naftalenilkarbonil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksirūgštis

I junginio A (2,7 g, 5,6 mmol) tirpalą acetone (50 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama Jones'o reagento (5 % CrO₃ 10 % H₂SO₄ vandenyje, 15 ml). Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje. CrO₃ perteklius suardomas pridedant iPrOH. Vandėninis tirpalas ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3x100 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos Na₂SO₄, ir nugarinus gaunama kieta medžiaga, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (5 % MeOH CH₂Cl₂); gaunamas junginys B, kuris yra kieta medžiaga (2,30 g, 82,7 %). MS (M+H)⁺ 499.

C. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksirūgštis

Junginio B (1,02 g, 2 mmol) MeOH (40 ml) ir KOH (7,75 g, 138 mmol) H₂O (10 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 40 val. MeOH nugarinamas, o vandėninis sluoksnis neutralizuojamas konc. HCl. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos H₂O. Išdžiovinus kietą medžiagą, gaunamas junginys C, kuris yra balta kieta medžiaga (0,635 g, 90 %). MS (M+H)⁺ 347.

D. N-Cikloheksil-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamidas

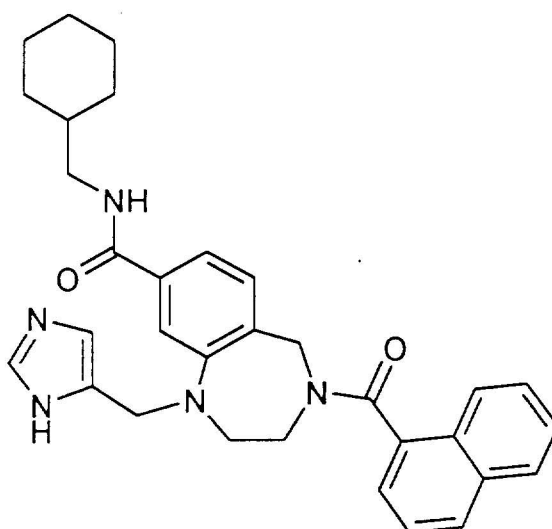
I EDC (0,12 g, 0,62 mmol), HOBT (0,13 g, 0,9 mmol) ir junginio C (20 mg, 0,06 mmol) tirpalą DMF (5 ml) supilamas cikloheksilamino (0,32 g, 3,2 mmol) ir diizopropiletilamino (1 ml, 5,7 mmol) tirpalas DMF (1 ml). Šis tirpalas maišomas 24 val. ir nugarinamas. Liekana ištirpinama EtOAc (20 ml), ir tirpalas plaunamas sočiu NaHCO₃, 1N HCl (5 ml), džiovinamas, Na₂SO₄ ir nugarinus gaunamas junginys D, kuris yra gelsva kieta medžiaga (40 mg).

E. N-Cikloheksil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamidas (dihidrochloridas)

Junginys E pagaminamas iš junginio D pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką; prieš pagaminant jo HCl druską, junginys išgryninamas preparatinės HPLC metodu.

MS (M+H)⁺ 508.

277 pavyzdys

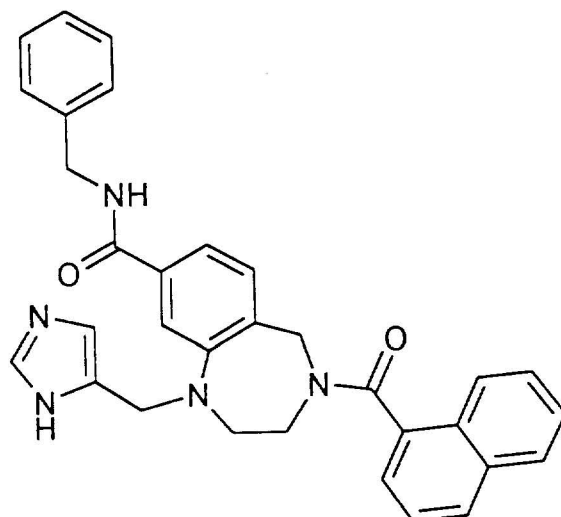


N-(Cikloheksilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamidas (dihidrochloridas)

277 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 276 pavyzdžio junginio C ir cikloheksilamino pagal 276 pavyzdyje aprašytas junginių D ir E gavimo metodikas.

MS (M+H)⁺ 522.

278 pavyzdys

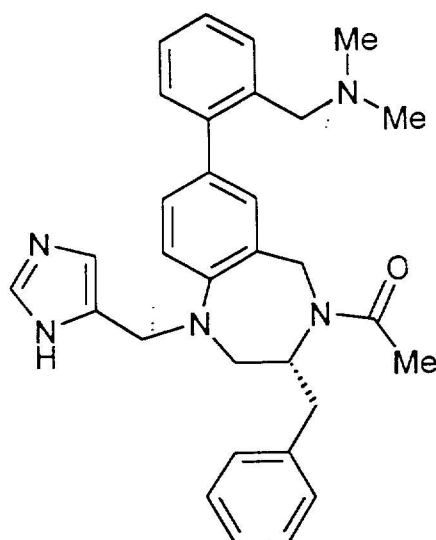


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-N-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamidas (dihidrochloridas)

278 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 276 pavyzdžio junginio C ir benzilamino pagal 276 pavyzdyje aprašytas junginių D ir E gavimo metodikas.

MS (M+H)⁺ 517.

279 pavyzdys



(R)-4-Acetil-7-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 2-[(R)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion-7-il]-benzaldehydas

Junginys A (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio A ir 4-formilbenzenboro rūgšties pagal 12 pavyzdyje aprašytą junginio A sintezės metodiką, tirpikliu naudojant THF, virinant su grįžtamu šaldytuvu 10 val., ir apdorojant ekstrakcijos būdu. MS (M+H)⁺ 371.

B. (R)-7-[2-(Dimetilaminometil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Junginio A ir dimetilamino (1,0 M THF, 10 ml) tirpalas 1:10 AcOH:CH₂Cl₂ (20 ml) maišomas 1 val. Pridedama NaBH(OAc)₃ (2,0 g). Maišoma dar 14 val. Nugarinamas tirpiklis, ir liekana veikiama 1N NaOH (10 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 10 % iPrOH CH₂Cl₂. Organinė fazė išdžiovinama, ir nugarinus gaunama gelsva kieta medžiaga, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (10 % MeOH, 1 % Et₃N CH₂Cl₂). Gaunamas junginys B, kuris yra balta kieta medžiaga (1,13 g, 98 %). MS (M+H)⁺ 400.

C. (R)-7-[2-(Dimetilaminometil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio B (1,13 g) tirpalas sausame THF 0 °C temperatūroje veikiamas LAH (1,0 M THF, 15 ml). Tirpalas virinamas sugrįžtamu šaldytuvu 10 val., atšaldomas iki 0 °C, pridedama H₂O (5 ml), o po to THF (10 ml) ir 20 % NaOH (5 ml). THF tirpalas nupilamas, o kieta medžiaga plaunama THF. Sumaišyti THF tirpalai nugarinami, o liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (20 ml). Nugarinus tirpalą, gaunamas junginys C, kuris yra gelsva kieta medžiaga (0,7 g, 67 %). MS (M+H)⁺ 372.

D. (R)-4-Acetil-7-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

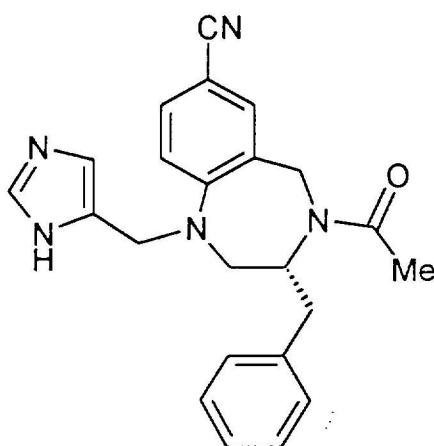
I junginio C (0,155 g, 0,41 mmol) ir DIEA (0,4 ml, 2,7 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) pridėdama acetilchlorido (0,03 ml, 1,1 ekv.) tirpalo CH_2Cl_2 (0,3 ml). Mišinys maišomas 20 min. ir nugarinamas. Liekana ištirpinama EtOAc, ir tirpalas plaunamas sočiu NaHCO_3 , džiovinamas Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunamas alyvos pavidalo junginys D (0,14 g, 84 %).

E. (R)-4-Acetil-7-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginys E pagaminamas iš junginio D pagal 276 pavyzdyje aprašytą junginio E gavimo metodiką.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 492.

280 pavyzdys



(R)-4-Acetil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C pagal 4 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką, maišant THF 10 val.

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys B pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

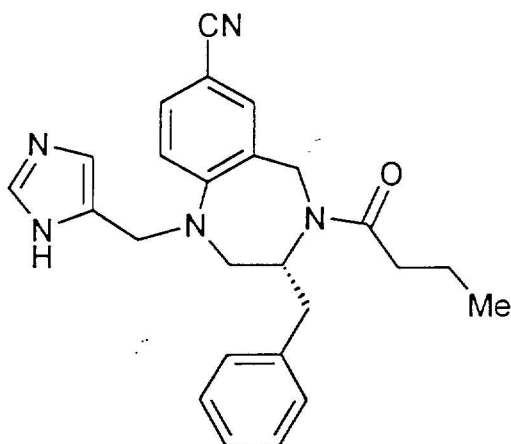
C. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys C pagaminamas iš junginio B, veikiant 4M HCl 4:1 etilacetate:dioksane. MS (M+H)⁺ 244.

D. (R)-4-Acetil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginys D pagaminamas iš junginio C, veikiant DIEA, EDC, HOBT ir acto rūgštimi DMF 14 val. Išgryninus preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas) ir pavertus jo HCl druska liofilizuojant iš 1M HCl, gaunamas 280 pavyzdžio junginys, kuris yra kieta medžiaga. MS (M-H)⁺ 386.

281 pavyzdys

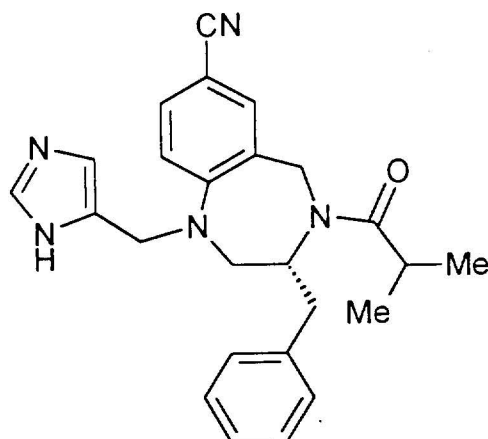


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-oksobutil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

281 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) pagaminamas iš 280 pavyzdžio junginio C ir sviesto rūgšties pagal 280 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M-H)⁺ 414.

282 pavyzdys

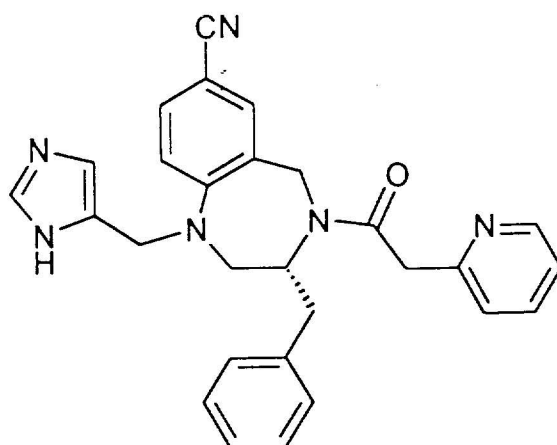


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metil-1-oksopropil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

282 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) pagaminamas iš 280 pavyzdžio junginio C ir izosviesto rūgšties pagal 280 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M-H)⁺ 414.

283 pavyzdys

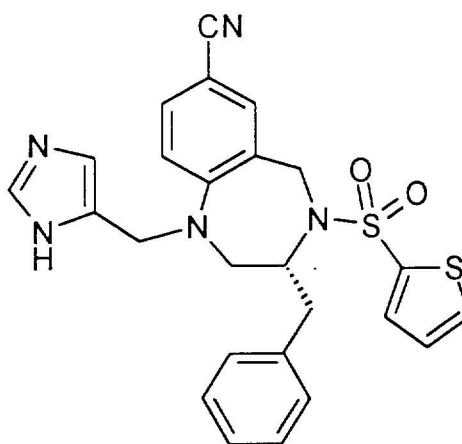


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-piridinilacetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

283 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš 280 pavyzdžio junginio C ir 2-piridinilacto rūgšties pagal 280 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M-H)⁺ 464.

284 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 248 pavyzdžio junginio C (37,4 g, 0,142 mol) ir DIEA (38 ml, 0,23 mol) tirpalą CH₂Cl₂ (500 ml) kambario temperatūroje pridedama 2-tiofensulfonilchlorido (34,56 g, 0,19 mol) CH₂Cl₂ (200 ml). Tirpalas maišomas 48 val. ir nugarinamas. Liekana paskirstoma tarp CH₂Cl₂ (500 ml) ir sotaus NaHCO₃ (2 x 500 ml). Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Likusi geltona alyva gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (20 %, o po to 50 % etilacetatas/heksanuose), ir gaunamas junginys A, kuris yra geltona kieta medžiaga (55 g, 95 %).

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginio A (55 g, $\approx 0,134$ mol) ir 4-formilimidazolo (51 g, 0,53 mol) mišinys AcOH/CH₂ClCH₂Cl (140 ml/600 ml) maišomas 50 min. 55 °C temperatūroje N₂ atmosferoje. Per 15 val. pridedama NaBH(OAc)₃ (viso: 72 g, 0,34 mol) (kas 1,5-2 val. maždaug po 6 g), kol HPLC analizė rodo, kad nebėra junginio A. Pridedama MeOH (250 ml), ir nugarinamas tirpiklis. Liekana maišoma su H₂O (100 ml), po to su 4 % NaOH (800 ml) 30 min. Vandeningas tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 800 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami 5 % NaOH (800 ml) ir džiovinami Na₂SO₄. Nugarinus tirpiklį, gaunama alyva (85 g), kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 5 % MeOH EtOAc), ir gaunama 70 g drėgnos kietos medžiagos. Į šios kietos tirpalą EtOAc (600 ml) pridedama HCl (1,0 M eteryje, 400 ml, 0,4 mol). Gauta suspensija maišoma 20 min. ir nugarinama. Liekana plaunama EtOAc (2 x 500 ml) ir eteriu (2 x 100 ml), ir išdžiovinus giliame vakuume gaunamas junginys B (63 g, 83 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 490.

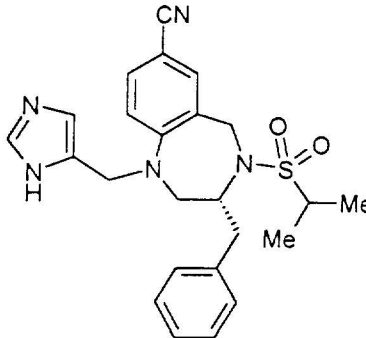
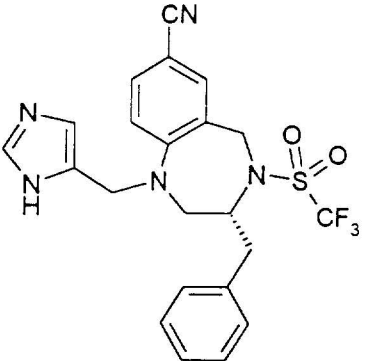
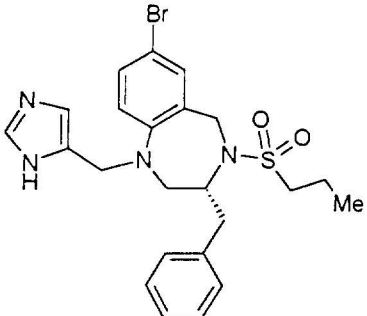
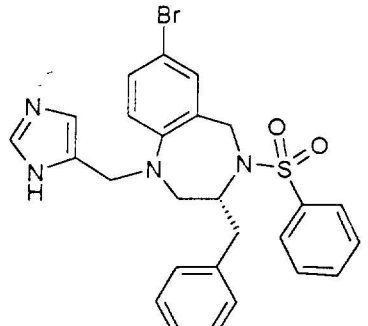
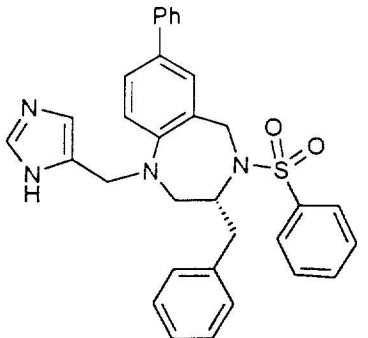
¹H-BMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,90 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,3-5,1 (m, 4H), 6,40 (d, 7 Hz, 1H), 7,0-7,6 (m, 11H), 8,90 (s, 1H).

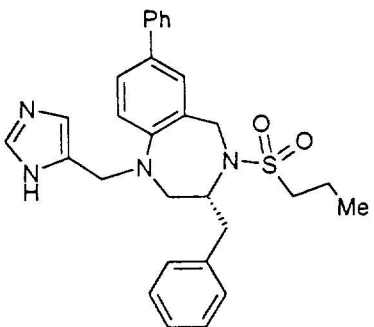
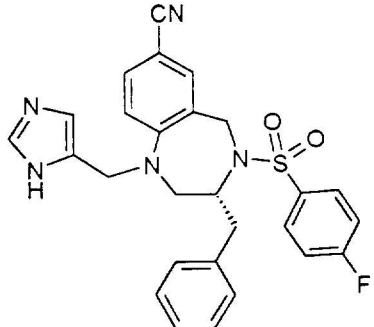
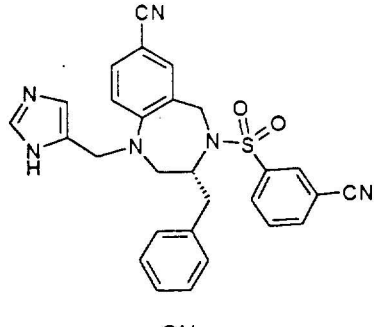
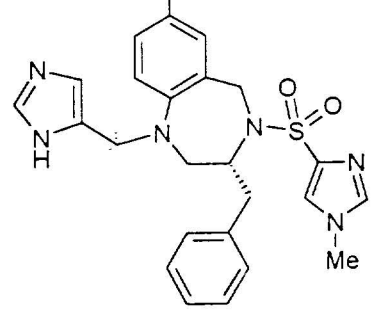
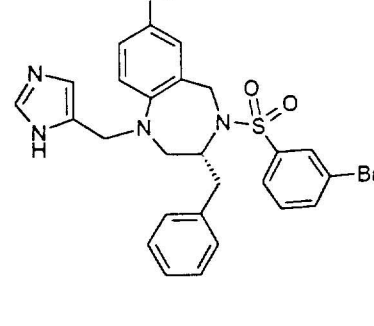
285-295 pavyzdžiai

285-295 pavyzdžių junginiai pagaminami iš 248 pavyzdžio junginio C (285, 286, 291, 292, 293, 294, 295 pavyzdžių junginiai), 224 pavyzdžio junginio B (287, 288 pavyzdžių junginiai) arba 232 pavyzdžio junginio B (289, 290 pavyzdžių junginiai) ir atitinkamo sulfonilchlorido pagal 284 pavyzdyje aprašytą metodiką.

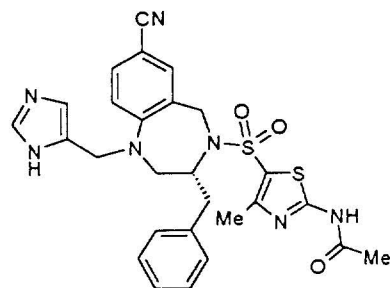
Pavyzdys

Masių
spektras

285	(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metiletil)sulfonyl]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-214665		m/z 450 (M+H)
286	(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(trifluormetil)sulfonyl]-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-214666		m/z 476 (M+H)
287	(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-215354		m/z 501 (M+H)
288	(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-215355		m/z 539 (M+H)
289	(R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-215356		m/z 535 (M+H)

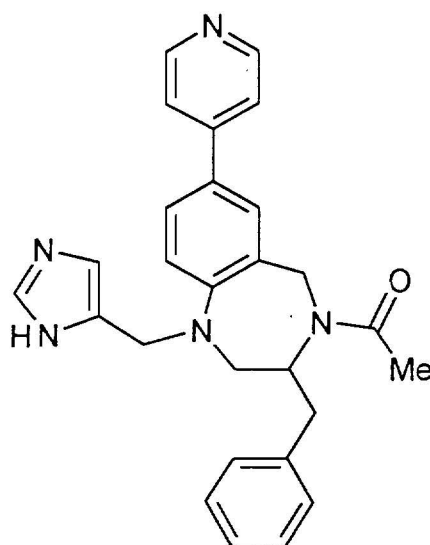
290	(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-215357		m/z 501 (M+H)
291	(R)-7-Ciano-4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-218319		m/z 502 (M+H)
292	(R)-7-Ciano-4-[(3-cianofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-218320		m/z 509 (M+H)
293	(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrocloridas) BMS-218322		m/z 488 (M+H)
294	(R)-4-[(3-Bromfenil)sulfonil]-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrocloridas) BMS-218735		m/z 563 (M+H)

295 (R)-N-[5-[[7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]sulfonil]-4-metil-2-tiazolil]acetamidas (dihidrochloridas)
BMS-218736



m/z
562
(M+H)

296 pavyzdys



4-Acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-trifluoracetil-3-(fenilmetil)-7-brom-1H-1,4-benzodiazepinas

I 75 pavyzdžio junginio B (0,32 mmol, 100 mg) ir NEt_3 (220 μl , 1,58 mmol) tirpalą 5 ml CH_2Cl_2 0 °C temperatūroje pridedama acetilchlorido (35 μl , 0,47 mmol). Po 5 min. pridedama trifluoracto rūgšties anhidrido (0,63 mmol, 90 μl), reakcijos mišinys maišomas dar 10 min., koncentruojamas, ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (50 % EtOAc/heksanuose), gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (140 mg, 98 % dviems stadijoms). MS (M+H) 455.

B. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-trifluoracetil-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio A (0,27 mmol, 124 mg), 4-tributilstanilpiridino (0,54 mmol, 200 mg) ir 15 mol% Pd(PPh₃)₄ (47 mg) mišinys 3 ml tolueno degazuojamas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje. Po 16 val. reakcijos mišinys koncentruojamas ir gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (10 % EtOAc/heksanuose); išskiriamas geltonos alyvos pavidalo junginys B (60 mg, 49 %). MS (M+H) 454.

C. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas

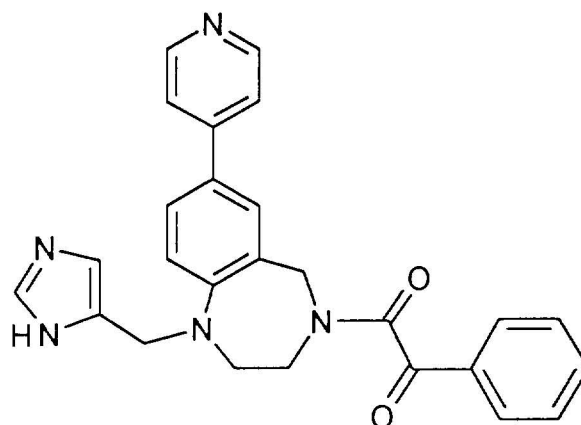
I junginio B (60 mg, 0,13 mmol) tirpalą 3 ml MeOH pridedama NaOH (5 lašai 2N NaOH vandeninio tirpalo), mišinys palaikomas kambario temperatūroje 30 min., koncentruojamas ir paskirstomas tarp 2N NaOH (5 ml) ir 10 % izopropanolio-CH₂Cl₂ (5 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 kartus 10 % izopropanoliu-CH₂Cl₂, sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, ir sukonzentravus gaunamas junginys C.

D. 4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

I junginio D ir 2 ml 1:1 AcOH:ClCH₂CH₂Cl mišinį pridedama 4-formilimidazolo (0,39 mmol, 38 ml) ir NaBH(OAc)₃ (0,39 mmol, 83 mg). Mišinys pašildomas 50 °C temperatūroje 4 val., koncentruojamas ir paskirstomas tarp 2N NaOH ir 10 % izopropanolio-CH₂Cl₂ (5 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 kartus 10 % izopropanoliu-CH₂Cl₂, sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, koncentruojama ir gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). TFA druska paverčiama HCl druska panaudojant 1N HCl, ir gaunamas 296 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (32 mg, 49 % skaičiuojant pagal junginį B).

MS (M+H) 438.

297 pavyzdys

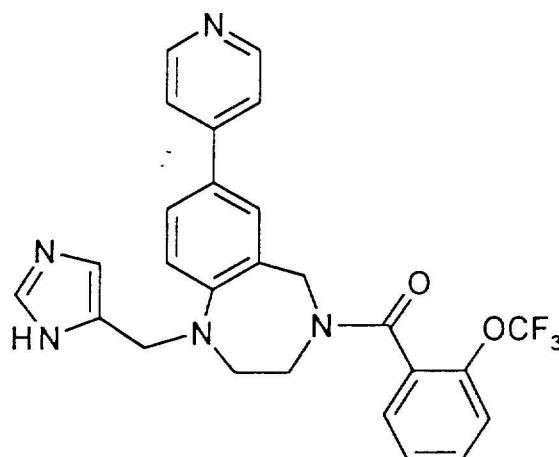


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-fenil-1,2-dioksoetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

297 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 7-brom-1,4-benzodiazepino (žr. 11 pavyzdį) ir benzoilskruzdžių rūgšties pagal reakcijų seka, naudojamą šiems junginiams gauti: 252 pavyzdžio junginiui, 10:1 metileno chlorido ir DMF mišinyje, ir chromatografijoje naudojant 50 % EtOAc/heksanuose; veikiama trifluoracto rūgšties anhidridu ir apdorojama taip, kaip aprašytą 296 pavyzdžio junginio A gavimo metodikoje; 296 pavyzdžio junginiams B, C ir D.

MS (M+H) 438.

298 pavyzdys

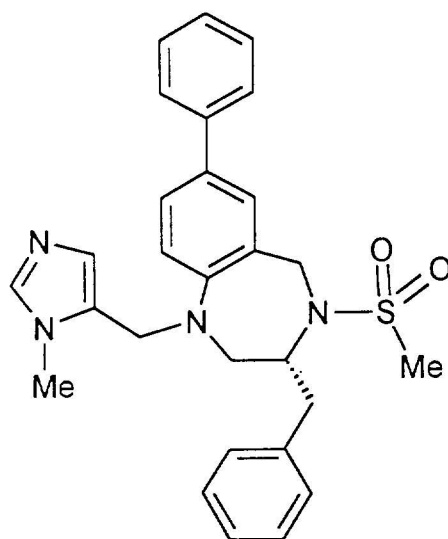


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-(4-piridinil)-4-[2-(trifluormetoksi)benzoiil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

298 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 2-(trifluormetoksi)benzenkarboksirūgšties pagal 297 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS (M+H) 494.

299 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonyl)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-4-(metilsulfonyl)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 226 pavyzdžio junginio D (0,50 g, 1,3 mmol) ir DIEA (0,78 ml, 4,5 mmol) tirpalą metileno chloride (20 ml) -78 °C temperatūroje įlašinama metansulfonilchlorido (0,12 ml, 1,6 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val., reakcija stabdoma 10 % NaHCO₃ (100 ml) ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekan gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (5/2 heksanas/etilacetatas), ir gaunamas junginys A (0,52 g, 100 %), kuris yra geltona kieta medžiaga.

B. 1-[1,1-Dimetiletoksikarbonil]-4-imidazolkarboksaldehidas

Į 4-formilimidazolo (20,0 g, 208 mmol) ir DIEA (36,2 ml, 208 mmol) suspensiją 400 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama di-tret-butildikarbonato (55,4 g, 254 mmol). Mišinys šildomas 40 °C temperatūroje (šildant pasidaro skaidrus tirpalas) ir maišomas 16 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, skaldomas sočiu NaHCO₃ (200 ml) ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 400 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (5-50 % etilacetatas/heksane), ir gaunamas junginys B (35,2 g, 87 %), kuris yra balta kieta medžiaga. MS: (M+NH₄+CH₃CN)⁺ 256.

C. 1-Metil-5-imidazolkarboksaldehidas

Į junginio B (35,1 g, 179 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (740 ml) -78 °C temperatūroje lėtai pridedama metiltriflato (22,3 ml, 197 mmol). Mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val. Gautas baltos nuosėdos dalimis skaldomos sočiu kalio karbonato tirpalu (112 g/100 ml H₂O) kambario temperatūroje. Šis bifazinis tirpalas maišomas kambario temperatūroje 30 min. Atskiriamos fazės, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (4 x 300 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekaną išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (19/1 CHCl₃/MeOH), gaunamas junginys C (17,4 g, 88 %), kuris yra balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 111.

D. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio A (0,23 g, 0,59 mmol) su 3A molekuliniiais tinkleliais tirpalą 1/1 DCE:acto rūgštyje (4 ml) pridedama junginio C (0,065 g, 0,59 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,13 g, 0,59 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Pastaroji procedūra pakartojama dar du kartus.

Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas metileno chloridu (10 ml), nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama 25 % NH_4OH (100 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 10 min. Tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (10-90 % vandeninis MeOH su 0,1 % TFA), tinkamos frakcijos sumaišomos ir koncentruojamos vakuume. Liekana tirpinama ir nugarinama keturis kartus iš CH_3OH (5 ml) ir 1N HCl (3 ml). Ši liekana ištirpinama CH_3CN (3 ml) ir vandenyje (3 ml), ir po liofilizavimo gaunamas 299 pavyzdžio junginys (0,26 g, 80 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 106-114 °C.

MS (M+H)⁺ 487.

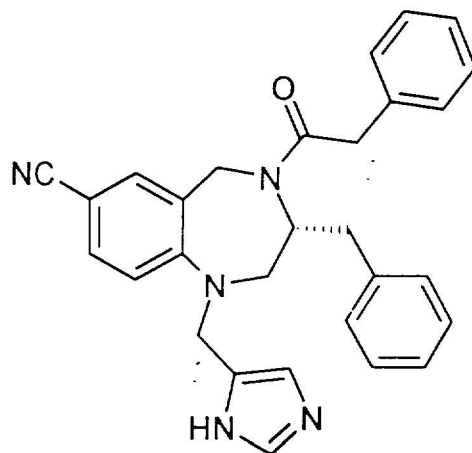
$[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$ (c = 0,35, CH_3OH).

Elementinė analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$

Išskaičiuota: C, 57,88; H, 5,17; N, 9,06; Cl, 4,59; S, 5,18.

Rasta: C, 57,88; H, 5,49; N, 9,14; Cl, 4,64; S, 5,31.

300 pavyzdys



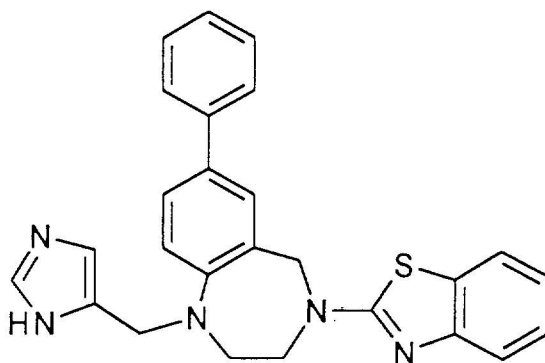
(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilacetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

I virinamą su grįžtamu šaldytuvu (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-4-(fenilacetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagamintą iš 248 pavyzdžio junginio C, panaudojant EDC/HOAt kopuliavimą su fenilacto rūgštimi, 0,100

g, 0,26 mmol) ir 4-formilimidazolo (0,025 g, 0,26 mmol) tirpalą AcOH (0,3 ml) ir dichlorethane (0,5 ml) su 3A molekuliniais tinkleliais pridedama batrio triacetoksiborhidrido (0,055 g, 0,26 mmol). Mišinys maišomas 16 val., po to, kasdien pridedant aldehido ir natrio triacetoksiborhidrido (3 x po 1 ekv.), maišomas 3 dienas. Mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml), NH_4OH (5 ml) ir NaHCO_3 (5 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO_3 , vandeniu ir sočiu NaCl, džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (20-90 % vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir pagaminus jo HCl druską, gaunamas 300 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (4 mg, 3 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 462^+$.

301 pavyzdys



4-(2-Benzotiazolil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 4-(2-Benzotiazolil)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas

I 12 pavyzdžio junginio B (0,34 mmol, 100 mg) ir trietilamino (1,36 mmol, 190 μl) tirpalą DMF (1,0 ml) pridedama chlorbenzotiazolo (0,41 mmol, 53 μl), ir reakcijos mišinys laikomas 60 °C temperatūroje. Po 1 val. vėl pridedama 2-chlorbenzotiazolo (60 μl). Po 2 val. reakcija stabdoma 2N

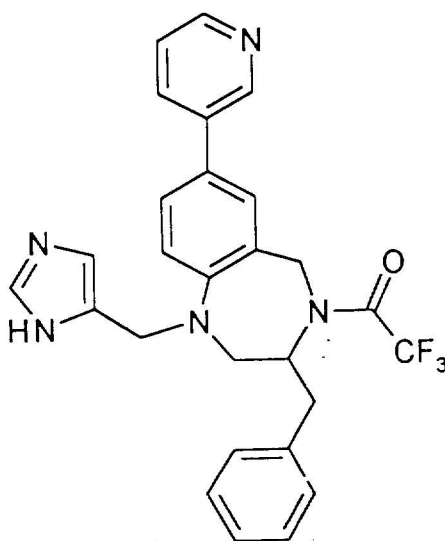
NaOH (10 ml), ekstrahuojama CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), džiovinama Na_2SO_4 , ir sukonzentravus gaunamas junginys A.

B. 4-(2-Benzotiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

I junginio A tirpalą 1:1 $\text{AcOH}/(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ (2 ml) pridedama 4-formilimidazolo (0,68 mmol, 65 mg). Mišinys maišomas 1 val., reakcija stabdoma 5 ml sotaus NaHCO_3 , mišinys praskiedžiamas 2N NaOH (50 ml) ir ekstrahuojamas 10 % IPA/ CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , nugarinama, ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (94 mg, 50 % dviejose stadijose). Po liofilizavimo iš 1N HCl gaunamas 301 pavyzdžio junginys, kuris yra pilka kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 438.

302 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-4-(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenilmetil)-7-brom-1,4-bis(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 75 pavyzdžio junginio B (1,61 mmol, 510 mg) ir trietilamino (9,66 mmol, 1,35 ml) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) kambario temperatūroje pridedama

$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (7,25 mmol, 1,0 ml). Po 30 min. reakcijos mišinys koncentruojamas, ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (770 mg, 94 %).

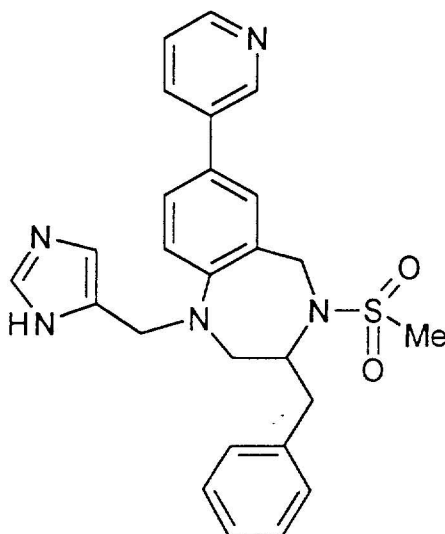
MS $(\text{M}-\text{H})^+$ 507.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-4-(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

302 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A, pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 296 pavyzdžio junginiui B, naudojant 3-tributilstanilpiridiną; 296 pavyzdžio junginiui C; 296 pavyzdžio junginiui D.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 492.

303 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-1,4-bis(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 302 pavyzdyje aprašytą junginio B sintezės metodiką; 100 mg, 0,2 mmol) tirpalą MeOH (4 ml) pridedama kieto

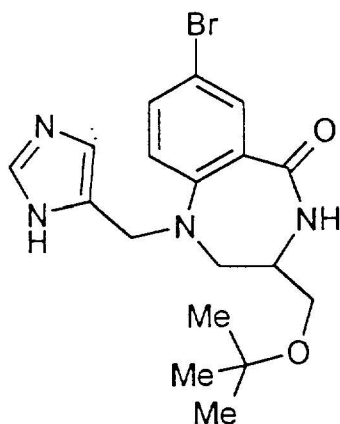
KOH (150 mg). Tirpalas maišomas 50 °C temperatūroje 3 val., koncentruojamas, praskiedžiamas 2N NaOH (15 ml) ir išekstrahavus 10 % IPA/CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) gaunama 60 mg junginio A.

B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonyl)-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

I junginio A (0,086 mmol, 27 mg) ir DIEA (0,86 mmol, 150 µl) mišinį CH₂Cl₂ (1,0 ml) pridedama metansulfonilchlorido (0,39 mmol, 30 µl). Mišinys maišomas 1 val., koncentruojamas, praskiedžiamas 2N NaOH (10 ml) ir ekstrahuojamas 10 % IPA/CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Tirpalas džiovinamas Na₂SO₄ ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama 1:1 AcOH:(CH₂Cl)₂ (2 ml). Pridedama 4-formilimidazolo (0,69 mmol, 66,3 mg) ir NaBH(OAc)₃ (0,69 mmol, 146 mg), mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 16 val., koncentruojamas, praskiedžiamas 2N NaOH (20 ml)/sočiu NH₄OH (5 ml) ir ekstrahuojamas 10 % IPA/CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai koncentruojami, ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Reikiamos frakcijos sumaišomos, nugarinamos, ir TFA druska paverčiama HCl druska, panaudojant 1N HCl. Gaunamas 303 pavyzdžio junginys (5 mg, išeiga per 3 stadijas: 9 %).

MS (M+H)⁺ 474.

304 pavyzdys



7-Brom-3-[(1,1-dimietiletoksi)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5H-1,4-benzodiazepin-5-onas

A. 2-[(2-(Fluorenilmetoksikarbonilamino)-3-(1,1-dimetiletoksi)propil)amino]-5-brombenzenkarboksirūgštis

D,L-Fmoc-(O-tBu)-serinalio (pagaminto redukuojant D,L-Fmoc-Ser(tBu)-N(Me)OMe LAH; 18 g, 49 mmol), bromantranilo rūgštis (19 g, 88 mmol) ir ledinės acto rūgštis (2 ml) tirpalas sausame metanolyje (5 ml) ir THF (40 ml) pamaišomas 10 min., o po to per 1 val. pridedama NaBH_3CN (5,5 g, 88 mmol). Maišoma dar 1 val. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruojamas, plaunamas vandeniu, ir išdžiovinus giliame vakuume gaunama 25 g (89,4 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga. $(\text{M}+\text{H})^+$ 569.

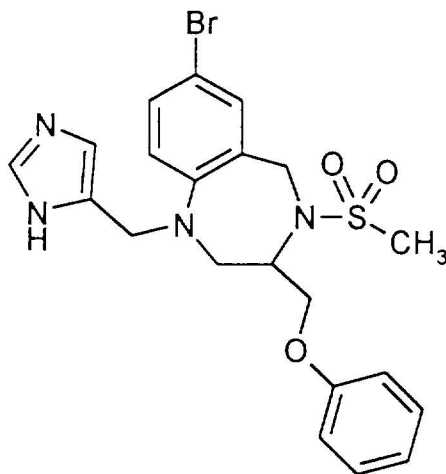
B. 7-Brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1,4-benzodiazepin-5-onas

Į junginio A (17 g, 29 mmol) tirpalą THF (150 ml) pridedama dietilamino (30 ml, 290 mmol). Tirpalas maišomas 2 val. ir koncentruojamas. Gauta liekana ištirpinama etilo eteri (100 ml) ir 1N vandeniniame vandenilio chloride (400 ml). Susidariusios sunkios baltos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos heksanais/etilo eteriu ir džiovinamos giliame vakuume. Dalis gautos baltos kietos medžiagos (8,2 g, 24 mmol) su EDC (4,5 g, 24 mmol), HOBt (3,2 g, 24 mmol) ir DIEA (12,4 ml, 71 mmol) DMF (80 ml) maišoma 16 val., ir mišinys supilamas į 10 % vandeninio LiCl tirpalo (200 ml) ir etilacetato (90 ml) mišinį. Atskiriami sluoksniai. Organinis sluoksnis plaunamas 4 x 40 ml 10 % vandeninio LiCl, 4 x 1N vandenini vandenilio chloridu, 2 x 50 ml sotaus NaCl ir 1 x 50 ml vandens. Tirpalas išdžiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunama 7,2 g (83 % per abi stadijas) junginio B, kuris yra balta kieta medžiaga. $(\text{M}+\text{H})^+$ 329.

C. 7-Brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5H-1,4-benzodiazepin-5-onas

304 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 40 % išeiga pagaminamas iš junginio B pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. $(M+H)^+$ 409.

305 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenoksimetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. 7-Brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepinas

304 pavyzdžio junginys B (0,5 g, 1,5 mmol) sumaišomas su 10 ml THF ir 1M LAH THF (4 ml, 4 mmol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Pridedama dietilo eterio (40 ml) ir 1N NaOH (40 ml), o po to sotaus NaCl, ir atskiriami sluoksniai. Organinis sluoksnis plaunamas 1N vandeniniu NaOH, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunama 413 mg (88 %) junginio A, kuris yra stiklo pavidalo kieta medžiaga. MS $(M+H)^+$ 314.

B. 7-Brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-4-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepinas

Junginys B (balta kieta medžiaga) 71 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką. MS $(M+H-t\text{Bu})^+$ 337.

C. 7-Brom-3-(hidroksimetil)-4-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1,4-benzodiazepinas

Junginio B (1,1 g, 2,8 mmol) tirpalas THF (8 ml) ir metileno chloride (8 ml) maišomas 3 val. ir koncentruojamas. Liekaną ištrynus su etilo eteriu ir išdžiovinus vakuume, gaunama 700 mg (74 %) junginio C, kuris yra balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 337.

D. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenoksimetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

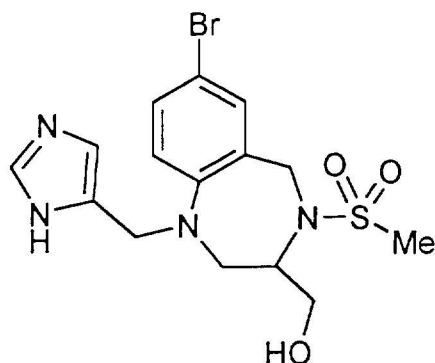
Į junginio C (50 mg, 0,15 mmol) tirpalą metileno chloride (10 ml) pridedama 2,6-di-tret-butil-4-metilpiridino (62 mg, 0,30 mmol). Tirpalas N₂ atmosferoje atšaldomas iki -40 °C. Pridedama triflo rūgšties anhidrido (0,85 ml, 0,30 mmol), ir tirpalas maišomas N₂ atmosferoje -40 °C temperatūroje 1 val. Atskiroje kolboje į natrio hidrido (44 mg, 1,1 mmol, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, prieš naudojant perplauta heksanais) tirpalą THF (2,5 ml) pridedama fenolio (100 mg, 1,1 mmol). Šis tirpalas pamaišomas 20 min kambario temperatūroje N₂ atmosferoje ir greitai supilamas į į triflato tirpalą. Pamaišius 20 min., tirpalas praskiedžiamas metileno chloridu (40 ml) ir plaunamas sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunama kieta medžiaga. Ši medžiaga chromatografuojama per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 1:1 etilacetatu:heksanais, ir gaunama 30 mg (49 %) junginio D, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 411.

E. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenoksimetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

305 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 27 % išeiga pagaminamas iš junginio D pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M+H)⁺ 491.

306 pavyzdys

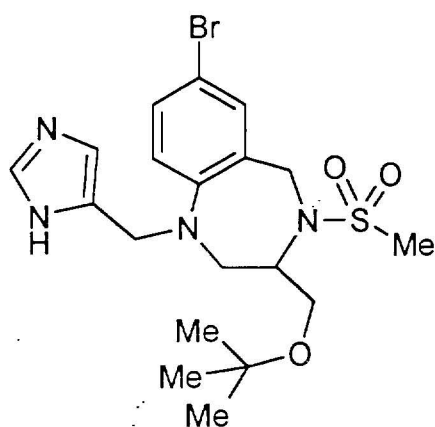


7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(hidroksimetil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

306 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) 12 % išeiga pagaminamas iš 305 pavyzdžio junginio C pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M+H)⁺ 417.

307 pavyzdys

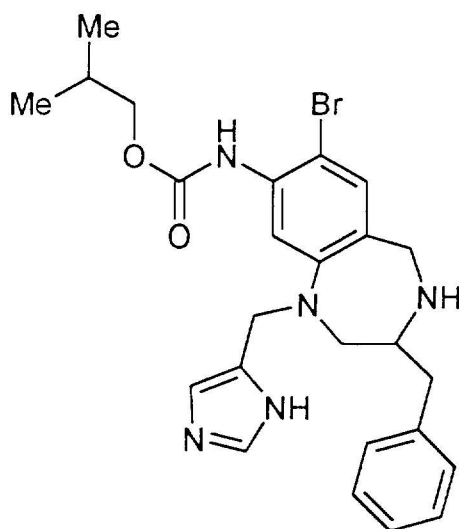


7-Brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

307 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) 23 % išeiga pagaminamas iš 305 pavyzdžio junginio B pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M+H)⁺ 472.

308 pavyzdys



**[7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]carbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris
(trihidrochloridas)**

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-8-amino-1H-1,4-benzodiazepinas

2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenilmetil)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepino (aprašytas 98 pavyzdžio junginys B, 1,0 g, 3,5 mmol) ir Boc anhidrido (0,77 g, 3,5 mmol) tirpalas THF (15 ml) maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje. Po 16 val. mišinys sukonzentruojamas. Liekana trinama su heksanu ir CHCl_3 , ir gaunama gelsvai žalsvai pilka kieta medžiaga. Sukonzentravus filtratą, ir liekaną ištrynus su heksanu ir CHCl_3 , dar gaunama gelsvai žalsvai pilkos kietos medžiagos. Šios kietos medžiagos sumaišomos ir gryninamos sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (20 % po to 30 % EtOAc heksane); gaunamas junginys A (0,542 g, 40 %). MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 345.

B. [2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]carbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris

I junginio A (115 mg, 0,3 mol) tirpalą dichlormetane (2 ml) argono atmosferoje sulašinama DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) ir izobutilchlorformiato. Po 20 min. pipilama vandens (2 ml) ir sotaus NaHCO_3 , ir mišinys ekstrahuojamas chloroformu (15 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume gaunama kieta medžiaga, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 20 % EtOAc heksanuose, ir gaunamas junginys B (125 mg, 92 %), kuris yra kieta medžiaga. MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 454^+$.

C. [7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris

I junginio B (100 mg, 0,22 mmol) tirpalą chloroforme (2 ml) per 5 min. sulašinamas tetrabutilamonio tribromido (106 mg, 0,22 mmol) tirpalas chloroforme (1 ml). Po 10 min. mišinys plaunamas natrio rūgščiojo sulfato tirpalu (5 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Išgryninus kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 20 % EtOAc heksanuose, gaunamas junginys C (110 mg, 94 %), kuris yra kieta medžiaga. MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 532^+$.

D. [7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris

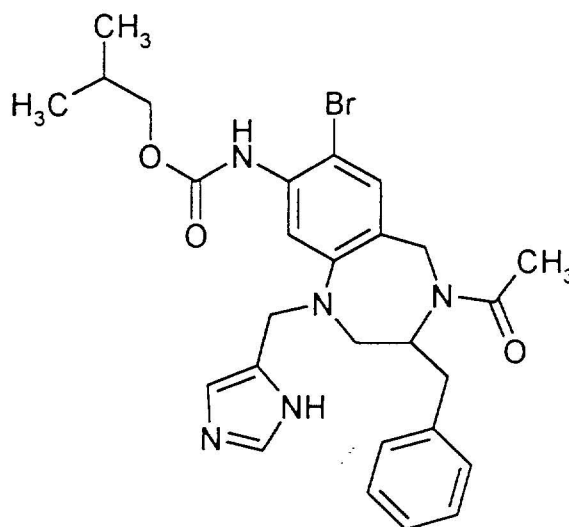
I junginio C (100 mg, 0,19 mmol) ir 4-formilimidazolo (36 mg, 0,3 mmol) tirpalą dichlormetano (2 ml) ir acto rūgšties (0,6 ml) mišinyje pridedama 3A molekulinę tinklę, ir mišinys maišomas 15 min. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (105 mg, 0,5 mmol), ir mišinys maišomas per naktį (18 val.). Pridedama kita aldehido ir borhidridinio reagento porcija (atitinkamai 36 mg ir 105 mg). Po 4 val. mišinys nufiltruojamas per celitą ir plaunama chloroformu. Filtratas sukonzentruojamas ir veikiamas chloroformu ir NH_4OH (po 10 ml). Intensyviai pamaišius 30 min., organinis sluoksnis

atskiriamas, džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume gaunamas junginys D (110 mg, 86 %). MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 612^+$.

E. [7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris (trihidrochloridas)

Į junginio D (105 mg, 0,17 mmol) tirpalą chloroforme (1 ml) pridedama HCl dioksane (3 ml, 4M tirpalas). Po 4 val. mišinys koncentruojamas. Pridedama chloroformo (5 ml), ir sukonzentravus mišinį vakuume, gaunamas 308 pavyzdžio junginys, kuris yra nelabai balti milteliai (110 mg, 100 %). MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 512$.

309 pavyzdys



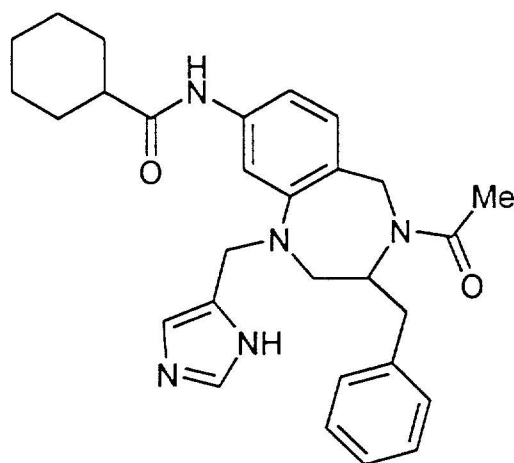
[4-Acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris

Į 308 pavyzdžio (18 mg, 0,03 mmol) tirpalą DMF (0,2 ml) pridedama piridino (0,3 ml), acto rūgšties anhidrido (0,2 ml) ir DMAP (10 mg), ir mišinys maišomas 20 val. Pridedama acto rūgšties anhidrido (0,1 ml), ir mišinys maišomas 4 val. Šis mišinys paskirstomas tarp chloroformo ir vandens (po 10 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas sočiu CuSO_4 (2 x 10 ml),

džiovinamas (K_2CO_3) ir koncentruojamas. Išgryninus RP HPLC metodu, chromatografuojant per C-18 kolonėlę, eliuuojamą 40-90 % vandeniniu metanoliu, turinčiu 0,1 % TFA, gaunama kieta medžiaga, kuri veikiama 1N vandeniniu HCl (2 x 10 ml), o po to koncentruojama. Kieta medžiaga ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas 309 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (13 mg, 70 %).

MS $(M+H)^+ = 554$.

310 pavyzdys

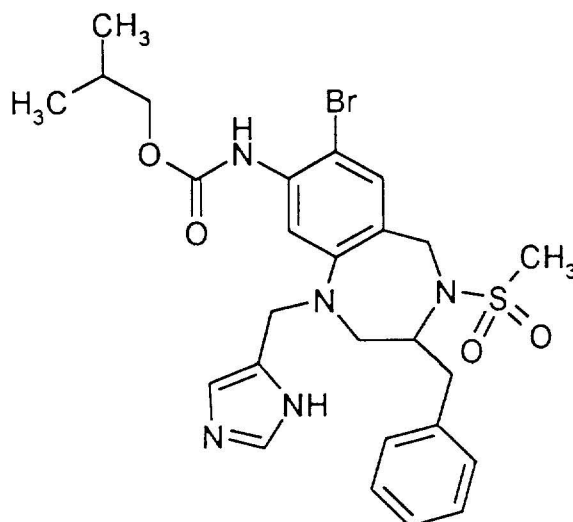


N-[4-Acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamidas (dihidrochloridas)

310 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 50 % išeiga pagaminamas iš 246 pavyzdžio junginio C pagal 309 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS $(M+H)^+ = 486$.

311 pavyzdys

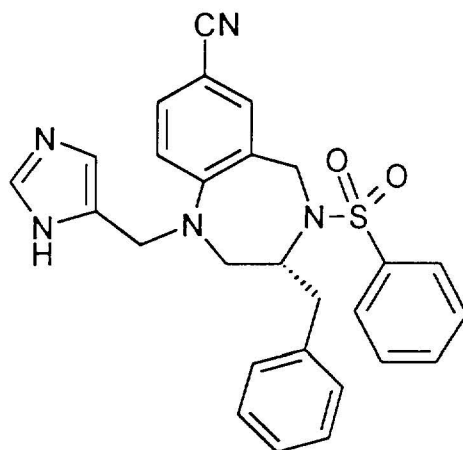


[7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris

I 308 pavyzdžio junginio (31 mg, 0,05 mmol) tirpalą DMF (0,2 ml) kambario temperatūroje pridedama TEA (0,2 ml), dichlormetano (0,2 ml) ir metansulfonilchlorido (0,024 ml, 0,3 mmol), mišinys maišomas 18 val. ir paskirstomas tarp chloroformo ir sotaus NaHCO_3 (po 10 ml.). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (K_2CO_3) ir koncentruojamas. Išgryninus RP HPLC metodu, chromatografuojant per C-18 kolonėlę, eliuuojamą 40-90 % vandeniniu metanolium, turinčiu 0,1 % TFA, gaunama kieta medžiaga, kuri veikiama 1N vandeniniu HCl (2 x 10 ml), o po to koncentruojama. Kieta medžiaga ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas 311 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (13 mg, 70 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 590$.

312 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (monohidrochloridas)

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas

Į maišomą atšaldytą (0°, ledo vonia) 248 pavyzdžio junginio C (45 g, 171,54 mmol) tirpalą, turintį DIEA (50 ml, 287 mmol), bevandeniame CH₂Cl₂ (1 l) argono atmosferoje sulašinamas benzensulfonilchlorido (30 ml, 235 ml) tirpalas bevandeniame CH₂Cl₂ (50 ml). Pabaigus lašinti, mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 4 val. Tirpalas praskiedžiamas CH₂Cl₂ (500 ml), plaunamas vandeniu (2 x 250 ml), 10 % KHSO₄ (750 ml), sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl, džiovinamas ir nugarinamas. Liekana perkristalinama iš EtOAc-heksano, ir gaunama 65 g (94 %) junginio A, kuris yra kieta medžiaga. MS (M-H)⁺ 402.

¹³C-BMR (CDCl₃) 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 m.d.

B. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (monohidrochloridas)

Į maišomą junginio A (64,3 g, 159 mmol) ir 4-formilimidazolo (15,3 g, 159 mmol) HOAc (ledinė, 150 ml) ir 1,2-dichloreetano (720 ml) mišinyje argono atmosferoje pridedama natrio triacetoksiborhidrido (33,8 g, 159 mmol). Mišinys šildomas 60 °C temperatūroje 6 val. Vėl pridedama 4-

formilimidazolo (15,3 g) ir natrio triacetoksiborhidrido (33,8 g). Taip pridedama tris kartus, kol HPLC rodo, kad nesureagavusio junginio A liko 7 %. Gautas tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros. Lėtai įpilama MeOH (250 ml), mišinys pamaišomas 30 min. ir nugarinamas. Liekana acetotropiškai distiliuojama su toluenu (2 x 500 ml). Dervos pavidalo liekana praskiedžiama sočiu NaHCO_3 tirpalu ir maišoma. Dedamas kietas NaHCO_3 , kol nustoja putoti. Suspensija ekstrahuojama EtOAc (3 x 1 l). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami sočiu NaHCO_3 tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 , ir nugarinus gaunama putų pavidalo liekana. Ši liekana chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę (E. Merck 230-400 mešų, 1,6 kg), eliuuojant EtOAc-MeOH (95:5), ir gaunama 312 pavyzdžio junginio laisva bazė. Ši bazė tirpinama EtOAc (1,0 l), veikiama 1,0 N HCl tirpalu Et_2O (250 ml), mišinys pamaišomas 30 min. ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga plaunama EtOAc (500 ml) ir Et_2O (500 ml), ir išdžiovinus giliame vakuume 50° temperatūroje per naktį, gaunama 58 g (70 %) 312 pavyzdžio junginio, kuris yra kieta medžiaga.

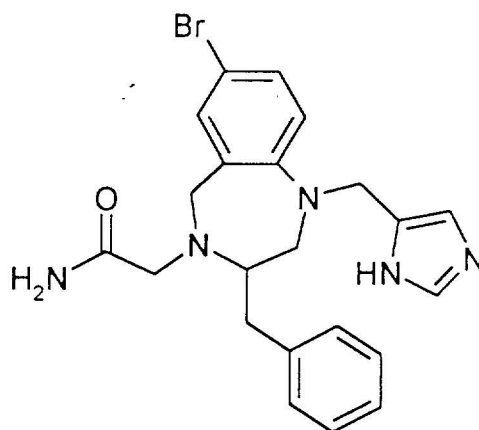
MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 484$.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O} \cdot 1 \text{ HCl} \cdot 0,05 \text{ EtOAc} \cdot 0,03$ eterio

Išskaičiuota: C, 60,85; H, 5,25; N, 12,99; Cl, 6,57; S, 5,94.

Rasta: C, 60,85; H, 5,19; N, 13,05; Cl, 6,60; S, 5,95.

313 pavyzdys



7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamidas

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

75 pavyzdžio junginio B (250 mg, 0,74 mmol), DIEA (0,067 ml, 0,74 mmol) ir 2-chloracetamido (69 mg, 0,74 mmol) mišinys THF (10 ml) maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 8 val. Mišinys paskirstomas tarp sotos NaCl tirpalo (50 ml) ir etilacetato (50 ml), vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys A, kuris yra skaidri alyva (260 mg, 94 %).

B. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamidas

313 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 38 % išeiga gaunamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, maišant 18 val. ir gryninant preparatinės HPLC metodu.

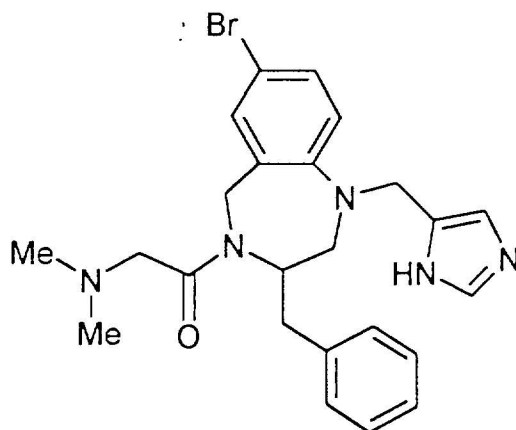
MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 454$.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OBr} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,5 \text{ TFA}$

Išskaičiuota: C, 45,81; H, 3,95; N, 10,35; Br, 11,81; F, 16,01.

Rasta: C, 45,43; H, 3,80; N, 9,96; Br, 11,50; F, 15,74.

314 pavyzdys



7-Brom-4-[(dimetilamino)acetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

A. 7-Brom-4-(bromacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A (skaidri alyva) pagaminamas iš 75 pavyzdžio junginio B ir bromacetilbromido pagal 313 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką, gryninimui naudojant sparčiąją chromatografiją (silikagelis, 3:1 heksanai:etilacetatas).

B. 7-Brom-4-[(dimetilamino)acetil]-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio A (126 mg, 0,29 mmol) tirpalą THF (2 ml) pridedama dimetilamino (2 ml, 1M THF). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje užlydytame slėgį išlaikančiame vamzdelyje 7 val., supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Tirpalas džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys B, kuris yra alyva (110 mg, 94 %).

C. 7-Brom-4-[(dimetilamino)acetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

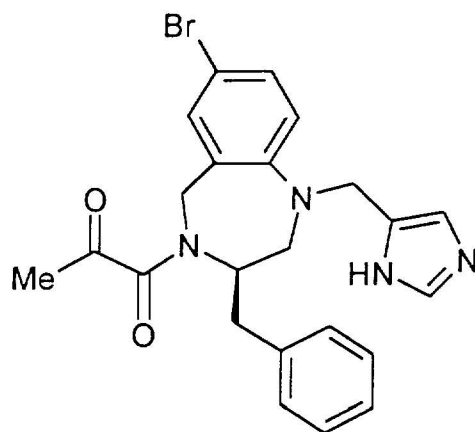
Junginys C (balta kieta medžiaga) 65 % išeiga gaunamas iš junginio B pagal 313 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.

$\text{MS (M+H)}^+ = 483$.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{OBr} \cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O} \cdot 2,1 \text{ TFA}$.

Išskaičiuota: C, 45,56; H, 4,41; N, 9,42; Br, 10,75; F, 16,10.

Rasta: C, 45,75; H, 4,02; N, 9,19; Br, 11,14; F, 16,08.



(R)-7-Brom-4-(1,2-dioksopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

315 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) bendra 25 % išeiga gaunamas iš 224 pavyzdžio junginio B, kopuliuojant piruvo rūgštį DMF, reakcijos tarpininku esant EDC/HOBt, gryninimui naudojant sparčiąją chromatografiją (silikagelis, 4:1 heksanai:etilacetatas), o po to panaudojant 313 pavyzdyje aprašytą junginio B sintezės metodiką.

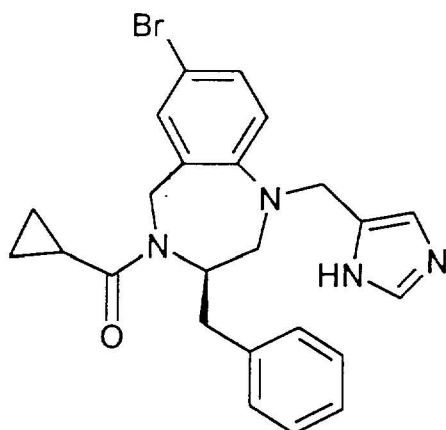
MS (M+H)⁺ = 468.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₃H₂₃N₄O₂Br· 0,8 H₂O· 0,95 TFA.

Išskaičiuota: C, 50,68; H, 4,36; N, 9,49; Br, 13,54; F, 9,18.

Rasta: C, 50,37; H, 4,04; N, 9,23; Br, 14,07; F, 9,55.

316 pavyzdys :



(R)-7-Brom-4-(ciklopropilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

316 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) bendra 6 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio B ir ciklopropankarboksirūgšties, panaudojant dviejų stadijų metodiką, aprašytą 315 pavyzdyje, negryninant tarpinio junginio.

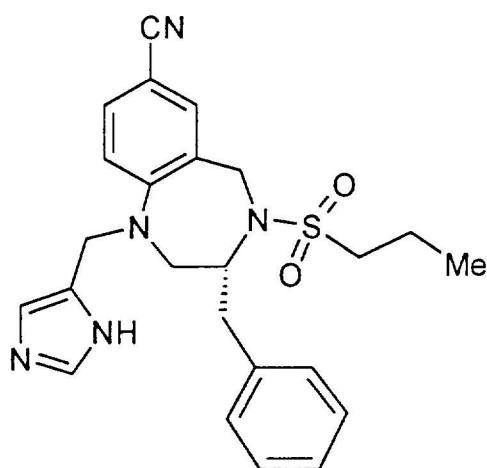
MS $(M+H)^+ = 466$.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{25}N_4OBr \cdot 1,0 H_2O \cdot 0,8 TFA$.

Išskaičiuota: C, 52,59; H, 4,68; N, 9,43; Br, 13,46; F, 9,60.

Rasta: C, 52,62; H, 4,37; N, 9,46; Br, 12,23; F, 9,46.

317 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 248 pavyzdžio junginio C (6,0 g, 23 mmol) ir DIEA (12 ml, 68 mmol) tirpalą metileno chloride (120 ml) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje sulašinamas n-propilsulfonilchloridas (3,4 ml, 34 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val., skaldoma 10 % $NaHCO_3$ (50 ml) ir ekstrahuojama metileno chloridu (3 x 75 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana

gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (2/1 heksanas/etilacetatas), ir gaunamas junginys A (7,1 g, 85 %), kuris yra geltona kieta medžiaga.

MS (M+H)⁺ 370.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₀H₂₃N₃O₂S · 0,19 H₂O.

Išskaičiuota: C, 64,42; H, 6,32; N, 11,27.

Rasta: C, 64,43; H, 6,25; N, 11,09.

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

I junginio A (6,0 g, 16 mmol) su 3A molekuliniais tinkeliais tirpalą 1/1 CH₂Cl₂:acto rūgšties mišinyje (80 ml) pridedama 4-formilimidazolo (3,1 g, 33 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (6,9 g, 33 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Į mišinį vėl pridedama 4-formilimidazolo (3,1 g, 33 mmol, 2,0 ekv.) ir maišoma 70 °C temperatūroje dar 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (6,9 g, 33 mmol, 2,0 ekv.), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Formilimidazolo ir hidrido papildomas pridėjimas pakartojamas aštuonis kartus. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas metileno chloridu (200 ml), nufiltruojamas, ir filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama 25 % NH₄OH (200 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 10 min., ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (2 x 200 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio MeOH su 0,1 % TFA gradientas), atrenkamos reikiamos frakcijos ir sukcentruojamos vakuume. Liekana ištirpinama CH₃OH (20 ml) ir 1N HCl (40 ml) ir koncentruojamos vakuume. Ši procedūra pakartojama 3 kartus. Liekana ištirpinama CH₃CN (20 ml) ir 1N HCl (20 ml) ir po liofilizavimo gaunamas 317 pavyzdžio junginys (6,8 g, 74 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 140-151 °C.

MS (M+H)⁺ 450.

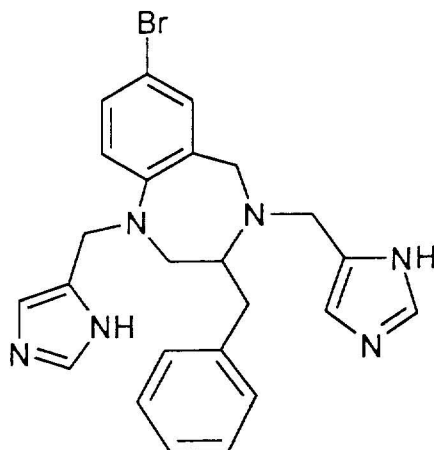
Analizė išskaičiuota pagal C₂₄H₂₇N₅O₂S · 1,1 HCl · 0,59 H₂O.

Išskaičiuota: C, 57,62; H, 5,90; N, 14,00; Cl, 7,79; S, 6,41.

Rasta: C, 57,61; H, 5,70; N, 13,97; Cl, 7,62; S, 6,44.

$[\alpha]_D = +201^\circ$ (c = 1,41, CH₃OH).

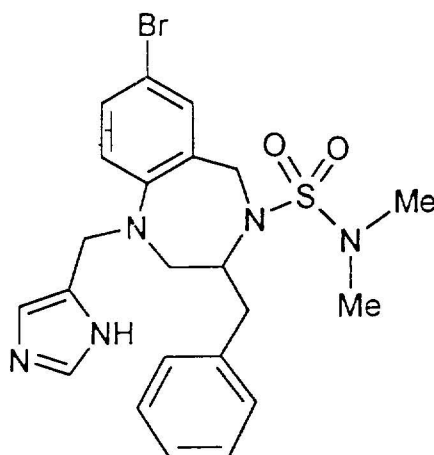
318 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

318 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 55 % išeiga pagaminamas iš 75 pavyzdžio junginio B pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, naudojant 3 ekvivalentus formilimidazolo ir maišant 2 val. MS (M+H)⁺ = 477.

319 pavyzdys



7-Brom-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas (monohidrochloridas)

A. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahidro-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas

Maišomas 75 pavyzdžio junginio B (100 mg, 0,32 mmol), N,N-dimetilsulfamoilchlorido (50 mg, 0,35 mmol) ir DIPEA (61 μ l, 0,35 mmol) tirpalas acetonitrile, esant katalitiniam kiekiui DMAP, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir 1N HCl tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (1:2, heksanai:etilacetatas), ir gaunamas junginys A, kuris yra alyva.

B. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas (monohidrochloridas)

319 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 92 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

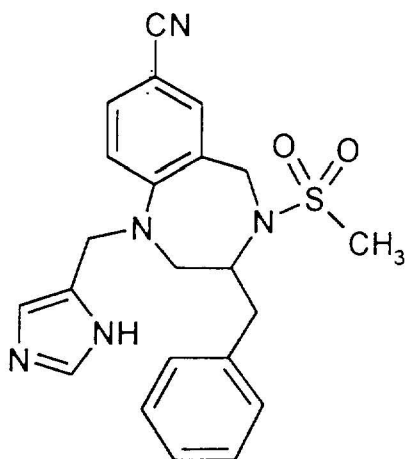
MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 504.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{SBr} \cdot 1,0 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ eterio}$.

Išskaičiuota: C, 49,88; H, 5,58; N, 12,12; Br, 13,82; S, 5,55.

Rasta: C, 49,90; H, 5,42; N, 12,13; Br, 13,22; S, 6,44.

320 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (monohidrochloridas)

320 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 75 pavyzdžio junginio B pagal reakcijų seką, aprašytą šiems junginiams gauti: 224 pavyzdžio junginiui C, 225 pavyzdžio junginiui A ir 225 pavyzdžio junginiui B.

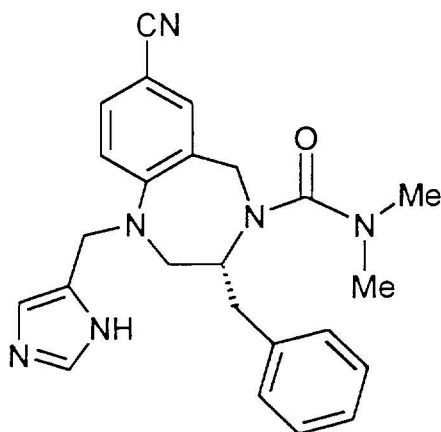
MS (M+H)⁺ 422.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₂H₂₃N₅O₂S · 1,0 HCl · 0,2 CH₃OH.

Išskaičiuota: C, 57,42; H, 5,38; N, 15,08; Cl, 7,63; S, 6,90.

Rasta: C, 57,12; H, 5,58; N, 11,94; Cl, 7,77; S, 4,95.

321 pavyzdys



(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (monohidrochloridas)

321 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 319 pavyzdžio junginiui A, naudojant dimetilkarbamoilchloridą ir maišant 60 °C temperatūroje 2 val. ir chromatografijoje naudojant 1:1 heksanų ir etilacetato mišinį; 225 pavyzdžio junginiui B. Lyd. temp.: 147-150 °C.

MS (M+H)⁺ = 415.

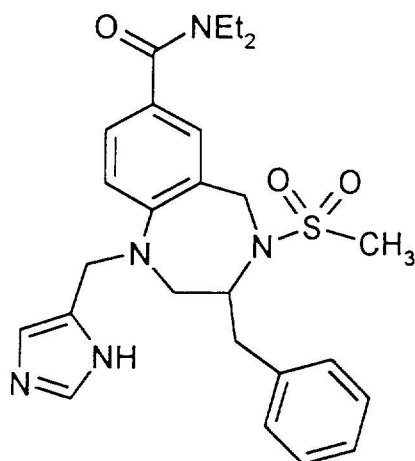
Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{26}N_6O \cdot 0,74 H_2O \cdot 1,0 HCl$.

Išskaičiuota: C, 62,09; H, 6,18; N, 18,10; Cl, 7,61.

Rasta: C, 62,09; H, 6,04; N, 17,86; Cl, 7,91.

$[\alpha]_D^{20}$: +244° (c = 0,24, MeOH).

322 pavyzdys



N,N-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksamidas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksirūgštis

225 pavyzdžio junginio A (200 mg, 0,59 mmol) tirpalas etanolyje, pridėjus 10N NaOH tirpalo (4 ml, 40 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, koncentruojamas ir pilamas vandeninis HCl iki pH 3. Šis mišinys sukcentruojamas. Liekana paskirstoma tarp 1N HCl ir etilacetato. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas $MgSO_4$ ir koncentruojamas. Liekana trinama su metanolio, ir gaunamas junginys A, kuris yra kieta medžiaga (156 mg, 73 %).

B. N,N-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksamidas

I junginio A (50 mg, 0,14 mmol) tirpalą DMF pridedama dietilamino (50 μ l), po to katalitiniai kiekiai HOBT ir DMAP, ir po to EDC (30 mg). Mišinys

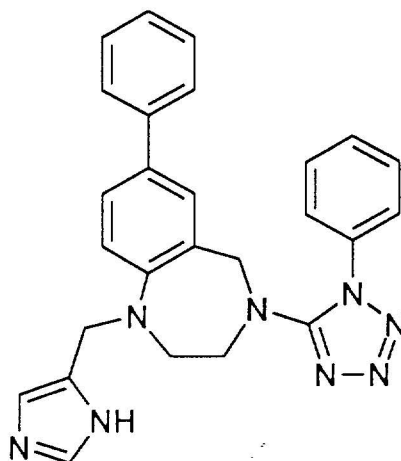
maišomas kambario temperatūroje 2 dienas ir paskirstomas tarp etilacetato ir 1N HCl tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas alyvos pavidalo junginys B.

C. N,N-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksamidas (monohidrochloridas)

Junginys C pagaminamas iš junginio B pagal 225 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 496$.

323 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-7-fenil-4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1H-1,4-benzodiazepinas

12 pavyzdžio junginio B (100 mg, 0,45 mmol) tirpalas DMF (2 ml) veikiamas 5-chlor-1-feniltetrazolu (100 mg, 0,55 mmol), pridėjus kalio karbonato (60 mg). Mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 18 val. ir paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus NH_4Cl tirpalo. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas.

Išgryninus liekaną kolonėlių chromatografijos metodu, gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (75 mg, 45 %). Lyd. temp.: 150-151 °C.

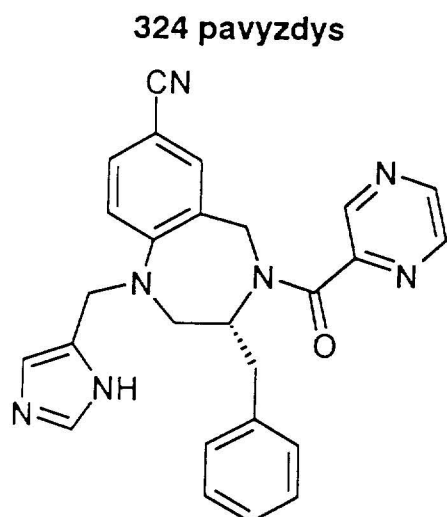
B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginys B (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Lyd. temp.: 158 °C.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{26}H_{24}N_8 \cdot 0,5 CH_3OH \cdot 2,5 HCl$.

Išskaičiuota: C, 57,28; H, 5,17; N, 20,16.

Rasta: C, 57,62; H, 5,12; N, 19,93.



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-pirazinilkarbonil)-4H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

324 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C ir pirazinkarboksirūgšties pagal reakcijų seką, naudojamą tokiems junginiams gauti: 322 pavyzdžio junginiui B, maišant 18 val ir gryninant sparčiosios chromatografijos metodu (3:2, etilacetatas:heksanai); 225 pavyzdžio junginiui B.

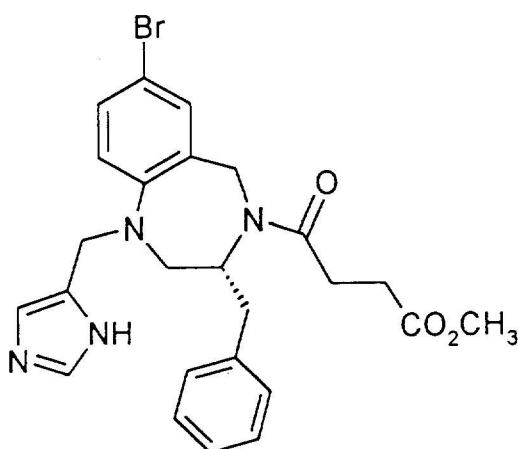
MS $(M+H)^+ = 450$.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{26}H_{23}N_7O \cdot 1,2 H_2O \cdot 1,0 HCl \cdot 1,2$ tolueno.

Išskaičiuota: C, 66,09; H, 5,78; N, 16,35; Cl, 5,91.

Rasta: C, 65,83 ; H, 5,45; N, 16,11; Cl, 5,96.

325 pavyzdys



(R)-4-[7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-il]-4-oksobutano rūgšties metilo esteris (monohidrochloridas)

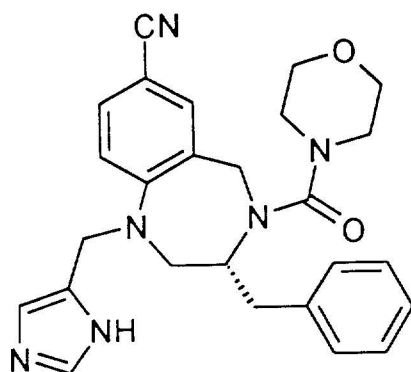
A. (R)-4-[7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-il]-4-oksobutano rūgšties metilo esteris

Maišomas 224 pavyzdžio junginio B (100 mg, 0,31 mmol) tirpalas veikiamas gintaro rūgšties anhidridu (40 mg, 0,40 mmol) etilacetate. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir paskirstomas 1N HCl tirpale. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys A.

B. (R)-4-[7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-il]-4-oksobutano rūgšties metilo esteris (monohidrochloridas)

Junginys B (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal 225 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.
 $\text{MS (M+H)}^+ = 511$.

326 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-morfolinilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

326 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C ir morfolinokarbamoilchlorido pagal 321 pavyzdyje aprašytą metodiką.

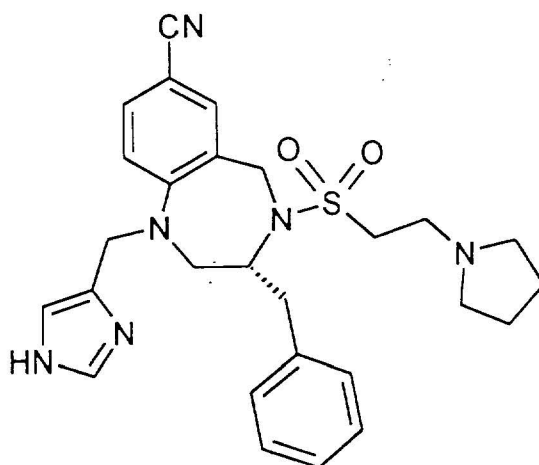
MS (M+H)⁺ = 457.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₆H₂₈N₆O₂ · 0,8 H₂O · 1,2 HCl · 0,2 eterio.

Išskaičiuota: C, 60,79; H, 6,24; N, 15,87; Cl, 8,03.

Rasta: C, 60,85; H, 6,02; N, 15,56; Cl, 8,06.

327 pavyzdys

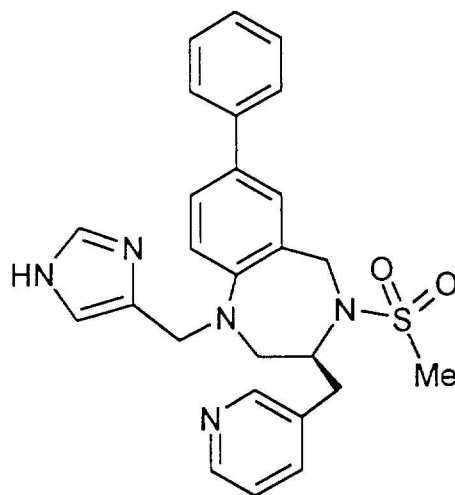


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[[2-(1pirolidinil)etil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

327 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 46 % išeiga pagaminamas iš 250 pavyzdžio junginio A ir pirolidino pagal 250 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.

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

328 pavyzdys

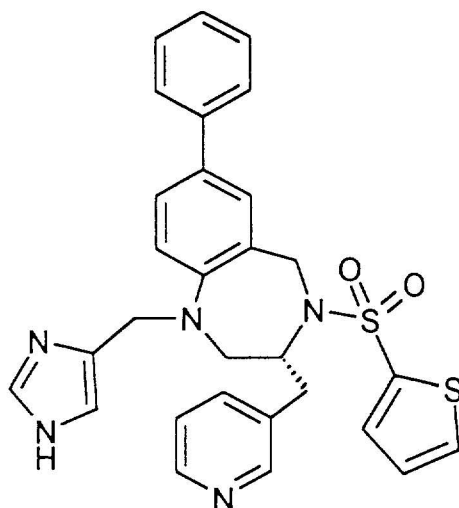


(S)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

328 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš L-(3-piridil)alanino ir 226 pavyzdžio junginio B pagal seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 226 pavyzdžio junginiui C; 226 pavyzdžio junginiui D; 264 pavyzdžio junginiui B; 264 pavyzdžio junginiui C.

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

329 pavyzdys

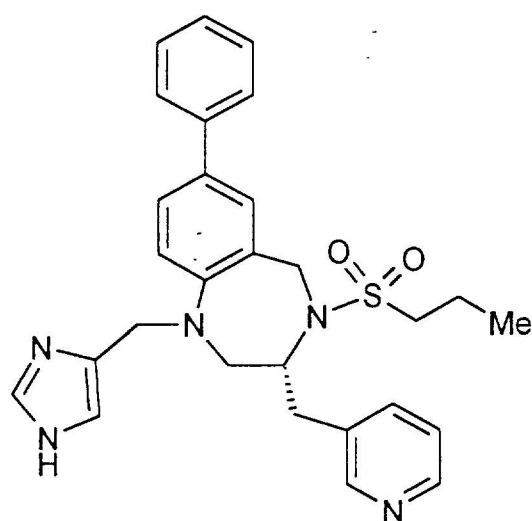


(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

329 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) pagaminamas iš (R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto pagal 273 pavyzdyje aprašytą metodiką) ir 2-tiofensulfonilchlorido pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 224 pavyzdžio junginiui C; 224 pavyzdžio junginiui D.

MS (M+H)⁺ 542.

330 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(propilsulfonil)-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

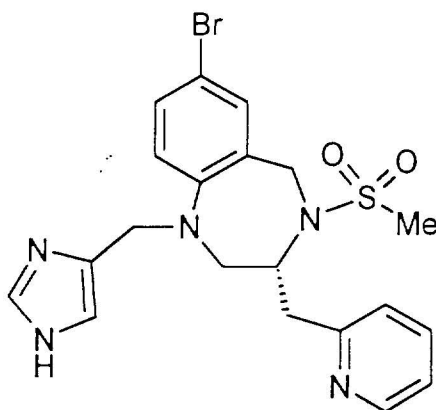
A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-7-fenil-4-(propilsulfonil)-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I maišomą (R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto taip, kaip aprašyta 273 pavyzdyje; 200 mg, 0,63 mmol) ir DIEA (0,33 ml, 1,9 mmol) tirpalą -60 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama propansulfonilchlorido (0,11 ml, 0,94 mmol). Mišinys laikomas 4 °C temperatūroje dvi dienas, skaldomas vandeniniu sočiu NaHCO_3 tirpalu (10 ml) ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Sumaišyti ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4), ir nugarinus sumažintame slėgyje gaunamas junginys A, kuris yra geltona kieta medžiaga. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 422.

B. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(propilsulfonil)-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginys B (geltona kieta medžiaga) 45 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, gryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). HCl druska pagaminama į TFA druskos tirpalą etilacetate pridedant 1N HCl eterį ir nugarinant. MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 502.

331 pavyzdys

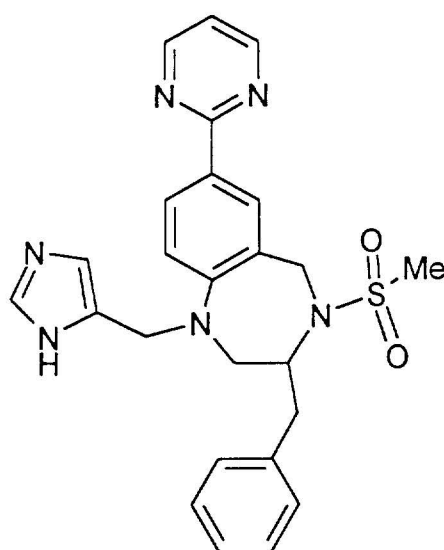


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(2-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

331 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš D-(2-piridil)alanino ir 226 pavyzdžio junginio B pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 226 pavyzdžio junginiui C; 226 pavyzdžio junginiui D, virinant su grįžtamu šaldytuvu 48 val.; 264 pavyzdžio junginiui B, gryninant preparatinės HPLC metodu, naudojant vandeninio metanolio su 0,1 % TFA; 264 pavyzdžio junginiui C.

MS (M+H)⁺ 478.

332 pavyzdys

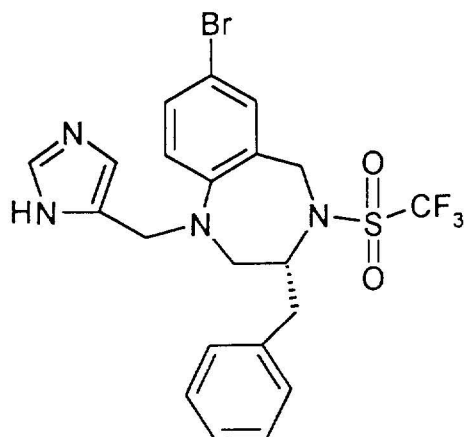


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(2-pirimidinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

332 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 231 pavyzdžio junginio A ir 2-stanilpirimidino pagal 231 pavyzdyje aprašytas junginių B ir C gavimo metodikas.

MS (M+H)⁺ 475.

333 pavyzdys

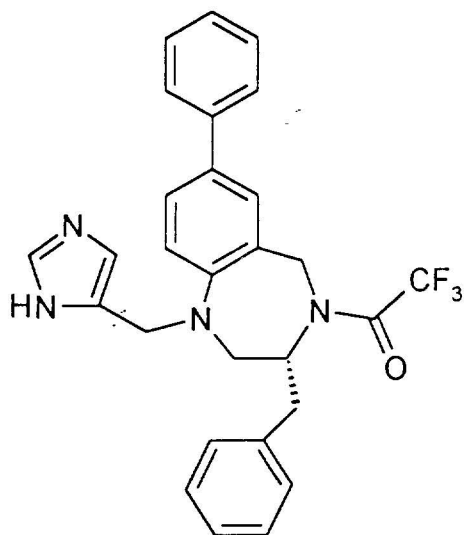


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(trifluormetil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

333 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) 44 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio B pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką (vietoje metansulfonilchlorido naudojant trifluormetansulfonilchloridą) ir 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS (M+H)⁺ 528.

334 pavyzdys

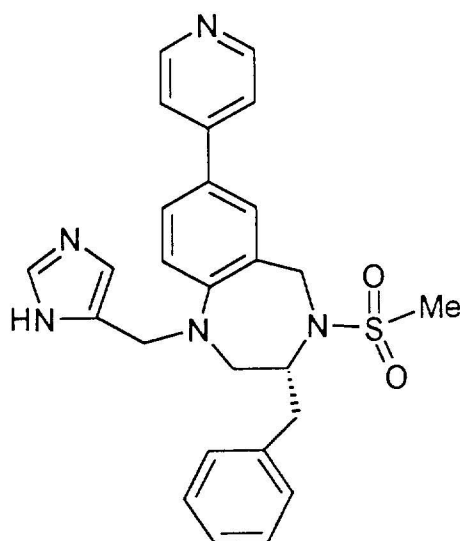


(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-4-(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

334 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 26 % išeiga pagaminamas iš 226 pavyzdžio junginio D veikiant trifluoracto rūgšties anhidridu ir DIEA metileno chloridu, o po to pagal 264 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką, gryninant preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). HCl druska gaunama liofilizuojant du kartus iš 1N HCl.

MS (M+H)⁺ 491.

335 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

224 pavyzdžio junginio A (55,6 mmol, 19,2 g), 4-stanilpiridino (111 mmol, 40,9 g) ir Pd(PPh₃)₄ (8,24 mmol, 9,6 g) mišinys toluene (2000 ml) degazuojamas ir kaitinamas 110 °C temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, praskiedžiamas 1:1 eterio ir heksanų mišiniu ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga plaunama 500 ml 1:1 eterio ir heksanų mišiniu ir gaunama 16,7 g junginio A. Sumaišytas filtratas sukonzentruojamas, ir nufiltravus gaunama 5,8 g junginio A (bendra išeiga 80 %). MS (M+H)⁺ 344.

B. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio A (16,7 g, 32 mmol) suspensija THF (250 ml) veikiama $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0 M THF). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 12 val., ir skaldomas lėtai pridedant 6N HCl (500 ml). THF nugarinamas sumažintame slėgyje, o likęs tirpalas pašarminamas lėtai pilant koncentruotą NaOH. Vandeninė fazė ekstrahuojama 10 % IPA- CH_2Cl_2 (3 x 300 ml), džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentravus išskiriama 9,0 g (90 % išeiga) junginio B. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 316.

C. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio B (28,5 mmol, 9,0 g) tirpalą CH_2Cl_2 (200 ml) pridedama TEA (142,5 mmol, 20 ml) ir metansulfonilchlorido (37,5 mmol, 2,9 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., supilamas į 2N NaOH (500 ml) ir ekstrahuojamas 10 % IPA- CH_2Cl_2 (3 x 250 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , koncentruojami, ir aceotropiškai nudistiliavus su toluenu gaunamas junginys C.

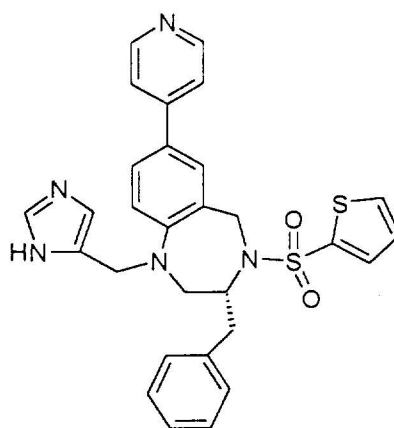
D. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Negrynintas junginys C ištirpinamas 300 ml 1:1 AcOH: CH_2Cl_2 kartu su $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (123 mmol, 26 g) ir 4-formilimidazolu (123 mmol, 11,8 g), ir mišinys šildomas 55 °C temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas, praskiedžiamas 2N NaOH (500 ml) ir ekstrahuojamas 10 % IPA- CH_2Cl_2 (3 x 250 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai nugarinami, o liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). TFA druska paverčiama HCl druska, panaudojant 1N HCl (2 x 150 ml), ir gaunamas junginys D, kuris yra geltona kieta medžiaga (2,9 g, 18 %, skaičiuojant pagal junginį B). MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 491.

336-343 pavyzdžių junginiai pagaminami iš atitinkamo sulfonilchlorido ir 335 pavyzdžio junginio B pagal 335 pavyzdyje aprašytą junginių C ir D sintezės metodiką (336-338 pavyzdžiai) arba iš 248 pavyzdžio junginio C pagal 317 pavyzdyje aprašytą junginio A sintezės metodiką (nuo 0 °C iki kambario temperatūros) ir 335 pavyzdyje aprašytą junginio D sintezės metodiką (339-343 pavyzdžiai).

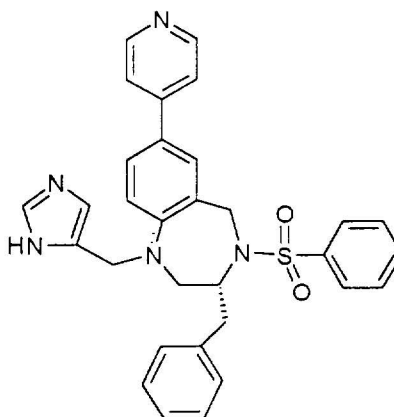
Pvz.

- 336 (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)
BMS-218962



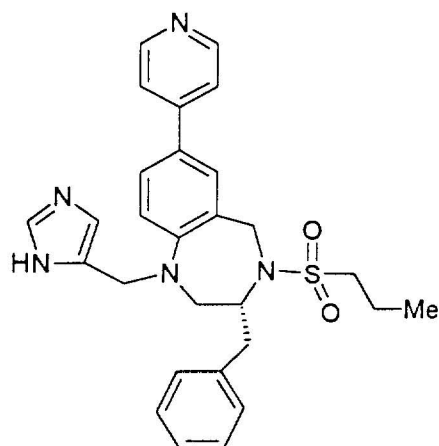
Masių
spektras
m/z
542
(M+H)

- 337 (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)
BMS-218963



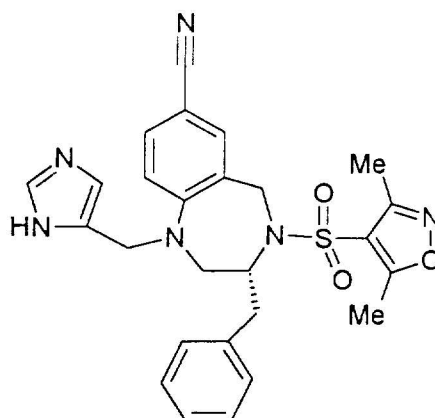
m/z
536
(M+H)

- 338 (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrocloridas)
BMS-219395



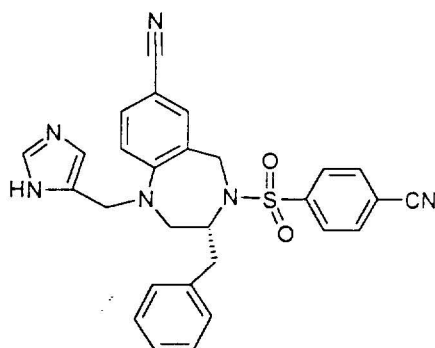
m/z
502
(M+H)

- 339 (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(3,5-dimetilizoksazol-4-il)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrocloridas)
BMS-220904



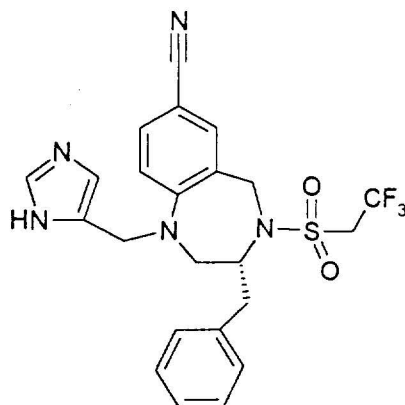
m/z
539
(M+H)

- 340 (R)-7-Ciano-4-[(4-cianofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrocloridas)
BMS-221604



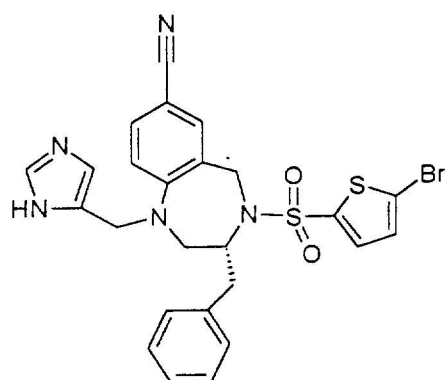
m/z
509
(M+H)

- 341 (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[2,2,2-trifluoretil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrocloridas)
BMS-221764



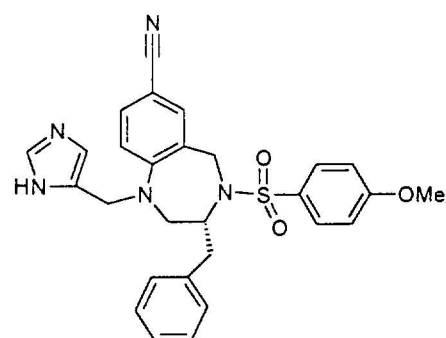
m/z
490
(M+H)

- 342 (R)-[(5-Brom-2-tienil)sulfonil]-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)
BMS-221766



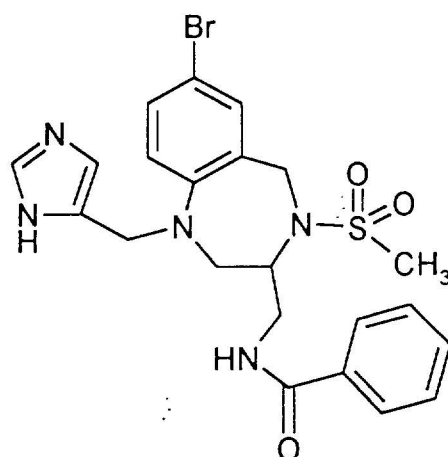
m/z
569
(M+H)

- 343 (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-metoksifenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)
BMS-221970



m/z
514
(M+H)

344 pavyzdys



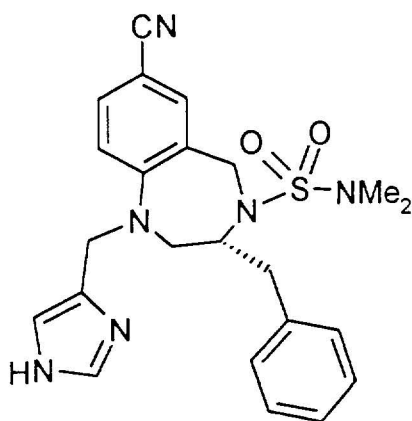
N-[[7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]metil]benzamid (dihidrochloridas)

A. N-[[7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]metil]benzamid

Į 305 pavyzdžio junginio C (50 mg, 0,15 mmol) tirpalą metileno chloride (10 ml) pridedama 2,6-di-*tret*-butil-4-metilpiridino (62 mg, 0,30 mmol). Tirpalas N₂ atmosferoje atšaldomas iki -40 °C. Pridedama triflo rūgšties anhidrido (0,85 ml, 0,30 mmol), ir tirpalas maišomas 1 val. N₂ atmosferoje -40 °C temperatūroje. Per vamzdelį prileidžiama dujinio NH₃, ir 10 min. -40 °C temperatūroje burbuliuokais leidžiamas NH₃. Tirpalas lėtai sušildomas iki kambario temperatūros visą laiką leidžiant NH₃. Įpilama etilo eterio (30 ml) ir sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo (30 ml), ir atskiriami sluoksniai. Organinis sluoksnis plaunamas 1N vandeniniu HCl. Vandeninis sluoksnis pašarminamas 5N vandeniniu NaOH, ir produktas ekstrahuojamas metileno chloridu (30 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄) ir sukonzentruojamas iki 5 ml. Pridedama benzenkarboksirūgšties (26 mg, 0,21 mmol) ir EDC (40 mg, 0,21 mmol), tirpalas maišomas 16 val. ir koncentruojamas. Liekana chromatografuojama (sparčioji chromatografija per silikagelį, 1:5-1:1 etilacetatas:heksanas) ir gaunama 15 mg (16 % dviems stadijoms) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 439.

B. N-[[7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4benzodiazepin-3-il]metil]benzamidaz (dihidrochloridas)

Junginys B (balta kieta medžiaga) 16 % išeiga pagaminamas pagaminamas pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. MS (M+H)⁺ 518.



(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas (hidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas

Į 248 pavyzdžio junginio C (0,2 g, 0,75 mmol) ir DIEA (0,19 ml, 1,13 mmol) tirpalą acetonitrile (3 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama dimetilsulfamoilchlorido (0,12 ml, 0,16 g, 1,13 mmol). Pamašius 16 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys praskiedžiamas chloroformu (20 ml) ir NaHCO₃ (5 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas chloroformu (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO₃ (2 x 5 ml), vandeniu (1 x 10 ml) ir sočiu NaCl (2 x 10 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą 30 % EtOAc heksane, ir gaunamas junginys A, kuris yra geltona alyva (0,14 g, 51 %). MS (M+H)⁺ = 371⁺.

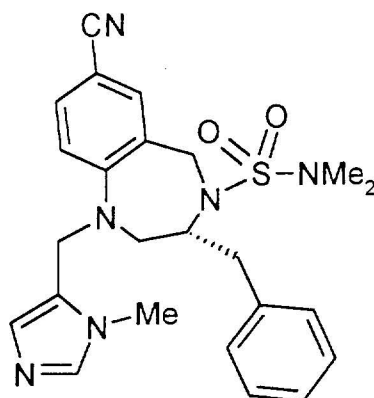
B. (R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas (hidrochloridas)

Junginio A (0,068 g, 0,18 mmol), 4-formilimidazolo (0,017 g, 0,18 mmol) ir AcOH (0,5 ml) tirpalas dichloretane (0,5 ml) ir 3A molekuliai tinkeliai virinami su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,038 g, 0,18 mmol). Kasdien (viso 6 dienas) vėl pridedama aldehido ir

natrio triacetoksiborhidrido (po 1 ekv.). Pamaišius 6 dienas, mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml), NH_4OH (5 ml) ir NaHCO_3 (5 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir koncentruojami. Produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir gaunamas junginys B, kuris yra geltona kieta medžiaga (40 mg, 50 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 451$.

346 pavyzdys



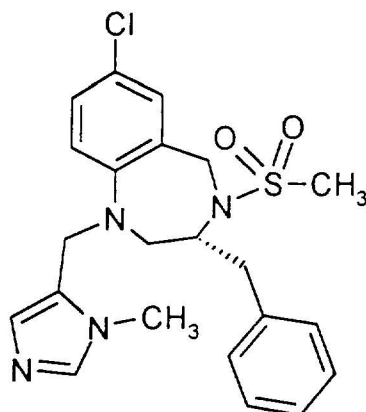
**(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahidro-N,N-dimetil-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas
(hidrochloridas)**

345 pavyzdžio junginio A (0,068 g, 0,18 mmol), 1-metil-5-formilimidazolo (0,041 g, 0,36 mmol), AcOH (0,2 ml) tirpalas dichlorethane (0,5 ml) su 3A molekuliniais tinkleliais šildomas 2 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,076 g, 0,36 mmol). Po 1,5, 3 ir 4,5 val. vėl pridedama aldehido ir natrio triacetoksiborhidrido (po 2 ekv.). Pamaišius 2 dienas, mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml), NH_4OH (5 ml) ir NaHCO_3 (5 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu (po 2 x 5 ml), džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir pavertus

HCl druska gaunamas 246 pavyzdžio junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (32 mg, 38 %).

MS (M+H)⁺ 465.

347 pavyzdys



**(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

A. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas

Chlorizatoinės rūgšties anhidrido (25 g, 0,126 mol), D-Phe metilo esterio (27,2 g, 0,126 mol) ir DMAP (0,4 g) mišinys piridine (275 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 dienas. Mišinys sukonzentruojamas ir ištirpinamas CH₂Cl₂. Šis tirpalas plaunamas 10 % HCl (3 x 100 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama rožinė kieta medžiaga (39 g), kurią perkristalinus 3 kartus iš eterio/CH₂Cl₂, gaunamas junginys A (15,0 g, 40 %). MS (M+H)⁺ = 301⁺.

B. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginį A (20 g, 66,5 mmol) THF (200 ml) pridedama borano THF (1M, 300 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 dieną, atšaldomas ledo vonioje, lėtai įplama meOH (115 ml) ir mišinys sukonzentruojamas.

Liekana praskiedžiama MeOH (200 ml), pridedama 40 ml 25 % HCl, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., ir sukonzentravus iki sausos liekanos gaunama nelabai balta kieta medžiaga, kuri trinama kelis kartus su eteriu ir suspenduojama vandenyje. Į suspensiją pridedama NaOH (1N iki pH 11), susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama eteriu, ir išdžiovinus vakuumu gaunama 7,9 g junginio B, kuris yra gelsva kieta medžiaga. Sukonzentravus filtratą, gaunama dar 10,5 g junginio B, kuris yra gelsva kieta medžiaga (100 %). MS (M+H)⁺ = 273.

C. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio B (10 g, 36,6 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (130 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinamas metansulfonilchlorido (3,68 ml, 47,6 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (20 ml). Pamašius kambario temperatūroje 16 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (20 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (2 x 40 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (1 x 30 ml), KHSO₄ (2 x 30 ml), vandeniu (1 x 30 ml), NaHCO₃ (2 x 30 ml), sočiu NaCl tirpalu (1 x 30 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama geltonai ruda alyva. Ši alyva kristalinama iš EtOAc/heksanų, geltona kieta medžiaga trinama su heksanu, ir išdžiovinus gaunamas junginys C (10,6 g, 82 %). MS: (M+H)⁺ = 351.

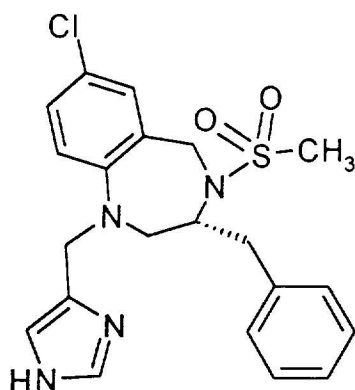
D. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Į junginio C (4,0 g, 11,4 mmol), 1-metil-5-formilimidazolo (2,6 g, 22,8 mmol) ir AcOH (22 ml) tirpalą CH₂Cl₂ (22 ml) pridedama natrio triacetoksiborhidrido (4,83 g, 22,8 mmol). Pamašius 2 dienas, mišinys praskiedžiamas CH₂Cl₂ (30 ml), NH₄OH (30 ml) ir NaHCO₃ (30 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami

NaHCO₃, vandeniui, sočiu NaCl tirpalu (3 x 30 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir sukonzentruvus gaunama 6,0 g putų pavidalo kietos medžiagos. Šis produktas gryninamas perleidžiant per sparčiosios chromatografijos kolonėlę, eliuuojamą 7/3 EtOAc/heksanu (1 l) ir 19/1 CHCl₃/MeOH (2 l); gaunama balta putų pavidalo medžiaga, kuri veikiama 1N HCl eteriui (2 x 25 ml). Kieta medžiaga trinama su eteriu, ir išdžiovinus gaunamas junginys D, kuris yra gelsva kieta medžiaga (3,44 g, 63 %).

MS (M+H)⁺ 445.

348 pavyzdys

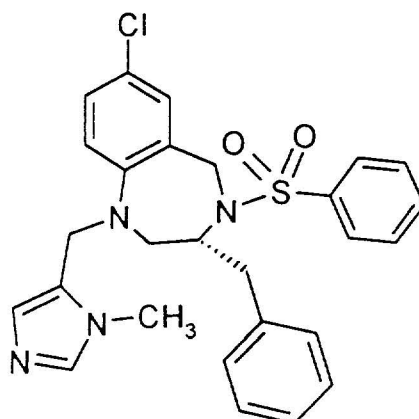


(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

348 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 70 % išeiga pagaminamas iš 247 pavyzdžio junginio C pagal 247 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, naudojant 4-formilimidazolą ir virinant su grįžtamu šaldytuvu 1 val. bei maišant kambario temperatūroje 16 val.

MS (M+H)⁺ = 431.

349 pavyzdys

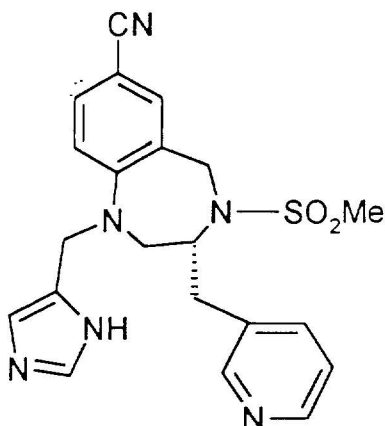


**(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

249 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) pagaminamas iš 247 pavyzdžio junginio B pagal reakcijų seką, naudojamą tokiems junginiams gauti: 247 pavyzdžio junginiui C, naudojant benzensulfonilchloridą, maišant kambario temperatūroje 3 val. ir chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą 7/3 heksanais/EtOAc (57 %); 247 pavyzdžio junginiui D, maišant kambario temperatūroje 12 val ir maišant 2 dienas, pridėjus kitą hidrido ir aldehido ekvivalentą, ir gryninant atvirkštinių fazių HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas; 52 %).

MS $(M+H)^+ = 507$.

350 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (tetrahydrochloridas)

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-diono (pagaminto iš 5-bromizatoinės rūgšties anhidrido ir D-3-piridilananino metilo esterio hidrochlorido pagal 226 pavyzdžio junginio C sintezės metodiką; 11,2 g, 32,4 mmol) tirpalą THF (50 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas boranas-THF (1M, 168 ml, 0,168 mmol). Kai nustoja virti, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., atšaldomas iki 0 °C ir pridedamas papildomas 1M borano-TFH ekvivalentas (32,4 ml, 32,4 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., atšaldomas iki 0 °C, reakcija stabdoma lašinant 6N HCl (125 ml), o po to mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas vakuume. Kieta medžiaga ištirpinama vandenyje (100 ml), ir tirpalas ekstrahuojamas Et₂O (3 x 100 ml). Vandeninis sluoksnis atšaldomas iki 0 °C, ir pilamas natrio hidroksidas (50 %) tol, kol tirpalas pasidaro šarminis. Šis šarminis tirpalas ekstrahuojamas 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 200 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami, ir sukonzentravus vakuume gaunamas junginys A (8,0 g, 80 %). MS (M+H)⁺ 318, 320.

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I junginio A (8,3 g, 26 mmol) tirpalą NMP (41,5 ml), kuris buvo išvalytas leidžiant azotą, kambario temperatūroje pridedama vario cianido (2,6 g, 29 mmol). Mišinys kaitinamas iki 195 °C 3 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas konc. NH₄OH (100 ml). Įpilama vandens, ir mišinys ekstrahuojamas 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 200 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai koncentruojami vakuume. Liekana ištirpinama 6N HCl (200 ml), ir tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (4 x 200 ml). Vandeninis

tirpalas atšaldomas iki 0 °C, pašarminamas koncentruotu amonio hidroksidu ir ekstrahuojamas 9/1 CH₂Cl₂/iPrOH (3 x 200 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (laipsniškas gradientas, etilacetatas, 19/1 CH₂Cl₂/iPrOH, 4/1/0,2 CH₂Cl₂/MeOH/trietilaminas). Sukoncentravus tinkamas frakcijas vakuume, gaunamas junginys B (4,1 g, 60 %), kuris yra ruda kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 265.

C. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I junginio B (0,070 g, 0,27 mmol) ir DIEA (0,14 ml, 0,80 mmol) tirpalą metileno chloride (2 ml) -78 °C temperatūroje sulašinamas metilsulfonilchloridas (0,031 ml, 0,39 mmol). Mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma kambario temperatūroje 16 val. Mišinys skaldomas 10 % NaHCO₃ (10 ml), ir tirpalas ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (19/1 metileno chloridas/iPrOH), gaunamas junginys C (0,064 g, 85 %), kuris yra kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 343.

D. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (tetrahydrochloridas)

I junginio C (0,055 g, 0,16 mmol) tirpalą 1/1 DCE ir acto rūgšties mišinyje (2 ml) su 3A molekuliniais tinkleliais pridedama 4-formilimidazolo (0,062 g, 0,64 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,034 g, 0,32 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Pridedama 4-formilimidazolo (0,032 g, 0,32 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,34 g, 0,32 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Pastarosios dvi stadijos pakartojamos šešis kartus. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas metileno

chloridu (30 ml), nufiltruojamas ir filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama 25 % NH_4OH (50 ml), ir tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir tinkamos frakcijos koncentruojamos vakuume. Liekana nugarinama iš CH_3OH (1 ml) ir 1N HCl (1 ml) 4 kartus. Ši liekana ištirpinama CH_3CN (1 ml) ir 1N HCl (1 ml), ir po liofilizavimo gaunamas junginys D (0,040 g, 50 %), kuris yra kieta medžiaga. Lyd. temp.: skyla virš 180 °C.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 423.

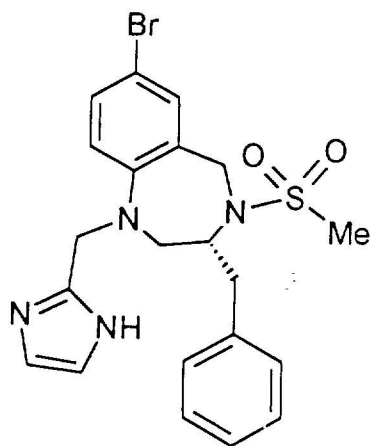
$[\alpha]_D = +89^\circ$ (c = 0,39, CH_3OH).

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1,4 \text{ H}_2\text{O} \cdot 4 \text{ HCl}$.

Išskaičiuota: C, 42,44; H, 4,90; N, 14,14.

Rasta: C, 42,44; H, 4,66; N, 14,01.

351 pavyzdys

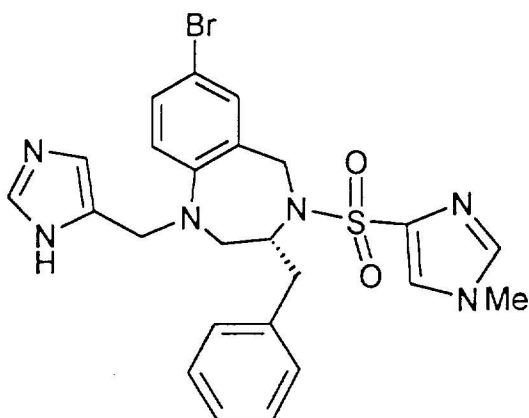


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Produktas (nevisai balta kieta medžiaga) 54 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio C ir 2-formilimidazolo pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 476$.

352 pavyzdys

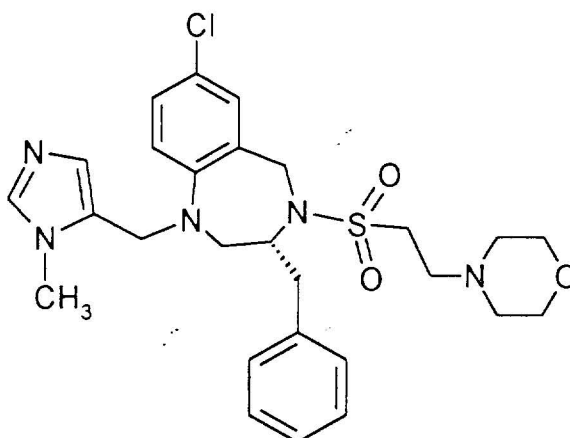


**(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas)**

352 pavyzdžio junginys (nelabai balta kieta medžiaga) 54 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio B ir 1-metilimidazol-4-sulfonilchlorido pagal 224 pavyzdžio junginių C ir D gavimo metodikas.

MS (M+H)⁺ = 542.

353 pavyzdys



**(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(2-morfolin-4-il-etil)-sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

A. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-4-(etenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 4,4 g (16,1 mmol) 347 pavyzdžio junginio B tirpalą 75 ml metileno chlorido -78 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinama apie pusė 2,5 ml (24,2 mmol) 2-chlorsulfonilchlorido tirpalo 15 ml metileno chlorido. Tada greitai sulašinama 5 ml DIPEA, o po to likęs sulfonilchlorido tirpalas ir dar 2,4 ml DIPEA (viso 7,4 ml, 40,3 mmol). Gautas gelsvas tirpalas maišomas -78 °C temperatūroje 0,5 val., tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir nugarinamas iki pusės jo tūrio. Šis negryninto junginio A tirpalas vartojamas tolimesnėje stadijoje.

B. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-4-[(2-morfolin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio A tirpalą greitai sulašinamas morfolinas (15 ml), ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$), ir nugarinus tirpiklį gaunama oranžinė alyvos pavidalo liekana, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 % etilacetatas heksane); gaunama 3,9 g (54 %) junginio B, kuris yra balta putų pavidalo kieta medžiaga.

C. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(2-morfolin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Į 3,9 g (8,7 mmol) junginio B tirpalą 40 ml metileno chlorido ir 4 ml acto rūgšties kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 3,8 g (34 mmol) 1-metil-5-imidazolkarboksialdehido. Pamašius 0,5 val., pridedama 1,9 g (9 mmol) natrio triacetoksiborhidrido, ir tirpalas šildomas 40 °C temperatūroje. Papildomos 1,9 g hidrido porcijos pridedamos po 1 ir 2,5 val. Po 4 val. dar pridedama 1,0 g aldehido ir 1,9 g hidrido ir maišoma per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys sausai nugarinamas, ir liekana praskiedžiama etilacetatu ir sočiu $NaHCO_3$. Dalimis vėl pridedama kieto $NaHCO_3$, kol vandeninis sluoksnis pasidaro šarminis. Organinis sluoksnis

atskiriamas, o vandenins sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu dar du kartus. Sumaišytos organinės frakcijos plaunamos sočiu NaCl, džiovinamos (MgSO_4), ir nugarinus tirpiklį gaunama klampi alyvos pavidalo liekana, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (10 % metanolis chloroforme), o po to preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir gaunama 3,2 g laisvos bazės, kuri yra balta putų pavidalo kieta medžiaga. Į laisvo amino tirpalą etilacetate pridedamas perteklius 1M HCl eteryje, ir nufiltravus gautas baltas nuosėdas gaunama 3,2 g (63 %) junginio C, kuris yra balti milteliai.

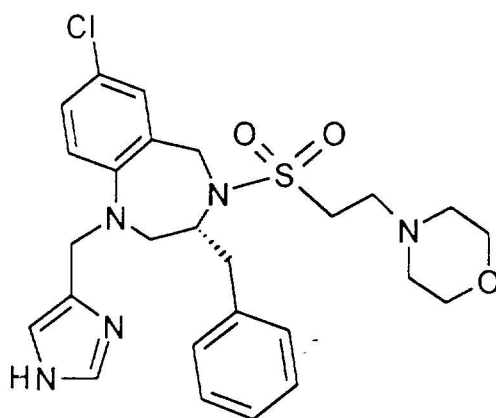
MS: $(\text{M} + \text{H})^+$ 544.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Išskaičiuota: C, 51,07; H, 6,03; N, 11,03.

Rasta: C, 50,76; H, 5,94; N, 11,13.

354 pavyzdys



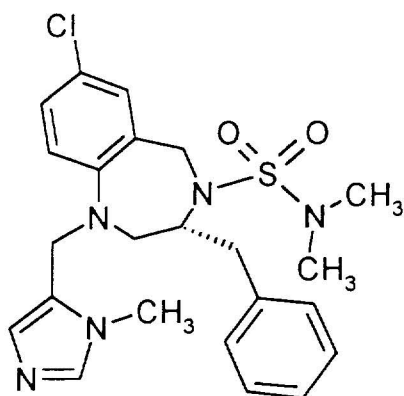
(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-morfolin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

353 pavyzdžio junginys B (0,10 g, 0,22 mmol), 4-formilimidazolas (0,042 g, 0,32 mmol), 3A molekuliniai tinkleliai ir AcOH (0,3 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu dichlorethane (0,3 ml) argono atmosferoje 2 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,07 g, 0,32 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., maišomas kambario temperatūroje 16 val. ir praskiedžiamas CHCl_3 , NH_4OH ir NaHCO_3 (po 5 ml). Atskiriami

luoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu (po 2 x 5 ml), džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio MeOH su 0,1 % TFA gradientas). Tinkamos frakcijos sukonzentruojamos, ir liekana nugarinama iš MeOH (1 ml) ir 1N HCl (1 ml) 3 kartus. Ši liekana ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas 354 pavyzdžio junginys (0,034 g, 29 %), kuris yra kieta medžiaga.

MS $(\text{M}-\text{H})^- = 529$.

355 pavyzdys



(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-4-[(dimetilamino)sulfonyl]-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]- 3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)

A. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahidro-4-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 347 pavyzdžio junginio B (0,1 g, 0,36 mmol) ir DIEA (0,095 ml, 0,54 mmol) tirpalą CH_3CN (2 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinamas dimetilsulfamoilchloridas (0,058 ml, 0,54 mmol). Mišinys per 16 val. lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas NaHCO_3 (3 ml) ir CHCl_3 (10 ml). Atskirami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 30 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami NaHCO_3 (1 x 10 ml), vandeniu (1 x 10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 10 ml), džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama oranžinė alyva,

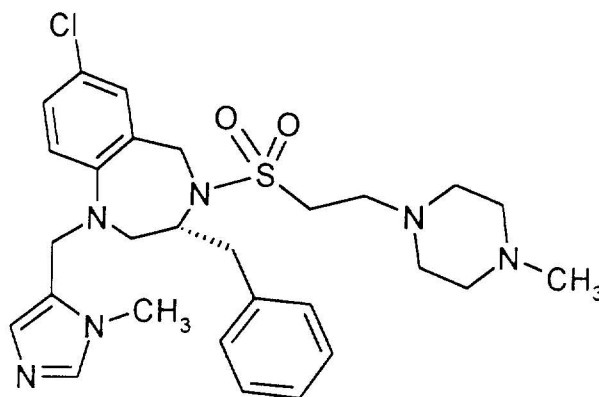
kuri gryninama perleidžiant per sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę (30 % EtOAc/heksane); gaunamas junginys A, kuris yra skaidri alyva (0,44 g, 32 %). MS (M+H)⁺ 380.

B. (R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-[(dimetilamino)sulfonil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginys B (balta kieta medžiaga) 52 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 353 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką, virinant su grįžtamu šaldytuvu 4 val. ir gryninant tik preparatinės HPLC metodu.

MS (M+H)⁺ 474.

356 pavyzdys

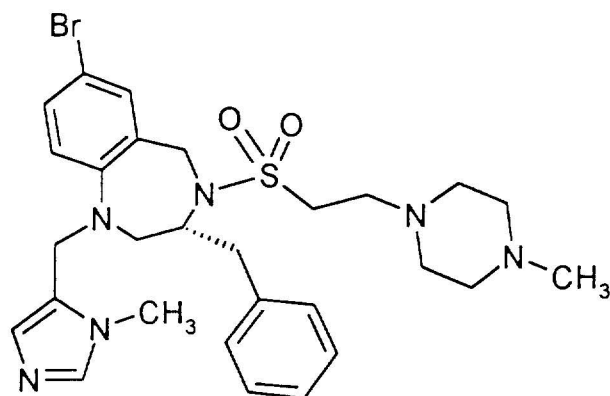


(R)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(4-metil-piperidin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

356 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 28 % išeiga pagaminamas iš 353 pavyzdžio junginio A ir 1-metilpiperazino pagal 353 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką, chromatografijoje naudojant 20 % acetoną heksane, o po to 10 % metanolį CHCl₃, ir pagal 353 pavyzdžio junginio C gavimo metodiką, gryninant tik preparatinės HPLC metodu.

MS: (M+H)⁺ = 557.

357 pavyzdys

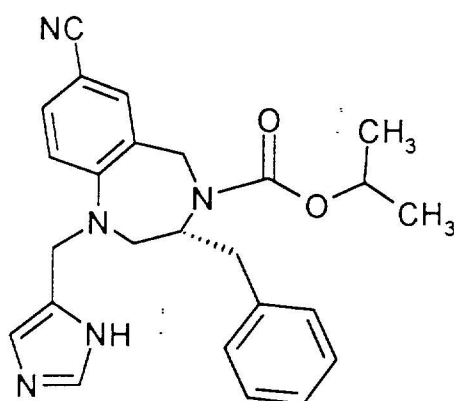


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(4-metil-piperidin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

357 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 23 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio B ir 1-metilpiperazino pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 353 pavyzdžio junginiui A; 353 pavyzdžio junginiui B, chromatografijoje naudojant 9/1 CHCl₃/MeOH; 353 pavyzdžio junginiui C, gryninant tik preparatinės HPLC metodu.

MS: (M+H)⁺ = 601.

358 pavyzdys



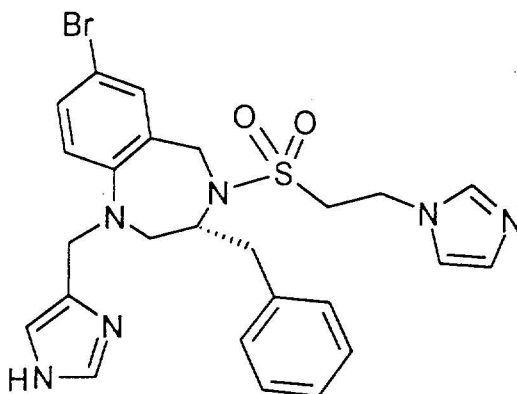
(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties izopropilo esteris (hidrochloridas)

358 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 42 % išeiga pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C pagal reakcijų seką, naudojamą

šiems junginiams gauti: 248 pavyzdžio junginiui E, naudojant izopropilchlorformiato tirpalą toluene ir chromatografijoje naudojant 40 % heksaną EtOAc, ir gaunant laisvą bazę; 354 pavyzdžio junginiui.

MS: $(M+H)^+ = 430$.

359 pavyzdys

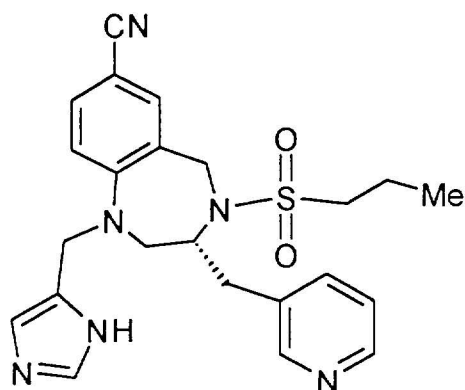


**(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-[[2-(1H-imidazol-1-il)etil]sulfonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

359 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 21 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio B pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 353 pavyzdžio junginiui A; 353 pavyzdžio junginiui B, naudojant natrio imidazolatą, 2:1 THF:IPA tirpikliu ir chromatografijoje naudojant 10 % EtOAc $CHCl_3$, o po to EtOAc; 353 pavyzdžio junginiui C, 8 dienų laikotarpyje kasdien pridedant aldehido ir hidrido, ir negryninant.

MS: $(M+H)^+ = 557$.

360 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(propilsulfonyl)-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

360 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 15 % išeiga pagaminamas iš propansulfonilchlorido ir 350 pavyzdžio junginio B pagal 350 pavyzdyje aprašytą junginių C ir D gavimo metodiką.

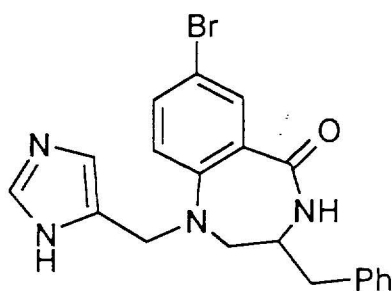
MS: $(M+H)^+$ 451.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{23}H_{26}N_6O_2S \cdot 2,6 HCl \cdot 2,02 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 47,50; H, 5,65; N, 14,45.

Rasta: C, 47,50; H, 5,51; N, 14,10.

361 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-5-onas (hidrochloridas)

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

Į 0,5 g (1,45 mmol) 75 pavyzdžio junginio A suspensiją 75 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 3 ml (3 mmol) 1M

borano THF. Maišoma per naktį, po to pridedama dar 2 ml (2 mmol) 1M borano THF ir maišoma dar 8 val. Suhidrolizavus borano perteklių lašinant metanolį, reakcijos mišinys sausai nugarinamas, ir liekana ištirpinama 0,5 ml metanolio ir 0,5 ml konc. HCl. Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir sausai nugarinamas. Liekana nugarinama iš metanolio dar tris kartus. Negrynas produktas ištirpinamas etilacetate, ir tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas, ir nugarinus tirpiklį gaunama klampi geltona alyva, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (50 % etilacetatas heksane); gaunama 205 mg (43 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga.

B. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-5-onas (hidrochloridas)

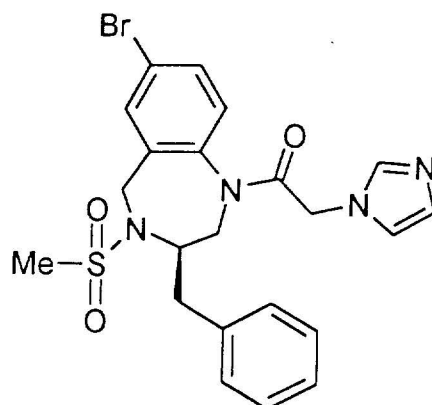
Į 205 mg (0,62 mmol) junginio A suspensiją 10 ml metileno chlorido ir 1 ml acto rūgšties pridedama 120 mg (1,25 mmol) 4-formilimidazolo. Tirpalas maišomas 1 val., pridedama 197 mg (0,93 mmol) natrio triacetoksiborhidrido ir maišoma per naktį. Vėl pridedama 60 mg 4-formilimidazolo ir 100 mg natrio triacetoksiborhidrido ir maišoma dar 4 val. Reakcijos mišinys sausai nugarinamas. Liekana praskiedžiama metileno chloridu, ir tirpalas plaunamas sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus tirpiklį gaunama gelsva putų pavidalo kieta liekana, kuri gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 %TFA gradientas). Sukoncentravus tinkamas frakcijas, gaunama skaidri alyvos pavidalo liekana, kuri paverčiama HCl druska, paveikus HCl-MeOH; gaunama 187 mg (60 %) junginio B, kuris yra beveik balta kieta medžiaga.

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

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OBr} \cdot 1,5 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ C}_2\text{H}_{10}\text{O}$.

Išskaičiuota: C, 52,53; H, 5,11; N, 11,14.

Rasta: C, 52,82; H, 4,71; N, 11,52.



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-1-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(chloracetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 224 pavyzdžio junginio C (2,0 g, 5,06 mmol) ir DIEA (4,4 ml, 25 mmol) mišinį dichlormetane (100 ml) ledo vonioje argono atmosferoje pridedama chloracetilchlorido (2,0 ml, 25,3 mmol). Mišinys maišomas 30 min., supilamas į vandeninį natrio hidroksidą (200 ml, 1N) ir ekstrahuojamas dichlormetanu (2 x 100 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu (200 ml) ir vandeniu (200 ml), džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojama iki alyvos, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (60 g silikagelio, 3:1 heksanas:etilacetatas), ir gaunamas junginys A (760 mg, 1,62 mmol, 33 %), kuris yra bespalvė alyva.

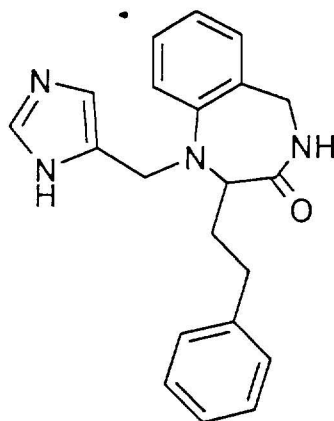
B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-1-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

Junginio A (300 mg, 0,64 mmol), kalio karbonato (177 mg, 1,28 mmol) ir imidazolo (87 mg, 1,28 mmol) mišinys maišomas 48 val. Mišinys supilamas į vandeninę vandenilio chlorido rūgštį (200 ml, 1N) ir etilacetatą (200 ml), atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis pašarminamas iki pH 11 kietu natrio hidroksidu. Šarminis vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (200 ml), organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (Na_2SO_4) ir sukonzentruojama iki pusiau kietos medžiagos, kuri gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % trifluoracto rūgšties

gradientas, C-18 kolonėlė). Po liofilizavimo gaunamas junginys B, kuris yra balta kieta medžiaga (100 mg, 32 %).

MS: $(M+H)^+$ 504.

363 pavyzdys



1,2,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(2-feniletil)-3H-1,4-benzodiazepin-3-onas

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

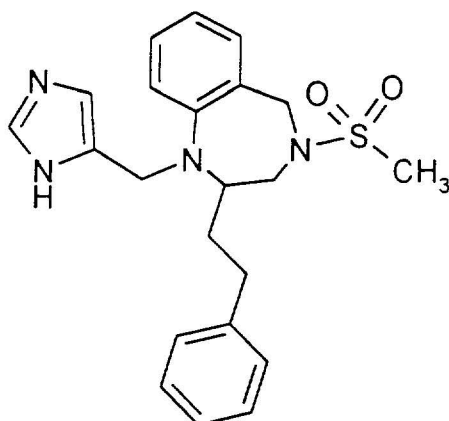
Į maišomą N-Boc-(2-amino)benzilamino (1,0 g, 4,5 mmol) ir etil-2-okso-4-fenilbutirato (1,0 ml, 5,3 mmol) tirpalą dichloretano (20 ml) ir acto rūgšties (1,0 ml) mišinyje kambario temperatūroje argono atmosferoje iš karto pridedama $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Mišinys maišomas 18 val., pridedama TFA (4 ml), ir šis mišinys šildomas 60 °C temperatūroje argono atmosferoje 2 val. Nugarinamas tirpiklis, o liekana ištirpinama metanolyje (15 ml). Tirpalas atšaldomas iki 0 °C, ir pilama 10N NaOH iki pH 11. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir sotaus NaHCO_3 tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas MgSO_4 ir koncentruojamas vakuume. Perkristalinus liekaną iš MeOH, gaunamas junginys A (480 mg, 40 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 147-148 °C.

B. 1,2,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(2-feniletil)-3H-1,4-benzodiazepin-3-onas

Junginys B (balta kieta medžiaga) pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS: $(M+H)^+$ 347.

364 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į maišomą ličio aliuminio hidrido (160 mg) suspensiją glime kambario temperatūroje argono atmosferoje supilamas 363 pavyzdžio junginio laisvos bazės (150 mg) tirpalas glime. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., skaldomas pridedant etilacetato (20 ml), o po to amonio hidroksido (0,5 ml), maišomas 2 val. ir nufiltruojamas. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunamas alyvos pavidalo junginys A.

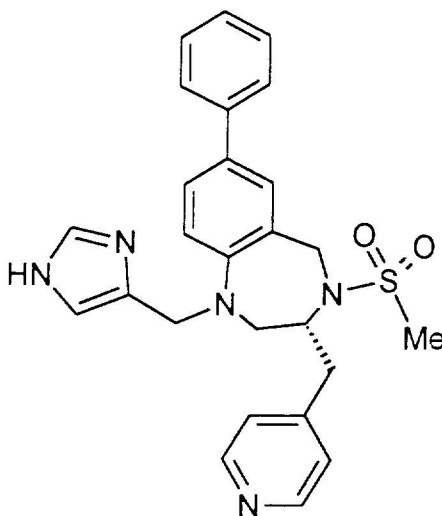
B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Į maišomą junginio A (50 mg) tirpalą metileno chloride (5 ml), kuriame yra kieto K_2CO_3 , kambario temperatūroje pridedama 100 μ l metansulfonilchlorido. Tirpalas maišomas 10 min., praskiedžiamas 10 ml metanolio, o po to 1 ml 10N NaOH tirpalo, maišomas 2 val. ir koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp etilacetato ir sotaus NH_4Cl

tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas MgSO_4 ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (etilacetatas/metanolis/ NH_4OH ; 10:1:0,1), ir gaunama alyva, kuri paverčiama jos HCl druska taip kaip aprašyta 1 pavyzdyje junginio D gavimo atveju.

MS: $(\text{M}+\text{H})$ 411.

365 pavyzdys

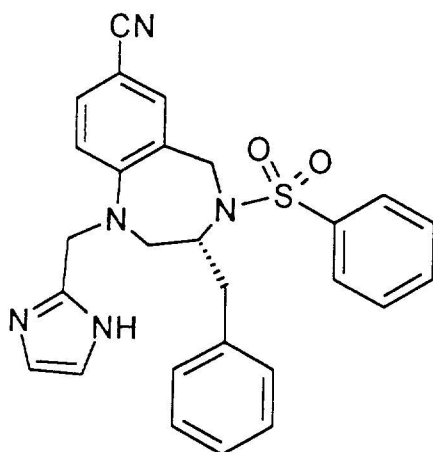


(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(4-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

365 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 99 % išeiga pagaminamas iš 226 pavyzdžio junginio B ir D-(4-piridil)alanino pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 226 pavyzdžio junginiui C; 226 pavyzdžio junginiui D; 264 pavyzdžio junginiui B; 264 pavyzdžio junginiui D.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 474.

366 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (hidrochloridas)

366 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) 95 % išeiga pagaminamas iš 312 pavyzdžio junginio A ir 2-formilimidazolo pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

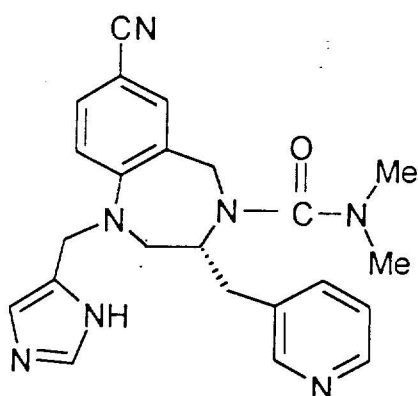
MS (M+H)⁺ = 484,1.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₇H₂₅N₅O₂S · 0,6 H₂O · 1,1 HCl.

Išskaičiuota: C, 60,67; H, 5,15; N, 13,10; S, 5,99; Cl, 7,29.

Rasta: C, 60,34; H, 5,16; N, 12,81; S, 5,74; Cl, 7,46.

367 pavyzdys



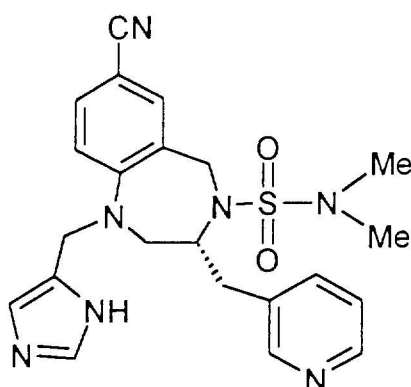
(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(3-piridinilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (dihidrochloridas)

367 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 2 % išeiga pagaminamas iš N,N-dimetilkarbamoilchlorido ir 350 pavyzdžio junginio B pagal aprašytą

reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 350 pavyzdžio junginiui C, ekstrahavimui naudojant 10 % izopropanolį metileno chloride; 350 pavyzdžio junginiui D, ekstrahavimui naudojant 10 % izopropanolį metileno chloride, ir liofilizavimą iš 1N HCl/metanolyje.

HRMS: $(M+H)^+$ Išskaičiuota: 416,2198; rasta: 416,2211.

368 pavyzdys

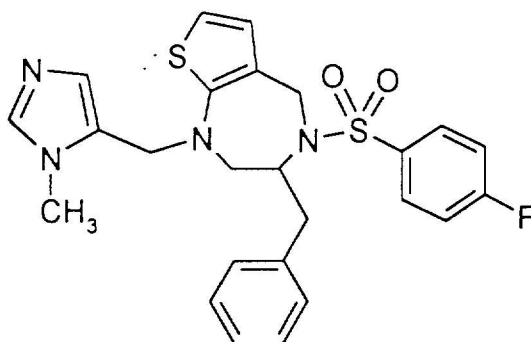


(R)-7-Ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(3-piridinilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamidas (dihidrochloridas)

368 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 1 % išeiga pagaminamas iš N,N-dimetilsulfamoilchlorido ir 350 pavyzdžio junginio B pagal 367 pavyzdyje aprašytą metodiką.

HRMS: $(M+H)^+$ Išskaičiuota: 452,1868; rasta: 452,1860.

369 pavyzdys



4-[(4-Fluorfenil)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2,5-dionas

Maišomas D,L-N-(2-ciano-1-oksoetil)fenilalanino metilo esterio (5,0 g, 20 mmol), ditiandiolio (1,6 g, 10,5 mmol), piperidino (2,0 ml, 20,2 mmol) ir TEA (2,8 ml, 20,2 mmol) tirpalas etanolyje (30 ml) pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. ir nugarinamas. Liekana nugarinama iš tolueno tris kartus. Sausa liekana ištirpinama piridine ir pridedama piridinio chlorido (2,0 g). Šis tirpalas pakaitinamas 130 °C temperatūroje argono atmosferoje 3 dienas ir nugarinamas. Liekana ištirpinama metileno chloride, ir tirpalas plaunamas 1N HCl tirpalu (2 x 100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana trinama su eteriu, ir gaunamas junginys A, kuris yra ruda kieta medžiaga (2,0 g, 40 %). Lyd. temp.: 268-270 °C.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepinas

I maišomą ličio aliuminio hidrido (400 mg) suspensiją glime kambario temperatūroje argono atmosferoje mažomis porcijomis pridedama junginio A (500 mg, 2,05 mmol). Gauta suspensija virinama su grįžtamu šaldytuvu 3 dienas, atšaldoma iki 0 °C, ir LAH perteklius suardomas lėtai pilant etilacetatą. Pridedama NH₄OH tirpalo (1 ml), susidariusi suspensija nufiltruojama ir ant filtro esanti medžiaga plaunama etilacetatu. Filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana trinama su eteriu, ir gaunamas junginys B, kuris yra ruda kieta medžiaga (220 mg). Lyd. temp.: 139-141 °C.

MS: (M+H)⁺ 245.

C. 4-[(4-Fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepinas

I maišomą junginio B (150 mg, 0,6 mmol) tirpalą metileno chloride su sočiu NaHCO₃ tirpalu pridedama 4-fluorbenzensulfonilchlorido (300 mg, 1,55 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir praskiedžiamas metanoliu. Pridedama 10N NaOH, ir mišinys maišomas 2 val. Pridedama koncentruoto NH₄OH, mišinys pamaišomas 18 val. ir koncentruojamas

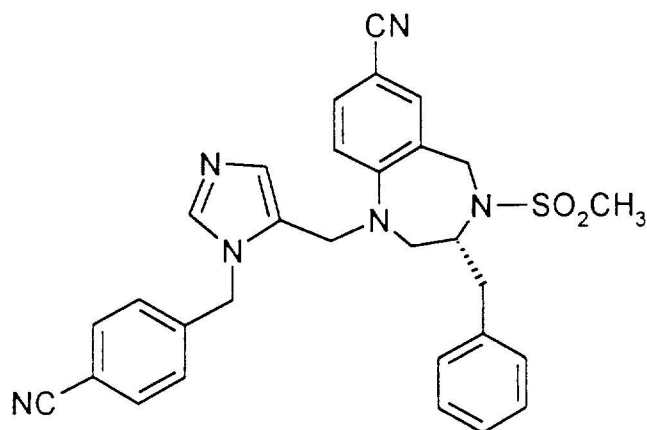
vakuume. Liekana paskirstoma tarp etilacetato ir sotaus NaHCO_3 . Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas MgSO_4 ir koncentruojamas vakuume. Chromatografiškai išgryninus liekaną (1:4, etilacetatas ir heksanai), gaunamas junginys C, kuris yra alyva (120 mg, 50 %).

D. 4-[(4-Fluorfenil)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepinas (monohidrochloridas)

Junginys D (kieta medžiaga) 48 % išeiga pagaminamas iš junginio C ir 1-metil-5-formilimidazolo pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 497.

370 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-(4-cianofenilmetil)-imidazol-5-ilmetil)-4-(metilsulfonyl)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (hidrochloridas)

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-(trifenilmetil)-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonyl)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas

Į 1,2 g (2,85 mmol) 225 pavyzdžio junginio laisvos bazės tirpalą 20 ml acetonitrilo kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 1,2 ml (8,55 mmol) TEA, o po to 1,2 g (4,3 mmol) trifenilmetilchlorido. Maišoma per naktį. Gautas drumstas tirpalas sausai nugarinamas, ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, perleidžiant per 100 cm^3 silikagelio

kolonėlę (50 % etilacetatas heksane). Gaunama 1,2 g (64 %) klampių baltų putų pavidalo junginio A.

B. (R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-(4-cianofenilmetil)-imidazol-5-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (hidrochloridas)

200 mg (0,3 mmol) junginio A ir 59 mg (0,3 mmol) 4-cianobenzilbromido tirpalas 0,5 ml DMF kaitinamas 100 °C temperatūroje argono atmosferoje 10 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas metileno chloridu ir pridedama 0,1 ml trietilsilano, o po to 0,5 ml TFA. Mišinys maišomas 1 val., ir nugarinus gaunama geltona klampi alyvos pavidalo liekana, kuri sumaišoma su medžiaga, gauta panašioje reakcijoje; po sparčiosios chromatografijos per silikagelį (2 % metanolis chloroforme) gaunama 76 mg klampios gelsvai rudų putų pavidalo medžiagos. Po antros sparčiosios chromatografijos (1 % metanolis chloroforme, po to 3 % metanolis chloroforme) gaunama 53 mg kietų baltų putų pavidalo junginio B laisvos bazės. Į 50 mg laisvos bazės tirpalą etilacetate pridedama 90 µl 1M HCl eteryje. Gautos baltos nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus gaunama 43 mg (0,07 mmol) junginio B, kuris yra balta kieta medžiaga.

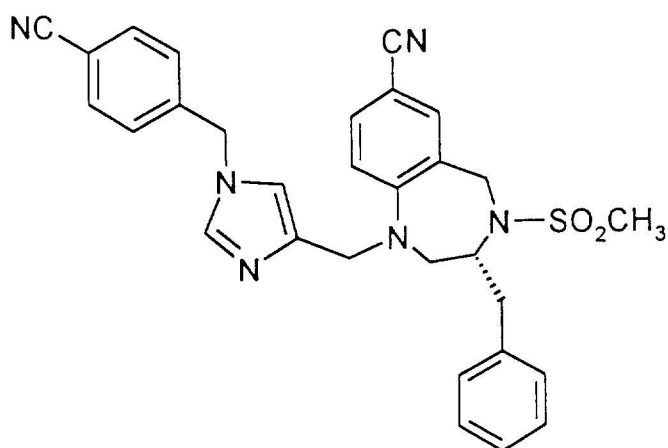
Analizė išskaičiuota pagal $C_{20}H_{28}N_5O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$.

Išskaičiuota: C, 60,96; H, 5,29; N, 14,22.

Rasta: C, 61,11; H, 5,10; N, 14,07.

MS $(M+H)^+ = 537$.

37.1 pavyzdys



(R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1-(4-cianofenilmetil)-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (hidrochloridas)

A. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1-((1,1-dimetil)etoksikarbonil)-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas

Į 250 mg (0,53 mmol) 225 pavyzdžio junginio laisvos bazės ir 0,6 mg (0,005 mmol) DMAP tirpalą 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje argono atmosferoje supilamas 144 mg (0,66 mmol) BOC anhidrido tirpalas 2 ml metileno chlorido. Maišoma 1 val. Neapdorotas reakcijos mišinys gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, perleidžiant per 50 cm³ silikagelio kolonėlę (45 % etilacetatas heksane), ir gaunama 307 mg (apie 100 %) kietų baltų putų pavidalo junginio A.

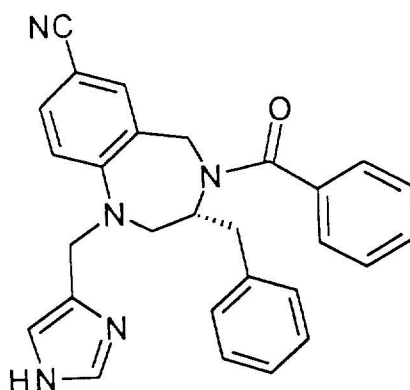
B. (R)-2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1-(4-cianofenilmetil)-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (hidrochloridas)

60 mg (0,115 mmol) junginio A ir 23 mg (0,115 mmol) 4-cianobenzilbromido tirpalas 1 ml DMF kaitinamas 100 °C temperatūroje argono atmosferoje 10 val. ir po to nugarinamas. Liekana praskiedžiama metileno chloridu ir sočiu NaHCO₃ ir maišoma 0,5 val. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO₄), ir nugarinus tirpiklį gaunama skaidri bespalvė stiklo pavidalo liekana. Šis negrynas produktas gryninamas

perleidžiant per sparčiosios chromatografijos 25 cm³ silikagelio kolonėlę (1 % metanolis chloroforme, po to 3 % metanolis chloroforme), ir gaunama 6 mg kietų baltų putų pavidalo junginio B laisvos bazės. Į šios mediagos tirpalą minimaliame etilacetato kiekyje pridedama 100 µl 1M HCl eteriye. Gautos baltos nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus gaunama 4,5 mg (7 %) junginio B, kuris yra balta kieta medžiaga.

MS: (M+H)⁺ 537.

372 pavyzdys



(R)-4-Benzoil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. (R)-4-Benzoil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 248 pavyzdžio junginio C ir DIEA (0,32 ml, 1,99 mmol) tirpalą dichlormetane (3 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama benzoilchlorido (2,2 ml, 1,9 mmol). Tirpalas lėtai sušildomas iki kambario temperatūros. Po 15 ir 30 val. pridedama 0,5 ekvivalento benzoilchlorido ir DIEA. Pamašius 2 dienas, mišinys praskiedžiamas chloroformu (20 ml) ir NaHCO₃ (5 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas chloroformu (2 x 15 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO₃ (2 x 5 ml), vandeniu (1 x 10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (2 x 10 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per kolonėlę metodu, eliuuojant 20 % ir 30 % EtOAc heksane, ir gaunamas junginys A, kuris yra geltona alyva (0,21 g, 77 %).

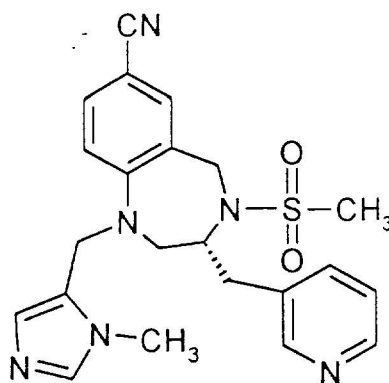
MS (M+H)⁺ 368.

B. (R)-4-Benzoil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginio A (0,1 g, 0,27 mmol), 4-formilimidazolo (0,039 g, 0,40 mmol) ir AcOH (0,3 ml) mišinys toluene (1,0 ml) bei 3 A molekuliniai tinkleliai virinami su grįžtamu šaldytuvu 15 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,086 g, 0,4 mmol), mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir maišomas 15 val. Pridedamas dar vienas ekvivalentas aldehido, tirpalas pamaišomas 30 min., pridedamas dar vienas ekvivalentas hidrido, ir tirpalas maišomas 16 val. Vėl pridedama po vieną ekvivalentą aldehido ir hidrido taip kaip aprašyta aukščiau, mišinys maišomas 4 val., praskiedžiamas CHCl₃ (10 ml), NH₄OH (5 ml) ir NaHCO₃ (5 ml) ir maišomas 10 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl₃ (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO₃, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu (po 2 x 10 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir koncentruojama. Produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (vandeninio MeOH su 0,1 % TFA gradientas). Tinkamos frakcijos koncentruojamos vakuume. Liekana nugarinama iš metanolio (1 ml) ir 1N HCl (1 ml) tris kartus. Ši liekana ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas junginys B, kuris yra gelsva kieta medžiaga (36 mg, 30 %).

MS (M+H)⁺ = 448.

373 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

373 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 13 % išeiga pagaminamas iš 350 pavyzdžio junginio B pagal 350 pavyzdyje aprašytą junginio C ir 350 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodikas, naudojant 1-metil-5-formilimidazolą.

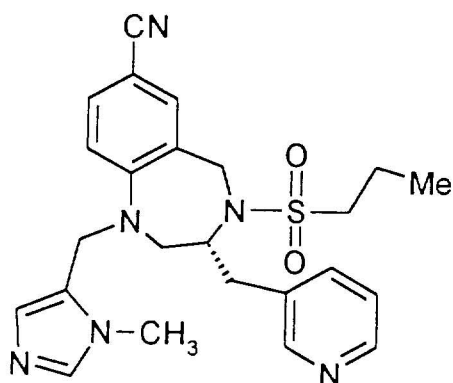
MS: $(M+H)^+$ 437.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{22}H_{24}N_6O_2S \cdot 2 HCl \cdot 2,1 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 48,28; H, 5,56; N, 15,36.

Rasta: C, 48,28; H, 5,42; N, 15,45.

374 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trihidrochloridas)**

374 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 11 % išeiga pagaminamas iš propansulfonilchlorido pagal 373 pavyzdyje aprašytą metodiką.

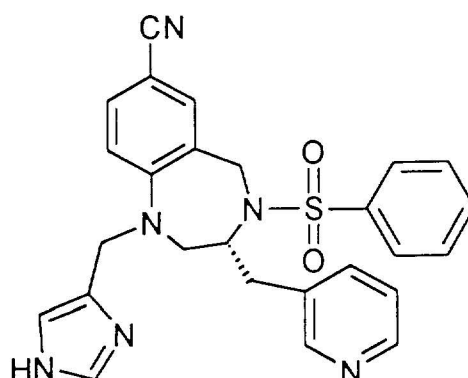
MS: $(M+H)^+$ 465.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{28}N_6O_2S \cdot 3 HCl \cdot 0,26 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 49,82; H, 5,49; N, 14,52.

Rasta: C, 49,81; H, 5,37; N, 14,58.

375 pavyzdys

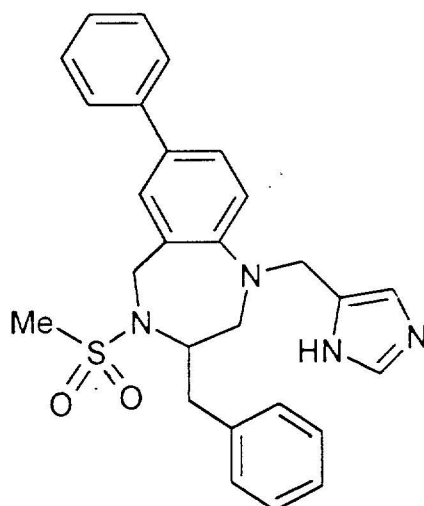


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

375 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 2 % išeiga pagaminamas iš 350 pavyzdžio junginio B pagal 350 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką, naudojant benzensulfonilchloridą, ir 350 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS: (M+H)⁺ 485.

376 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 75 pavyzdžio junginio B (200 mg, 0,63 mmol) toluene (20 ml) ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato (10 ml, sotus tirpalas) mišinį argono atmosferoje supilamas fenilboro rūgštis (153 mg 5 ml absoliutaus etanolio) tirpalas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfino) paladžio(0) (36 mg), tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu ($\approx 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) 18 valandų, atšaldomas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp vandeninio natrio hidroksido (100 ml, 3N) ir etilacetato (100 ml). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 200 ml), organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojama vakuumu iki negrynos alyvos, kuri gryninama panaudojant sparčiąją cgmomatografiją (silikagelis, 10:0,5:0,05 etilacetatas : metanolis : amonio hidroksidas). Gaunamas junginys A (90 mg, 45 %), kuris yra vaško pavidalo kieta medžiaga.

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys B (balta kieta medžiaga) 40 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal aprašytą reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 78 pavyzdžio junginiui A, maišant 18 val. ir nechromatografuojant; 78 pavyzdžio junginiui B.

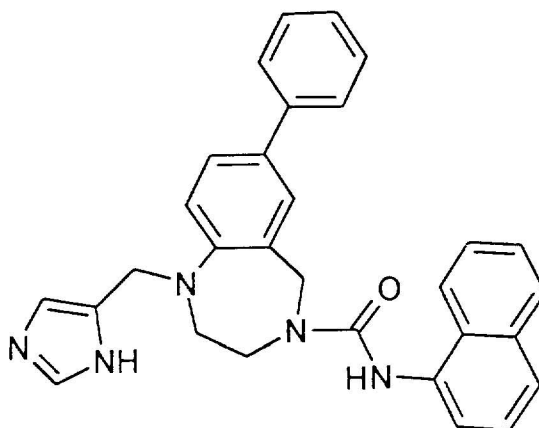
MS: $(\text{M} + \text{H})^+ 473$.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ TFA}$.

Išskaičiuota: C, 59,97; H, 5,24; N, 9,78; S, 5,60; F, 7,96.

Rasta: C, 59,94; H, 4,87; N, 8,21; S, 4,48; F, 7,86.

377 pavyzdys



1,2,3,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-(1-naftalenil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (monohidrochloridas)

A. 1,2,3,5-Tetrahydro-N-(1-naftalenil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas

I 1-naftilizocianato (116 mg, 0,66 mmol) tirpalą 3 ml sauso CH_2Cl_2 argono atmosferoje pridedama 12 pavyzdžio junginio B (148 mg, 0,66 mmol), mišinys maišomas 16 val. ir sukonzentravus gaunamas negrynas junginys A (267 mg).

B. 1,2,3,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-(1-naftalenil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (monohidrochloridas)

Junginys B (švelniai rožinė kieta medžiaga) 46 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką. Lyd. temp.: 170-177 °C (skyla).

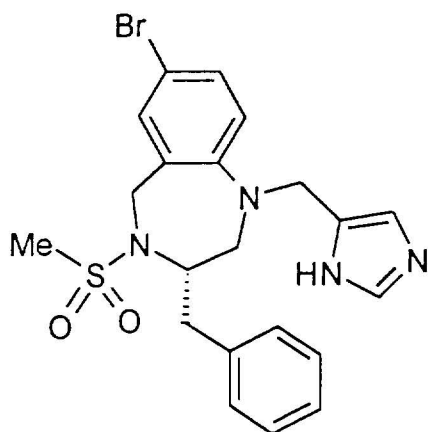
MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 474.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,2 \text{ HCl} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,25 \text{ Et}_2\text{O}$.

Išskaičiuota: C, 68,11; H, 5,88; N, 12,81; Cl, 7,78.

Rasta: C, 68,02; H, 5,92; N, 12,61; Cl, 7,75.

378 pavyzdys



(S)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

78 pavyzdžio junginio laisvos bazės (100 mg, 0,31 mmol) tirpalas izopropanolyje (5 ml) gryninamas, naudojant chiralinės fazės preparatinę HPLC (chiralpak AD kolonėlė, pagaminta Chiral Technologies Inc. (50 mm x 500 mm), 25:75:0,1 izopropanolis:heksanas:triethylaminas, srauto greitis 55 ml/min.), ir gaunamas izomeras A, esant 36 min. sulaikymo laikui (18 mg, 13 %, 378 pavyzdžio junginio laisva bazė), ir izomeras B, esant 54 min. sulaikymo laikui. Hidrochloridas pagaminamas pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

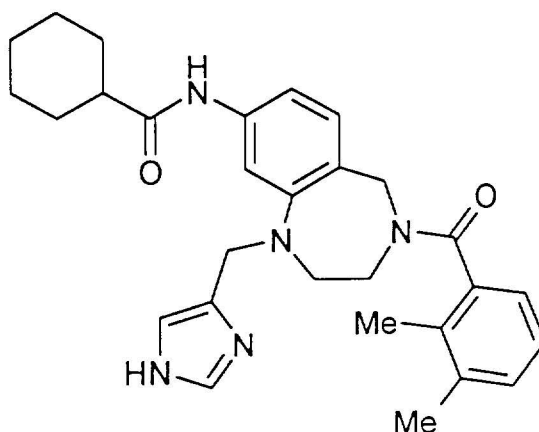
MS: $(M+H)^+$ 476.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{21}H_{23}N_4O_2SBr \cdot 1,2 H_2O \cdot 0,7 HCl$.

Išskaičiuota: C, 47,43; H, 4,85; N, 10,54; S, 6,03; Br, 15,03; Cl, 8,00.

Rasta: C, 47,71; H, 4,66; N, 9,71; S, 5,59; Br, 12,54; Cl, 8,14.

379 pavyzdys



N-[2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2,3-dimetilbenzoil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamidas (dihidrochloridas)

A. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-4-Fmoc-1H-1,4-benzodiazepinas

Į -10 °C temperatūros 22 pavyzdžio junginio D dihidrochlorido (15,0 g, 56,4 mmol) ir DIEA (19,6 ml, 113 mmol) tirpalą dichlormetane (100 ml) pridedama FmocOSu (19,0 g, 56,4 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 val., skaldomas 10 % NaHCO₃ (100 ml) ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 1N HCl (2 x 100 ml). Organinė frakcija plaunama 10 % NaHCO₃ (2 x 100 ml), džiovinama (MgSO₄), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana trinama su eteriu, ir išdžiovinus vakuume gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (15,6 g, 67 %). MS: (M+H)⁺ 416.

B. 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-Fmoc-1H-1,4-benzodiazepinas

Į junginio A (15,5 g, 37,3 mmol) tirpalą 1/1 CH₂Cl₂/AcOH (200 ml) su 4A molekuliniais tinkleliais (6 gm) pridedama 4-formilimidazolo (7,16 g, 74,6 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Dalimis per 15 min. pridedama natrio triacetoksiborhidrido (11,9 g, 56 mmol), ir gautas tirpalas maišomas 3 val. Pridedama 4-formilimidazolo (1,10 g, 11,5 mmol), ir mišinys maišomas 1 val. Dalimis per 15 min. pridedama natrio triacetoksiborhidrido (2,39 g, 11,3 mmol), ir gautas tirpalas maišomas 16 val. Mišinys nufiltruojamas, ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama

CH_2Cl_2 (100 ml) ir skaldoma 10 % NaHCO_3 (200 ml). Organinė frakcija atskiriama, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Sumaišytos organinės frakcijos džiovinamos (MgSO_4), nufiltruojamos ir koncentruojamos vakuume. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (eliuuojant CH_2Cl_2 , atmetamos visos frakcijos, ir produktas išstumiamas iš kolonėlės 9/1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Gaunamas junginys B (17,6 g, 95 %), kuris yra kieta stiklo pavidalo medžiaga. $(\text{M}+\text{H})^+$ 496.

C. N-[2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2,3-dimetilbenzoi)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamidas (dihidrochloridas)

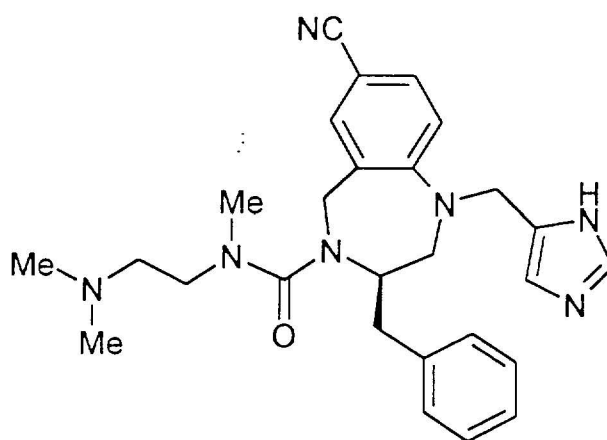
Junginio B (12,0 g, 24,2 mmol) tirpalas DCE (70 ml) supilamas į stiklinėje purtyklės kolboje esančią 2-chlortritilchlorido polistireno dervą (13,9 g, 24,2 mmol, 1,74 mmol/g apkrova, Advanced Chem Tech), kuri buvo išbrinkinta DCE (50 ml) kambario temperatūroje. Pridedama DIEA (4,19 ml, 24,2 mmol), ir mišinys purtomas kambario temperatūroje 72 val. Derva nufiltruojama ir perplaunama DCE (4 x 50 ml). Derva plaunama MeOH (4 x 50 ml), nufiltruojama, ir išdžiovinus vakuume gaunamas oranžinių granulių pavidalo junginys B, prijungtas prie dervos per imidazolo grupę (23,1 g, 89 %; apkrovimas 0,90 mmol/g pagal azoto analizės duomenis). Ši derva (23,1 g, 23,1 mmol) brinkinama DMF (50 ml) 15 min. Įpilama piperidino (50 ml), mišinys putomas 5 val., nufiltruojama, perplaunama DMF (50 ml) ir nufiltruojama. Įpilama DMF (50 ml), ir mišinys purtomas 15 min. Įpilama piperidino (50 ml), ir mišinys purtomas 5 val. Derva nufiltruojama, plaunama ir nufiltruojama, paveikus iš eilės DMF (3 x 50 ml), CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) ir MeOH (3 x 80 ml), įpylus kiekvieno tirpiklio, dervą palaikant 15 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Išdžiovinus dervą vakuume, gaunama oranžinių granulių pavidalo deblokuota prijungta prie dervos medžiaga (18,2 g 80 %, apkrovimas 1,17 mmol/g, pagal azoto analizės duomenis). Derva sudedama į 25 ml Varian Bont Elut Reservoir vamzdį, sujungtą su 20 mM Varian fritu ir uždaromuoju čiaupu su polipropileniniu galiuku. Vamzdis prijungiamas prie Vac Elut SPS24 ant Innova 2000 Platform Shaker. Derva brinkinama CH_2Cl_2

(2 ml) 15 min. Į dervą įpilama 2,3-dimetilbenzenkarboksirūgšties 0,77 M tirpalo DMF (1,25 ml). Į šį dervos mišinį įpilama 0,92 M HOAT tirpalo DMF (1,04 ml) ir 0,46 M DIC tirpalo CH_2Cl_2 (2,08 ml). Platformine purtykle kietafazė reakcija maišoma @285 RPM 16 val. Vamzdyje esantis mišinys nufiltruojamas, ir derva plaunama ir nufiltruojama, paveikus iš eilės DMF (3 x 5 ml), CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) ir MeOH (3 x 5 ml), įpylus kiekvieno tirpiklio, dervą palaikant 15 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Derva vėl brinkinama CH_2Cl_2 (2 ml) 15 min. Į dervą įpilama 0,77 M 2,3-dimetilbenzenkarboksirūgšties tirpalo DMF (1,25 ml). Į šį dervos mišinį įpilama 0,92 M HOAT tirpalo DMF (1,04 ml) ir 0,46 M DIC tirpalo CH_2Cl_2 (2,08 ml). Platformine purtykle kietafazė reakcija maišoma @285 RPM 16 val. Vamzdyje esantis mišinys nufiltruojamas, ir derva plaunama ir nufiltruojama, paveikus iš eilės DMF (3 x 5 ml), CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) ir MeOH (4 x 5 ml), įpylus kiekvieno tirpiklio, dervą palaikant 15 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Ši operacijų seka duoda N4-acilintą prie dervos prijungtą medžiagą, kuri naudojama tolimesnėje stadijoje. Ši derva brinkinama 1/1 DMF/ CH_2Cl_2 (2 ml) 15 min. Į dervos mišinį pridedama 0,23 M $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,222g, 0,97 mmol) tirpalo ir TEA (0,672 ml, 4,83 mmol) tirpalo CH_2Cl_2 (4ml). Dervos mišinys purtomas 16 val. Vamzdyje esantis mišinys nufiltruojamas, ir derva plaunama ir nufiltruojama, paveikus iš eilės DMF (3 x 5 ml), CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) ir MeOH (3 x 5 ml), įpylus kiekvieno tirpiklio, dervą palaikant 15 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Ši derva brinkinama 1/1 DMF/ CH_2Cl_2 (2 ml) 15 min., ir visa šios stadijos procedūra pakartojama du kartus. Ši operacijų seka duoda 8-aminogrupę turinčią prie dervos prijungtą medžiagą, kuri naudojama tolimesnėje stadijoje. Ši derva brinkinama CH_2Cl_2 (2 ml) 15 min. Į dervą pridedama 0,77 M cikloheksilkarboksirūgšties tirpalo DMF (1,25 ml). Pridedama 0,92 M HOAT tirpalo DMF (1,04 ml) ir 0,46 M DIC tirpalo CH_2Cl_2 (2,08 ml). Platformine purtykle kietafazė reakcija maišoma @285 RPM 16 val. Vamzdyje esantis mišinys nufiltruojamas, ir derva plaunama ir nufiltruojama, paveikus iš eilės DMF (3 x 5 ml), CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) ir MeOH (3 x 5 ml), įpylus kiekvieno tirpiklio, dervą palaikant 15 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Ši derva vėl brinkinama CH_2Cl_2 (2 ml) 15 min. Į dervą pridedama 0,77 M cikloheksilkarboksirūgšties tirpalo DMF (1,25 ml).

Pridedama 0,92 M HOAT tirpalo DMF (1,04 ml) ir 0,46 M DIC tirpalo CH_2Cl_2 (2,08 ml). Platformine purtykle kietafazė reakcija maišoma @285 RPM 16 val. Vamzdyje esantis mišinys nufiltruojamas, ir derva plaunama ir nufiltruojama, paveikus iš eilės DMF (3 x 5 ml), CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) ir MeOH (3 x 5 ml), įpylus kiekvieno tirpiklio, dervą palaikant 15 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Ši operacijų seka duoda 8-acilintą turinčią prie dervos prijungtą medžiagą, kuri naudojama tolimesnėje stadijoje. Derva brinkinama CH_2Cl_2 (4 ml) 15 min. Pridedama trietilsilano (0,51 ml, 3,2 mmol, 10 ekv.). Dervos mišinys veikiamas TFA (4 ml), ir reakcijos mišinys purtomas 1 val. Filtratas surenkamas vakuuminės filtracijos būdu. Derva vėl brinkinama CH_2Cl_2 (4 ml) 15 min. Pridedama trietilsilano (0,51 ml, 3,2 mmol, 10 ekv.). Dervos mišinys veikiamas TFA (4 ml), ir reakcijos mišinys purtomas 1 val. Filtratas surenkamas vakuuminės filtracijos būdu. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), reikiamos frakcijos surenkamos ir koncentruojamos vakuume. Liekana ištirpinama CH_3CN (2 ml), veikiamą 1N HCl (1 ml) ir sukonzentruojama vakuume keturis kartus. Ši liekana ištirpinama CH_3CN (2 ml), veikiamą 1N HCl (1 ml), ir po tirpalo liofilizavimo gaunamas 379 pavyzdžio junginys (0,0075 g, 4 % bendra išeiga), kuris yra stiklo pavidalo kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 486.

380 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas
(trifluoracetatas, 1:2)**

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-4-(4-nitrofeniloksikarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 248 pavyzdžio junginio C (200 mg, 0,76 mmol) tirpalą THF (20 ml) argono atmosferoje pridedama 4-nitrofenilchlorformiato (0,88 ml, 0,76 mmol). Tirpalas maišomas 8 val., supilamas į vandeninę vandenilio chlorido rūgštį (150 ml, 1N), ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 150 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojama iki alyvos, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (50 g silikagelio, 2:1 heksanas:etilacetatas), ir gaunamas junginys A (230 mg, 70 %), kuris yra skaidri alyva.

B. (R)-7-Ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-N-metil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas

Junginio A (110 mg, 0,26 mmol) tirpalas N,N,N'-trimetiletilendiamine (2 ml) kaitinamas hermetiniame slėgį išlaikančiame vamzdyje 110 °C temperatūroje 18 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, tirpalas supilamas į vandeninį natrio hidroksidą (100 ml, 1N), ekstrahuojama etilacetatu (2 x 150 ml), džiovinama (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume gaunamas rudos pastos pavidalo negrynas junginys B (išeiga >100 %).

C. (R)-7-Ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamidas (trifluoracetatas, 1:2)

Junginio B (140 mg, 0,35 mmol) ir 4-formilimidazolo (68 mg, 0,7 mmol) tirpalas dichloretane (2 ml) ir acto rūgštyje (2 ml) maišomas kambario temperatūroje 30 min., ir pridedama natrio triacetoksiborhidrido (150 mg, 0,7 mmol). Tirpalas pašildomas iki 60 °C, maišoma 18 val., ir pridedamos papildomos porcijos 4-formilimidazolo ir natrio triacetoksiborhidrido (po 0,2 mmol, 4 porcijos per 8 val.); mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir

amonio hidroksidu (5 ml, konc.), ir maišoma dar 30 min. Šis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 25 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu (25 ml, sotus tirpalas), po to amonio chloridu (25 ml, sotus vandeninis tirpalas), džiovinami (Na_2SO_4) ir sukonzentruojami vakuume iki pusiau kietos medžiagos. Ši negryna medžiaga gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas, C-18 kolonėlė), ir po liofilizavimo gaunamas junginys C, kuris yra balta kieta medžiaga (80 mg, 48 %).

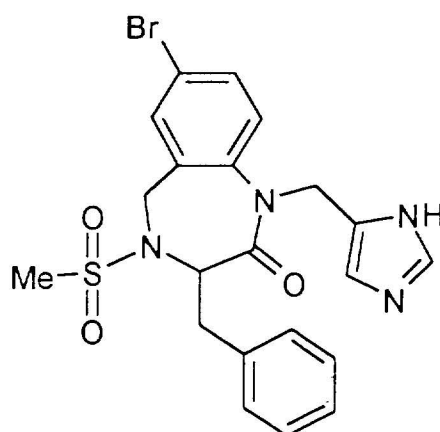
MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 471.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O} \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 2,1 \text{ TFA}$.

Išskaičiuota: C, 51,27; H, 5,14; N, 13,42; F, 16,38.

Rasta: C, 51,60; H, 4,93; N, 13,47; F, 16,28.

381 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-okso-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

A. N-((2-Nitrofenil)metil)fenilalanino metilo esteris

I 2-nitrobenzaldehido (5 g, 33 mmol) tirpalą acto rūgštyje (150 ml) pridedama D,L-fenilalanino O-metilo esterio (8,54 g, 40 mmol), o po to natrio acetato (3,5 g, 43 mmol). Lėtai pridedama natrio triacetoksiborhidrido (9,09 g, 43 mmol), ir mišinys šildomas 80 °C temperatūroje 4 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, sukonzentruojamas vakuume iki pastos (≈20 ml) ir ištirpinamas etilacetate (100 ml). Tirpalas neutralizuojamas sočiu natrio

karbonatu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 200 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys A, kuris yra ruda alyva (11,25 g, > 100 %).

B. N-((2-Nitrofenil)metil)-N-(metansulfonil)-fenilalanino metilo esteris

I junginio A (1,12 g, 3,5 mmol) tirpalą piridine (10 ml), esantį ledo vonioje, argono atmosferoje lėtai įpilama metansulfonilchlorido (1,08 ml, 14,0 mmol). Tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros, supilamas į vandeninę vandenilio chlorido rūgštį (250 ml, 1N), ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 200 ml), ir sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami. Išgryninus gautą alyvą sparčiosios chromatografijos metodu (4:1 heksanas:etilacetatas), gaunamas junginys B (660 mg, 48 %), kuris yra skaidri alyva.

C. N-((2-Aminofenil)metil)-N-(metansulfonil)-fenilalanino metilo esteris

Junginio B (660 mg, 1,68 mmol), alavo(II) chlorido (1,52 g, 6,7 mmol) ir etilacetato (75 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to skaldomas vandeniniu, o po to kietu kalio karbonatu (5 ml, po to 5 g). Mišinys nufiltruojamas, filtratas ekstrahuojamas, organinė fazė džiovinama (MgSO_4), koncentruojama vakuume ir gryninama naudojant sparčiąją chromatografiją (3:1 heksanas:etilacetatas). Gaunamas junginys C (315 mg, 52 %), kuris yra skaidri alyva.

D. N-((2-Amino-5-bromfenil)metil)-N-(metansulfonil)-fenilalanino metilo esteris

Junginys D (balta kieta medžiaga) 60 % išeiga pagaminamas iš junginio C pagal 262 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką, išskyrus tai, kad junginys gryninamas perkristalinant iš metanolio.

E. N-[[2-(Imidazol-4-il)metil]-amino]-fenil]-metil]-N-(metansulfonil)-fenilalanino metilo esteris

Junginys E (pusiau kieta medžiaga) 100 % išeiga pagaminamas iš junginio D pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, maišant 4 val., ir toliau naudojama negryninta laisva bazė.

F. N-[[2-(Imidazol-4-il)metil]-amino]-fenil]-metil]-N-(metansulfonil)-fenilalaninas

Junginio E (200 mg, 0,38 mmol) ir LiOH (80 mg, 2 mmol) tirpalas THF (6 ml), metanolyje (1 ml) ir vandenyje (1 ml) maišomas kambario temperatūroje 1 val., sukonzentruojamas vakuume iki 2 ml ir supilamas į vandeninę vandenilio chlorido rūgštį (20 ml). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas junginys F (150 mg, 78 %), kuris yra skaidri alyva.

G. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-okso-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

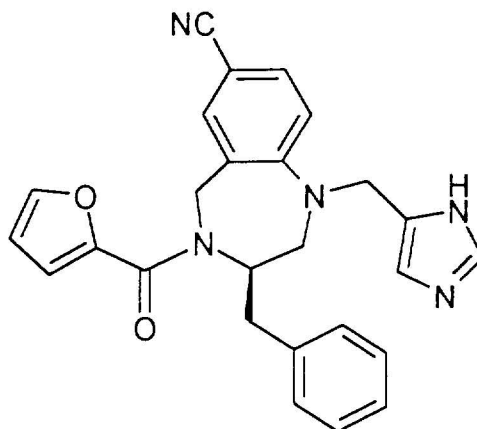
Junginio F (150 mg, 0,29 mmol), DMF (3 ml), DIEA (0,66 ml, 0,725 mmol) ir BOP (193 mg, 0,43 mmol) mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Mišinys paskirstomas tarp natrio karbonato (100 ml, sotus tirpalas) ir etilacetato (100 ml), vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (2 x 50 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4) ir koncentrojami. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % trifluoracto rūgšties gradientas, C-18 kolonėlė), ir po liofilizavimo gaunamas junginys G, kuris yra balta kieta medžiaga (65 mg, 46 %).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 490.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{SBr} \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,0 \text{ TFA}$.

Išskaičiuota: C, 44,33; H, 3,91; N, 8,99; S, 5,14; Br, 12,82.

Rasta: C, 44,29; H, 3,59; N, 8,74; S, 5,05; Br, 12,78.



(R)-7-Ciano-4-(2-furanilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:1)

A. (R)-7-Ciano-4-(2-furanilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys A (alyva) 100 % išeiga pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C ir furan-2-karboksirūgšties pagal 381 pavyzdyje aprašytą junginio G gavimo metodiką, maišant 18 val., apdorojant citrinos rūgštimi ir negryninant.

B. (R)-7-Ciano-4-(2-furanilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas, 1:1)

Junginys B (balta kieta medžiaga) 7 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 380 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką.

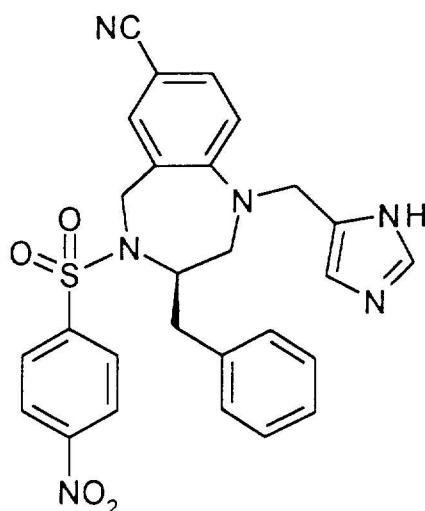
MS: $(M+H)^+$ 438.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{26}H_{23}N_5O_2 \cdot 2,0 H_2O \cdot 1,0 TFA$.

Išskaičiuota: C, 57,24; H, 4,80; N, 11,92.

Rasta: C, 57,22; H, 4,26; N, 11,74.

383 pavyzdys

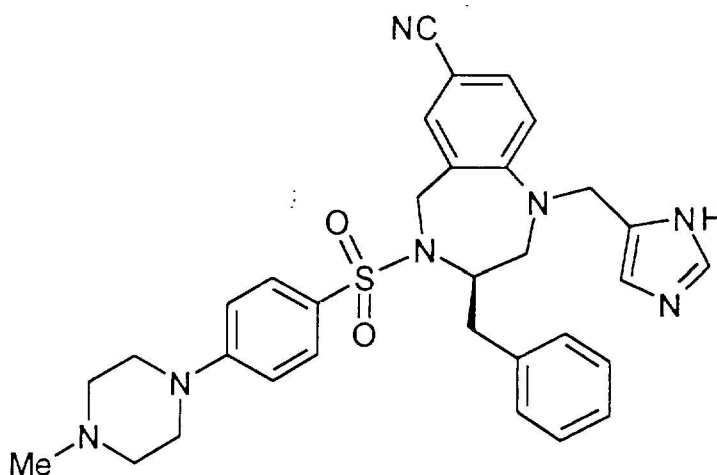


**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas)**

383 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 3 % išeiga pagaminamas iš 4-nitrobenzensulfonilchlorido ir 248 pavyzdžio junginio C pagal reakcijų seka, naudojamą šiems junginiams gauti: 350 pavyzdžio junginiui C, išskyrus tai, kad reakcija vykdoma kambario temperatūroje ir produktas negryninamas; 380 pavyzdžio junginiui C.

MS: $(M+H)^+$ 529.

384 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas)**

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-4-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (200 mg, 0,48 mmol, pagaminto taip, kaip aprašyta 291 pavyzdyje) ir DMF (2 ml) mišinį pridedama N-metilpiperazino (2 ml). Tirpalas kaitinamas 110 °C temperatūroje ir maišomas 6 val., supilamas į vandeninę vandenilio chlorido rūgštį (150 ml, 1M) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 100 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄), koncentruojami, ir perkristalinius liekaną iš dichlormetano, gaunamas junginys A (50 mg, 21 %), kuris yra pilka kieta medžiaga.

**B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[4-metil-1-piperazinil)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas)**

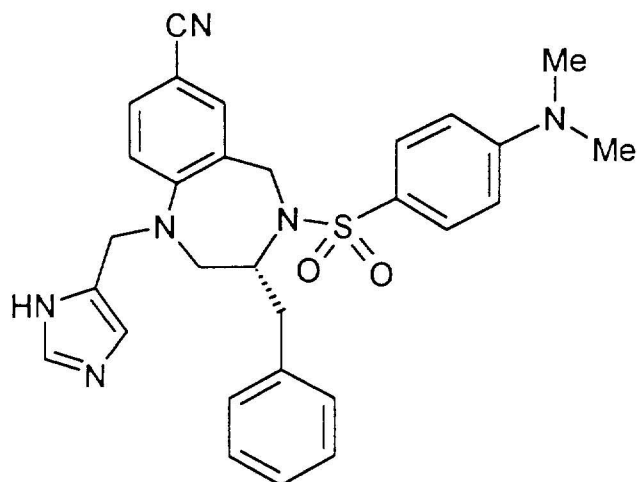
Junginys B (balta kieta medžiaga) 65 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 380 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką, maišant kambario temperatūroje.

MS: (M+H)⁺ 581.

Analizė išskaičiuota pagal C₃₂H₃₅N₇O₃S · 2,0 H₂O · 2,0 TFA.

Išskaičiuota: C, 51,12; H, 4,89; N, 11,59; S, 3,79.

Rasta: C, 50,83; H, 4,68; N, 11,43; S, 4,47.



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[[4-dimetilamino)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-4-[[[4-(dimetilamino)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (200 mg, 0,48 mmol, pagaminto taip, kaip aprašyta 291 pavyzdyje) tirpalas dimetilamine (2 ml, 2M THF) maišomas 60 oC temperatūroje užlydytame slėgį išlaikančiame vamzdelyje 24 val. Vėl pridedama dimetilamino (4 ml, 2M THF), ir tirpalas maišomas dar 6 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume iki pastos pavidalo liekanos, ir perkristalinus ją iš metanolio, gaunamas junginys A (50 mg, 25 %), kuris yra pilka kieta medžiaga.

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[[4-(4-dimetilamino)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trifluoracetatas)

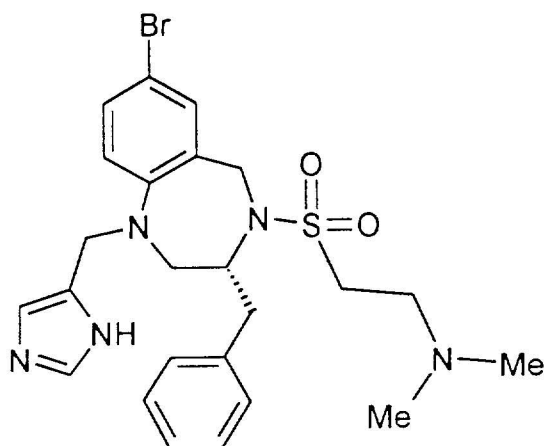
Junginys B (balta kieta medžiaga) 43 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 380 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{29}H_{30}N_6O_2S \cdot 1,3 H_2O \cdot 0,9 TFA$.

Išskaičiuota: C, 56,68; H, 5,17; N, 12,88; S, 4,91; F, 7,80.

Rasta: C, 56,36; H, 5,07; N, 12,51; S, 5,39; F, 7,78.

386 pavyzdys



**(R)-7-Brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

A. (R)-7-Brom-4-[etenilsulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas

Į 224 pavyzdžio junginio B (10 g, 31,5 mmol) tirpalą dichlormetane (120 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas 2-chloretansulfonilchlorido (3,2 ml, 30 mmol) tirpalas dichlormetane (10 ml). Sulašinamas DIEA (5,2 ml, 30 mmol). Po 15 min. pridedama 2-chloretansulfonilchlorido (1,5 ml, 15 mmol), o po to DIEA (10,4 ml, 60 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, po to jis supilamas į vandenį (80 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 1N HCl ir sočiu vandeniniu NaHCO₃ (po 80 ml), džiovinamas (MgSO₄), ir sukonzentravus vakuumu gaunamas gelsvų kietų putų pavidalo junginys A (15,2 g). MS: (M+H)⁺ = 406⁺.

B. (R)-7-Brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas

Į kolbą sudedamas junginys A (7 g) ir supilamas dimetilamino tirpalas THF (2M, 20 ml). Kolba užkemšama, mišinys maišomas 18 val., sukonzentruojama, ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę,

eliuuojamą 20 % acetonu chloroforme, gaunamas junginys B (48 %, skaičiuojant pagal 224 pavyzdžio junginį B).

C. (R)-7-Brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Į junginio B (5,3 g, 11,7 mmol) tirpalą dichlormetane (100 ml) pridedama acto rūgštis (15 ml) ir 4-formilimidazolo (1,15 g, 12 mmol). Po 10 min. pridedama natrio triacetoksiborhidrido (2,54 g, 12 mmol). Po 3 val. pridedama 4-formilimidazolo (0,5 g, 5,8 mmol) ir borhidrido (1,2 g, 5,5 mmol). Po 5 val. mišinys koncentruojamas. Į liekaną įpilama vandeninio amoniako (100 ml) ir chloroformo (100 ml), ir mišinys intensyviai maišomas 0,5 val. Atskiriami abu sluoksniai, ir organinis sluoksnis vėl plaunamas vandeniniu amoniaku (100 ml). Sumaišyti vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami chloroformu (100 ml), abu organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (K_2CO_3) ir koncentruojami. Įšgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę metodu (5 % ir 10 % MeOH chloroforme gradientas), gaunama kieta medžiaga, kuri ištirpinama dichlormetane (50 ml), ir per tirpalą burbuliuokais leidžiamas dujinis HCl. Sukoncentravus mišinį vakuumu, gaunama kieta medžiaga, kuri ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas junginys C (5,2 g, 73 %).

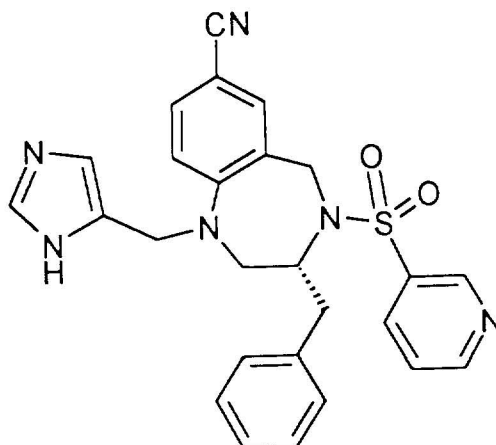
MS: $(M+H)^+$ 532.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{24}H_{30}BrN_5O_2S \cdot 2 HCl$.

Išskaičiuota: C, 47,61; H, 5,33; N, 11,57.

Rasta: C, 47,36; H, 5,45; N, 11,34.

387 pavyzdys

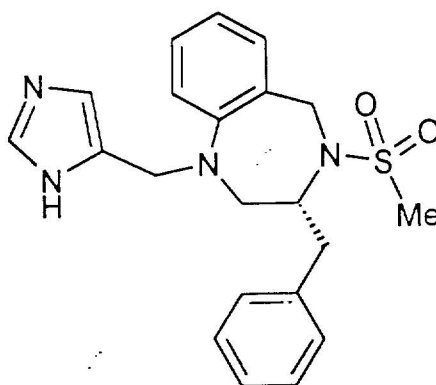


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(3-piridinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

387 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) 15 % išeiga pagaminamas iš 248 pavyzdžio junginio C ir 3-piridinsulfonilchlorido pagal 284 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS: $(M+H)^+$ 485.

388 pavyzdys



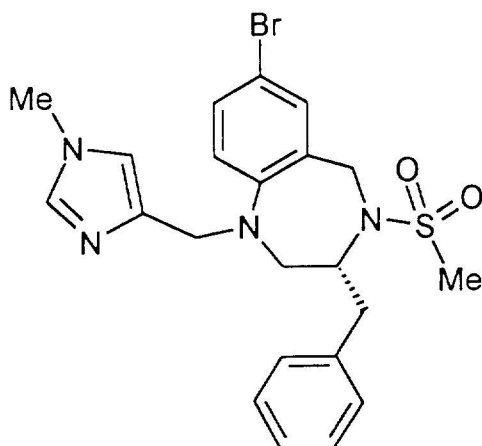
2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

I 224 pavyzdžio junginio laisvos bazės (0,104 g, 0,19 mmol) tirpalą THF (10 ml) -78 °C temperatūroje pridedama BuLi (1,0 M THF, 5 mmol). Po 5 min. pridedama H₂O/THF (1:1, 10 ml). Tirpalas prisotinamas NaCl. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Sumaišytos organinės fazės

džiovinamos Na_2SO_4 . Nugarinus tirpiklį, gaunama kieta medžiaga, kuri gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir pavertus ją HCl druska, gaunama 25 mg (30 %) 388 pavyzdžio junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 397.

389 pavyzdys

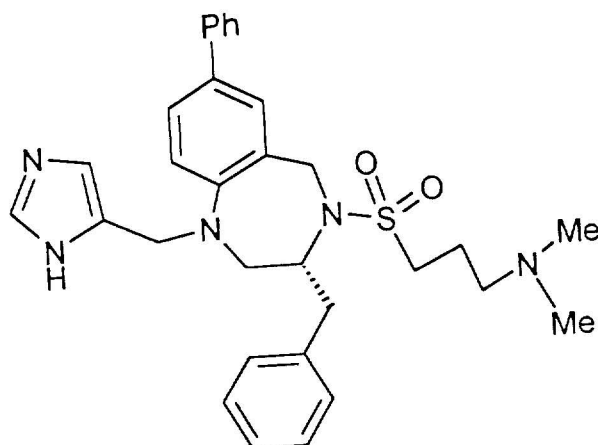


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Į 224 pavyzdžio junginio laisvos bazės (0,23 g, 0,19 mmol) tirpalą DMF/THF (1:1,10 ml) $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje pridedama NaH (60 % mineralinėje alyvoje, 1 g). Po 20 min. pridedama MeI (0,7 ml). Mišinys maišomas $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 1 val., skaldomas MeOH (5 ml) ir praskiedžiamas CH_2Cl_2 (20 ml). Organinė fazė plaunama 2,5 % NaOH. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 . Nugarinus tirpiklį, gaunama kieta medžiaga, kuri gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), o po to preparatinės TLC metodu (8 % MeOH, 2 % iPr_2NH CH_2Cl_2), ir gaunama 10 mg 389 pavyzdžio junginio (10 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 491.

390 pavyzdys



(R)-4-[[3-(Dimetilamino)propil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. (R)-4-[[3-Chlorpropil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio D (4,7 g, 15 mmol) ir DIEA (7 ml, 40 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (40 ml) 0 °C temperatūroje lėtai supilamas 3-chlorpropansulfonilchlorido (2 ml, 16 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (5 ml). Po 2 val. tirpiklis nugarinamas. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (20 ml), tirpalas plaunamas 1N NaOH (2 x 50 ml), džiovinamas, ir nugarinus gaunamas alyvos pavidalo junginys A (5,5 g).

B. (R)-4-[[3-Chlorpropil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginio A (5,5 g) ir 4-formilimidazolo (3 g, 30 mmol) tirpalas $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:5, 300 ml) maišomas 1 val. Pridedama $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (iš viso 9 g, 42 mmol) (3 g kas 4 val.), ir tirpalas maišomas 12 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana veikiama 3 % NaOH (50 ml). Kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama vandeniu (5 x 100 ml), ir išdžiovinus gaunamas junginys B (7,5 g).

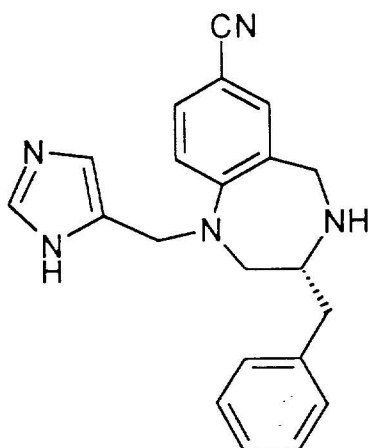
C. (R)-4-[[3-(Dimetilamino)propil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginio B (7 g) ir dimetilamino (2,0 M THF, 75 ml, 150 mmol) tirpalas DMF (150 ml) šildomas (užlydytame vamzdelyje) 80 °C temperatūroje 30 val. DMF nugarinamas. Liekana perleidžiama per trumpą silikagelio kolonėlę (5 % MeOH, 0,5 % NH_4OH CH_2Cl_2). Eliuentas nugarinamas, o liekana grynama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir pavertus ją HCl druska, gaunamas junginys C, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga (5,0 g, 60 % skaičiuojant pagal 226 pavyzdžio junginį D).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 544.

^1H -BMR (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), 7,1-7,6 (m, 13H, 8,92 (s, 1H).

391 pavyzdys

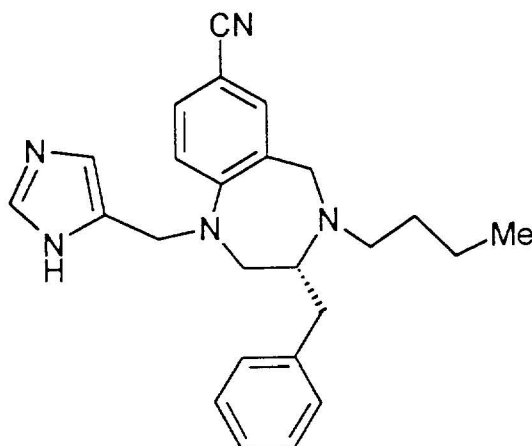


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

391 pavyzdžio junginys yra 280 pavyzdžio junginys C.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 244.

392 pavyzdys

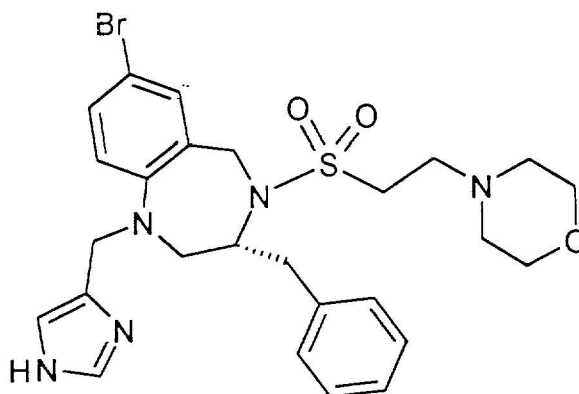


4-Butil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

391 pavyzdžio junginio (0,23 g, 0,7 mmol) ir sviesto aldehido (1 g, 14 mmol) tirpalas 1:4 AcOH/CH₂Cl₂ (25 ml) maišomas kambario temperatūroje 1 val. Pridedama NaBH(OAc)₃ (3,0 g, 14 mmol) ir maišoma 14 val. Reakcija stabdoma konc. NH₄OH, ir mišinys praskiedžiamas 10 % iPrOH CH₂Cl₂ (50 ml). Organinė fazė plaunama 1N NaOH (2 x 20 ml), džiovinama Na₂SO₄, ir nugarinus gaunama geltona kieta medžiaga (0,4 g), kuri gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Pavertus HCl druska, liofilizuojant su 1N HCl, gaunamas 392 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (45 mg, 12 %).

MS (M+H)⁺ 400.

393 pavyzdys



**(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

A. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

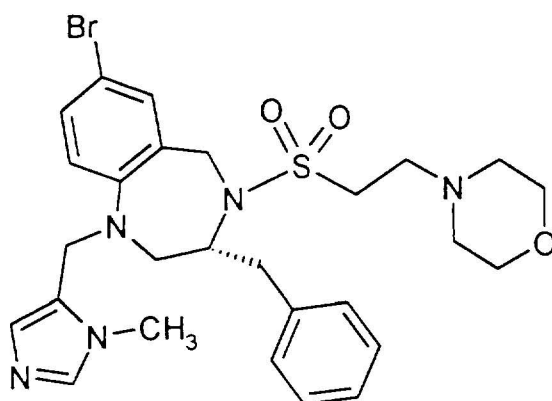
I 386 pavyzdžio junginio A (0,23 g, 0,34 mmol, 61 % grynumo) tirpalą THF (1,5 ml) kambario temperatūroje pridedama morfolino (0,2 ml). Mišinys maišomas 16 val., praskiedžiamas etilacetatu (15 ml), plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu (po 15 ml), džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę metodu, eliuuojant 20 % acetonu chloroforme, ir gaunamas junginys A, kuris yra balta kieta medžiaga (130 mg, 77 %).

**B. (R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

Junginio A (0,060 g, 0,12 mmol), 4-formilimidazolo (0,011 g, 0,12 mmol), 3A molekulių tinklelių ir AcOH (0,2 ml) mišinys dichlorethane (0,3 ml) maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje. Po 2 val. pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,025 g, 0,12 mmol). Pamašius 16 val., mišinys praskiedžiamas CHCl_3 (10 ml), NH_4OH (5 ml) ir NaHCO_3 (5 ml) ir maišomas 30 min. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO_3 , vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu (po 3 x 10 ml), džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir koncentruojama. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Tinkamos frakcijos koncentruojamos vakuume. Liekana nugarinama iš MeOH (1 ml) ir 1N HCl (1 ml) 3 kartus. Ši liekana ištirpinama vandenyje ir po liofilizavimo gaunamas junginys B, kuris yra geltona kieta medžiaga (0,019 g, 28 %).

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 574.

394 pavyzdys

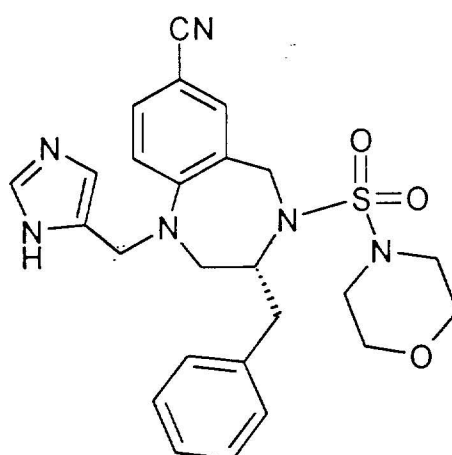


**(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(dihidrochloridas)**

394 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 23 % išeiga pagaminamas iš 393 pavyzdžio junginio A ir N-metil-5-formilimidazolo pagal 393 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką, maišant ir virinant su grįžtamu šaldytuvu 7 val. prieš pridedant hidrido, atšaldant iki kambario temperatūros, pridedant hidrido ir, pridėjus hidrido, maišant 16 val.

MS (M+H)⁺ 588.

395 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-4-(4-morfolinilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I 248 pavyzdžio junginio C (263 mg, 1 mmol) tirpalą acetonitrile (2 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama morfolinsulfamoilo chlorido (371 mg, 2 mmol) ir DIEA (0,35 ml, 2 mmol). Gautas rudas mišinys maišomas 65 val., sukonzentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp 1N HCl ir chloroformo (po 10 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NaHCO_3 , džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę metodu, eliuuojant 40 % ir 50 % EtOAc heksanuose laipsnišku gradientu, ir gaunamas junginys A (95 mg, 71 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

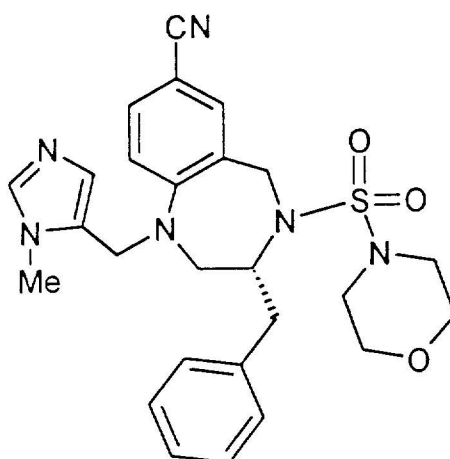
MS $(M+H)^+ = 413$.

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

I junginio A (206 mg, 0,5 mmol) tirpalą 1,2-dichlorethane (2 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 4-formilimidazolo (380 mg, 4 mmol), HOAc (0,5 ml) ir 3A mloekulinių tinklelių. Mišinys sušildomas iki 50 °C ir pridedama natrio triacetoksiborhidrido (330 mg, 1,5 mmol). Po 18 val. dar pridedama hidrido (212 mg, 1 mmol). Dar po 5 val. mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, nufiltruojamas per celitą ir atsargiai paveikiamas 30 % NH_4OH (10 ml) ir chloroformu (10 ml). Mišinys intensyviai maišomas 1 val., organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas 15 % amoniako tirpalu (15 ml), džiovinamas (K_2CO_3) ir koncentruojamas. Gauta ruda alyva gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuojamą 5 % MeOH chloroforme, ir gaunama junginio B laisva bazė (150 mg, 61 %), kuri yra balta kieta medžiaga. 26 mg šios medžiagos veikiami 1N HCl eteryje, ir sukonzentravus vakuume gaunamas junginys B (28 mg).

MS $(M+H)^+ = 493$; $(M-H)^- = 491$.

396 pavyzdys



**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-[(4-morfolinil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-trifenilmetil-1H-imidazol-4-il)metil]-4-[(4-morfolinil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 395 pavyzdžio junginio laisvos bazės (120 mg, 0,24 mmol) tirpalą acetonitrile (2 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama trifenilmetilchlorido (83 mg, 0,3 mmol) ir DIEA (0,053 ml, 0,3 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama chloroforme (15 ml), ir tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaHCO_3 (po 15 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Liekana plaunama šiltais heksanais (2 x 5 ml), ir gaunamas junginys A (178 mg, 100 %), kuris yra gelisva kieta medžiaga.

**B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-[(4-morfolinil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

Į junginio A (170 mg, 0,23 mmol) tirpalą dichlormetane (2 ml) $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje argono atmosferoje pridedama metiltriflato (0,027 ml, 0,24 mmol). Po 1 val. šaldymo vonia pakeičiama ledo vonia ($0\text{ }^\circ\text{C}$). Po 2 val. įpilama 50 % vandeninės acto rūgšties (2 ml), ir mišinys virinamas su

grįžtamam šaldytuvui 40 min. Pridedama chloroformo ir sotos NaHCO_3 (po 10 ml), ir mišinys atsargiai maišomas tol, kol sumašėja dujų skyrimasis. Atsargiai dedamas kietas K_2CO_3 , kol vandeninio sluoksnio pH pasidaro lygus 11. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (K_2CO_3) ir koncentruojamas vakuume. Kieta liekana plaunama šiltais heksanais ir eteriu (po 2 x 10 ml). Kieta medžiaga ištirpinama EtOAc (5 ml) ir pridedama 1N HCl eteryje (2 ml). Nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos EtOAc (3 x 5 ml). Išdžiovinus šią kietą medžiagą vakuume 40 °C temperatūroje, gaunamas junginys B, kuris yra gelsva kieta medžiaga (110 mg, 84 %).

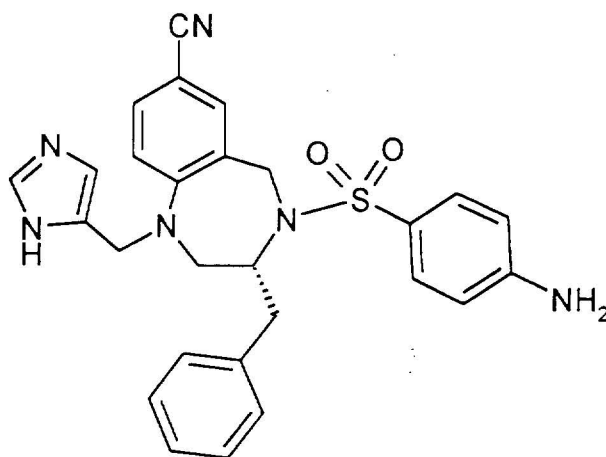
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 507$.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 1,7 \text{ HCl}$.

Išskaičiuota: C, 54,75; H, 5,61; N, 14,73.

Rasta: C, 55,15; H, 5,68; N, 14,29.

397 pavyzdys

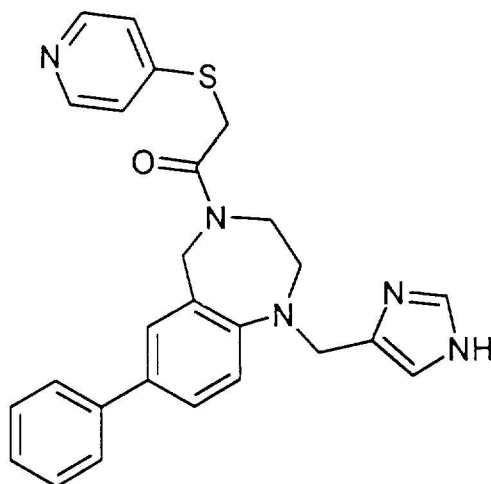


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-aminofenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

Į maišomą 383 pavyzdžio junginio laisvos bazės (5 mg) tirpalą etilacetate pridedama SnCl_2 . Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val. Pridedama NH_4OH , o po to MgSO_4 . Suspensija nufiltruojama, o filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama metanolyje, pridedama 1N

HCl eteryje. Nugarinus tirpiklį, gaunama 2,0 mg (40 %) 397 pavyzdžio junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga.

398 pavyzdys

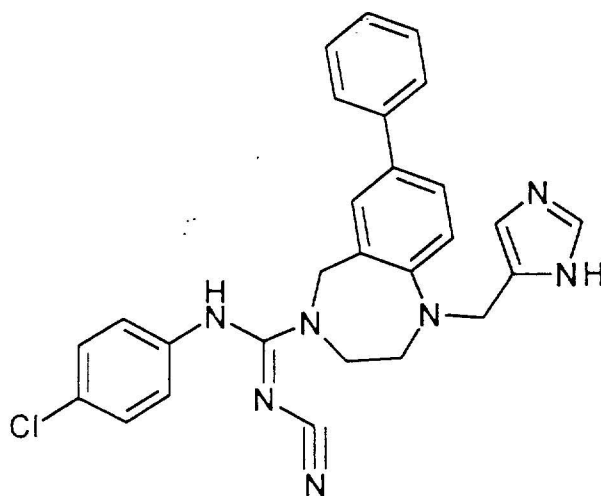


2,3,4,5-Tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-piridiltio)acetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

398 pavyzdžio junginys pagaminamas iš 33 pavyzdžio junginio B pagal 101-201 pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

MS (M+H)⁺ 456.

399 pavyzdys



N-(4-Chlorfenil)-N'-ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidaminas (monohidrochloridas)

A. N-(4-Chlorfenil)-N'-ciano-1,2,3,5-tetrahidro-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidaminas

Į maišomą 12 pavyzdžio junginio B (110 mg, 0,5 mmol) tirpalą DMF pridedama N-(4-chlorfenil)-N'-cianokarbamido (130 mg, 0,62 mmol), o po to EDC (120 mg, 0,61 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus NH_4Cl tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir koncentruojamas. Perkristalinus liekaną iš MeOH , gaunamas junginys A, kuris yra kieta medžiaga (150 mg, 75 %). MS: 402 (M+H).

B. N-(4-Chlorfenil)-N'-ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidaminas (monohidrochloridas)

Junginys B (kieta medžiaga) 78 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 1 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

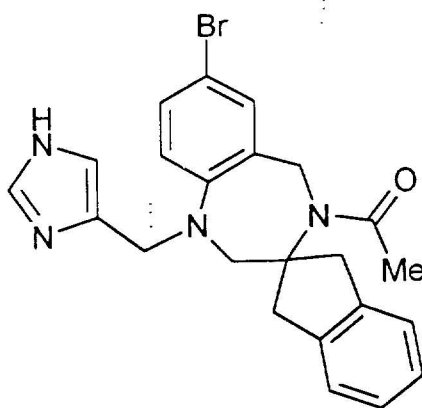
MS: 482 (M+H).

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{Cl} \cdot 2,2 \text{ HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Išskaičiuota: C, 54,30; H, 4,93; N, 16,42; Cl, 18,99.

Rasta: C, 54,57; H, 4,90; N, 16,76; Cl, 18,90.

400 pavyzdys



4-Acetil-7-brom-1,2,4,5,1',3'-heksahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-[2H]indenas] (dihidrochloridas)

A. N-[(2-Amino-5-bromfenil)karbonil]-2-amino-2-indankarboksirūgštis

2-Amino-2-indankarboksirūgštis (680 mg, 4,15 mmol), bromizatoinės rūgšties anhidrido (1,0 g, 4,15 mmol) ir piridino-HCl (2,0 g, 1,72 mmol) tirpalas piridine (30 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., atšaldomas ir koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp vandens (200 ml) ir etilacetato (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x 100 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas gelsvas stiklo pavidalo junginys A (350 mg, 22 %). MS (M+H)⁺ 375.

B. 7-Brom-1,2,4,5,1',3'-heksahidro-spiro[3H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion-3,2'-[2H]indenas]

Junginio A (350 mg, 0,93 mmol), EDC (203 mg, 1,02 mmol), DIEA (0,35 ml, 2,00 mmol) ir HOBt (135 mg, 1,00 mmol) tirpalas DMF (10 ml) maišomas 16 val., po to supilamas į vandenį (100 ml). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Sumaišyti etilacetatiniai sluoksniai plaunami vandeniu (3 x 100 ml), sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas rudas stiklo pavidalo junginys B (150 mg, 45 %). MS (M+H)⁺ 358.

C. 7-Brom-1,2,4,5,1',3'-heksahidro-spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-[2H]indenas]

Į junginio B (150 mg, 0,42 mmol) tirpalą THF (10 ml) pridedama borano (1M THF, 3 ml, 3 mmol). Tirpalas pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Pridedama metanolio (5 ml), ir tirpalas sukonzentruojamas. Pridedama 5N HCl (10 ml), mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, neutralizuojamas iki pH 6 50 % NaOH ir ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu (30 ml), džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas gelsvo stiklo pavidalo junginys C (70 mg, 50 %). MS (M+H)⁺ 330.

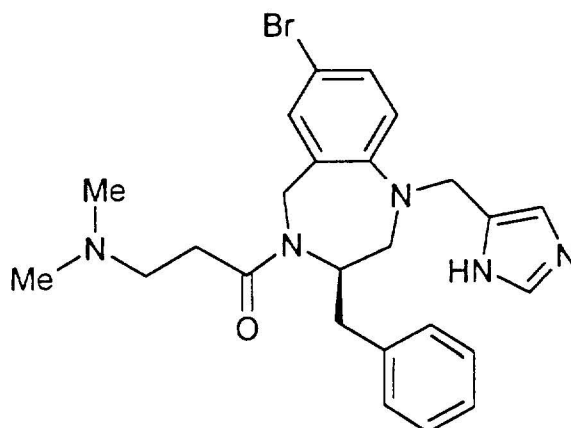
D. 4-Acetil-7-brom-1,2,4,5,1',3'-heksahidro-spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-[2H]indenas]

Junginys C (70 mg, 0,21 mmol) ištirpinamas THF (5 ml) ir pridedama DIEA (37 μ l, 0,21 mmol), o po to acetilchlorido (15 μ l, 0,21 mmol). Tirpalas maišomas 30 min., koncentruojamas, liekana ištirpinama etilacetate (50 ml) ir plaunama vandeniu (3 x 20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas rusvo stiklo pavidalo junginys D.

E. 4-Acetil-7-brom-1,2,4,5,1',3'-heksahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-[2H]indenas] (dihidrochloridas)

Junginys D ir 4-formilimidazolas ištirpinami 1,2-DCE (5 ml) ir pridedama acto rūgšties (0,5 ml), o po to natrio triacetoksiborhidrido. Mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 2 val., ir pridedama sotaus NaHCO_3 (5 ml). Mišinys sukonzentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp vandens (20 ml) ir etilacetato (20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (10 ml), sočiu NaCl tirpalu (10 ml), džiovinamas (MgSO_4), koncentruojamas, ir liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Frakcijos, kuriose yra norimas produktas, sumaišomos koncentruojamos ir liofilizuojamos. Liofilizatas ištirpinamas metanolyje (0,5 ml) ir 1N HCl (5 ml). Šis mišinys koncentruojamas ir liofilizuojamas. Pakartojus šią procedūrą, gaunamas junginys E, kuris yra balta kieta medžiaga (12 mg, 13 %).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 451.

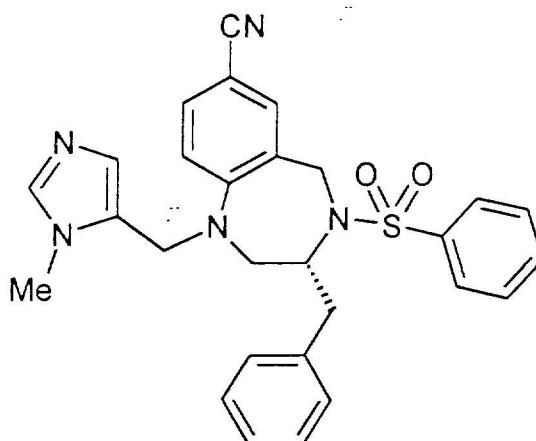


**7-Brom-4-[3-(dimetilamino)-1-oksopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(trifluoracetatas, 1:1)**

401 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) bendra 6 % išeiga pagaminamas iš 224 pavyzdžio junginio B pagal tokių reakcijų seką: EDC/HOBt tarpininkaujamas akrilo rūgšties kopuliavimas DMF, gryninant produktą sparčiosios chromatografijos metodu; reakcija, naudojama 232 pavyzdžio junginiu D gauti; reakcija, naudojama 224 pavyzdžio junginiui D gauti.

MS: $(M+H)^+$ 466.

402 pavyzdys

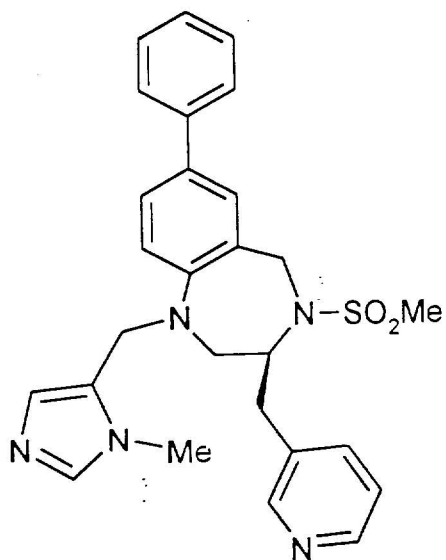


(R)-2,3,4,5-Tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas (monohidrochloridas)

(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]-1H-imidazol-4-il)metil]-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (0,23 g, 0,4 mmol, pagaminto iš 312 pavyzdžio junginio pagal 234 pavyzdyje aprašytą junginio A gavimo metodiką) tirpalas CH_2Cl_2 (3 ml) -78°C temperatūroje per 30 min. supilamas į atšaldytą metiltriflato (2 ml, 17,6 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml). Tirpalas per 4 val. lėtai sušildomas iki 0°C temperatūros. Pridedama PBS buferio (10 ml) ir maišoma 20 min. Organinė fazė atskiriama. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunama alyva, kurią išgryninus atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas) ir pavertus HCl druska, gaunamas 402 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (60 mg, 28 %).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 498.

403 pavyzdys



2,3,4,5-Tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochlorido, 1:1,5, ir trifluoracetato, 1:0,75, druska)

Į 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (0,11 g, 0,27 mmol, pagaminto taip, kaip aprašyta 328

pavyzdyje) su 3 A molekuliniais tinkleliais (50 mg) tirpalą 1/1 DCE ir acto rūgšties mišinyje (1,8 ml) pridedama 1-metil-5-formilimidazolo (0,060 g, 0,54 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,057 g, 0,27 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Į mišinį pridedama 1-metil-5-formilimidazolo (0,060 g, 0,54 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,057 g, 0,27 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min. Pastaroji procedūra pakartojama. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas metileno chloridu (10 ml), nufiltruojamas, ir filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama 1N NaOH (10 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 10 min. Tirpalas ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (vandeninio MeOH su 0,1 % TFA gradientas), atrenkamos tinkamos frakcijos ir koncentruojamos vakuume. Liekana nugarinama iš CH₃CN (5 ml) ir 1N HCl (1 ml) 3 kartus. Ši liekana ištirpinama CH₃CN (1 ml) ir 1N HCl (2 ml), ir po liofilizavimo gaunamas 403 pavyzdžio junginys (0,025 g, 19 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

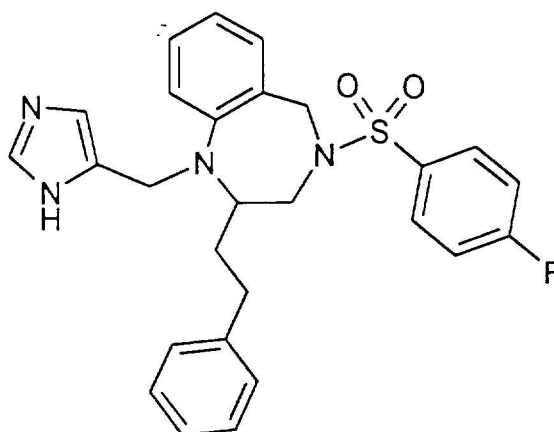
MS: (M+H)⁺ 488.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₇H₂₉N₅O₂S · 1,5 HCl · 2,02 H₂O · 0,75 TFA.

Išskaičiuota: C, 51,54; H, 5,36; N, 10,54.

Rasta: C, 51,27; H, 5,72; N, 10,95.

404 pavyzdys

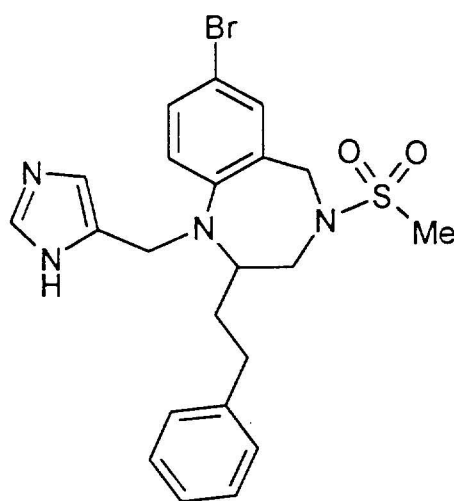


4-[4-(Fluorfenil)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

404 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 41 % išeiga pagaminamas iš 364 pavyzdžio junginio A ir 4-fluorbenzensulfonylchlorido pagal 364 pavyzdyje aprašytą junginio B gavimo metodiką.

MS: $(M+H)^+$ 491.

405 pavyzdys



7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonyl)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

A. 2,3,4,5-Tetrahidro-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas

I maišomą 363 pavyzdžio junginio A (140 mg, 0,52 mmol) tirpalą bevandeniame THF kambario temperatūroje pridedama LAH (110 mg). Gauta suspensija maišoma kambario temperatūroje 18 val., skaldoma pridedant etilacetato, o po to 0,5 ml konc. NH_4OH tirpalo ir nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunamas alyvos pavidalo junginys A (110 mg, 84 %).

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-4-(metilsulfonyl)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas

Junginys B (alyva) 61 % išeiga pagaminamas iš junginio A pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio C gavimo metodiką.

C. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-(metilsulfonil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas

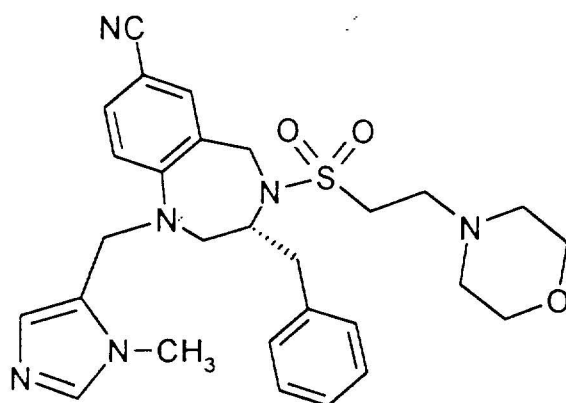
I maišomą junginio C (80 mg, 0,24 mmol) tirpalą CHCl_3 iš karto pridedama tetrabutilamonio perbromido (120 mg, 0,24 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. ir nugarinamas tirpiklis. Liekana paskirstoma tarp vandens ir 50 % etilacetato tirpalo heksanuose. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NH_4Cl tirpalu, džiovinamas, ir sukonzentravus gaunamas alyvos pavidalo junginys C (100 mg, 100 %).

D. 7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

Junginys D (kieta medžiaga) 92 % išeiga pagaminamas iš junginio C pagal 224 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką.

MS: $(\text{M} + \text{H})^+$ 489.

406 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-4-[[2-(1-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-4-[etenilsulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas

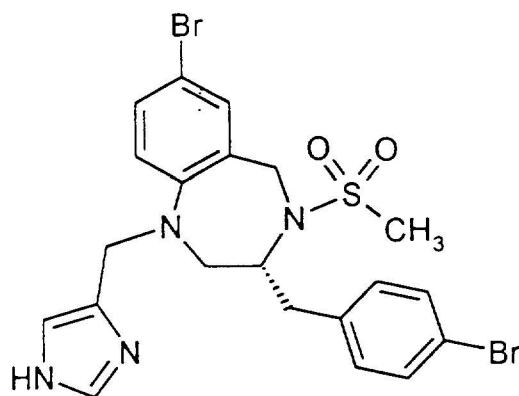
Į 248 pavyzdžio junginio C (1,0 g, 3,79 mmol) ir DIEA (2,6 ml, 15,16 mmol) tirpalą dichlormetane (16 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 2-chloretansulfonilchlorido. Pamašius 16 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas chloroformu (20 ml) ir NaHCO₃ (5 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas chloroformu (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami NaHCO₃ (2 x 20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (2 x 50 ml), džiovinami MgSO₄, nufiltruojami, ir sukonzentravus gaunamas junginys A (1,55 g, 116,5 %).

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-4-[[2-(1-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

Junginys B (gelsva kieta medžiaga) bendra 12 % išeiga pagaminamas pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 353 pavyzdžio junginiui B, chromatografijoje naudojant 1:1 etilacetatą:heksanus; 353 pavyzdžio junginiui C, reakciją vykdant kambario temperatūroje, maišant 2 dienas ir gryninant atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas).

MS: (M+H)⁺ 535.

407 pavyzdys

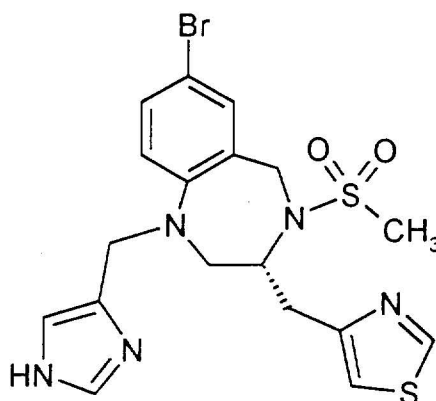


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(4-bromfenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

407 pavyzdžio junginys pagaminamas iš D-4-bromfenilalanino pagal 224 pavyzdyje aprašytą metodiką; negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Frakcijos, kuriose yra reikiamas produktas, sumaišomos, neutralizuojamos sočiu vandeniniu Na_2CO_3 tirpalu ir ekstrahuojamos CH_2Cl_2 . Sumaišyti ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinami sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama etilacetate (10 ml) ir pridedama 1N HCl tirpalo eteri (10 ml). Vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas 407 pavyzdžio junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 555.

408 pavyzdys

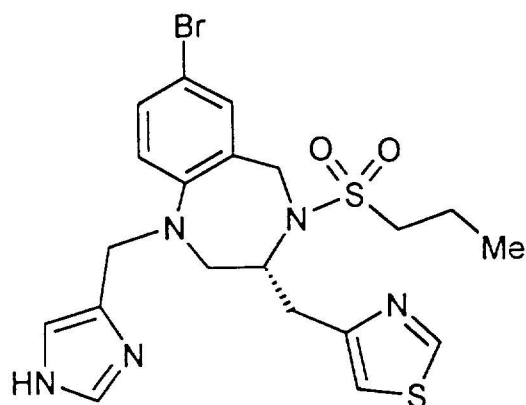


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(tiazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

408 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš D-(tiazol-4-il)alanino metilo esterio pagal 407 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 484.

409 pavyzdys

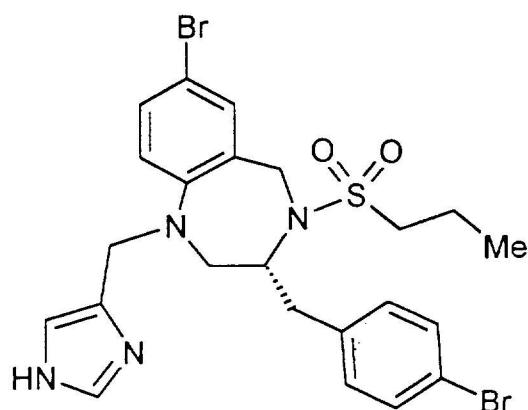


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(propilsulfonil)-3-(tiazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

409 pavyzdžio junginys pagaminamas pagal 408 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj metansulfonilchlorido vartojamas propansulfonilchloridas.

MS (M+H)⁺ 510.

410 pavyzdys

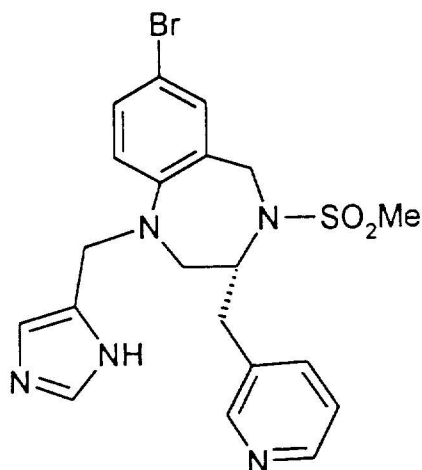


(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(propilsulfonil)-3-(4-bromfenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

410 pavyzdžio junginys pagaminamas pagal 407 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj metansulfonilchlorido vartojamas propansulfonilchloridas.

MS (M+H)⁺ 583.

411 pavyzdys



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H,1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

411 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 16 % išeiga pagaminamas iš 350 pavyzdžio junginio A pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 350 pavyzdžio junginiui C, prijungimą vykdant 0 °C temperatūroje, ir chromatografijoje naudojant etilacetatą; 350 pavyzdžio junginiui D, šildant 60 °C temperatūroje.

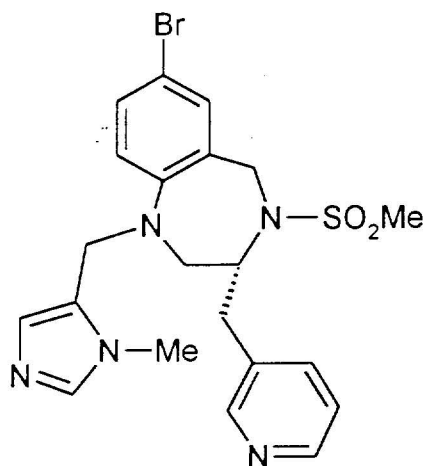
MS: $(M+H)^+$ 476.

Analizė išskaičiuota pagal $C_{20}H_{22}N_5BrO_2S \cdot 3,00 HCl \cdot 0,17 H_2O$.

Išskaičiuota: C, 40,80; H, 4,34; N, 11,89.

Rasta: C, 40,79; H, 4,36; N, 11,79.

412 pavyzdys



(R)-7-Brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-1-metil-imidazol-5-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (dihidrochloridas)

412 pavyzdžio junginys (gelsva kieta medžiaga) 31 % išeiga pagaminamas iš (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto taip, kaip aprašyta 411 pavyzdyje) ir 1-metil-5-formilimidazolo pagal 350 pavyzdyje aprašytą junginio D gavimo metodiką, šildant 60 °C temperatūroje.

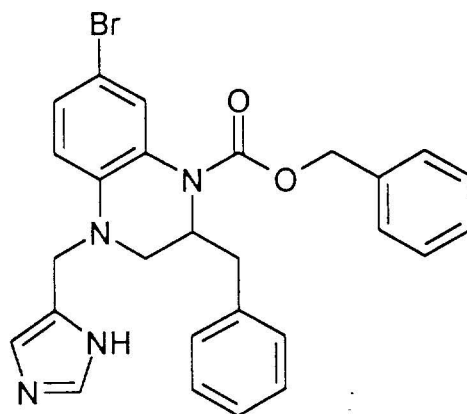
MS: (M+H)⁺ 490.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₁H₂₄N₅BrO₂S · 2,25 HCl · 1,38 H₂O.

Išskaičiuota: C, 42,23; H, 4,90; N, 11,72.

Rasta: C, 42,23; H, 4,90; N, 11,66.

413 pavyzdys



1,2,3,4-Tetrahidro-7-brom-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-fenil-metil-1-(fenilmetiloksikarbonil)chinoksalinas (hidrochloridas)

A. N-(2-Nitrofenil)-fenilalaninas

Į DL-fenilalanino (490 mg, 3 mmol) suspensiją vandenyje kambario temperatūroje pridedama natrio rūgščiojo karbonato (0,84 g, 10 mmol) ir 2-fluornitrobenzeno (0,63 ml, 6 mmol). Mišinys šildomas 80 °C temperatūroje. Po 16 val. pridedama etanolio (95 %, 3 ml). Po 6 val. mišinys dalinai koncentruojamas, kad būtų pašalintas etanolis, ir gautas tirpalas plaunamas etilacetatu ir chloroformu (po 10 ml). Vandeninis sluoksnis parūgštinamas iki

pH 1 ir ekstrahuojamas chloroformu (2 x 10 ml). Chloroforminiai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume gaunamas junginys A, kuris yra kieta medžiaga (0,81 g, 94 %). MS (M^+)⁺ 287.

B. N-(2-Nitrofenil)fenilalanino metilo esteris

I junginio A (780 mg, 2,7 mmol) tirpalą MeOH (15 ml) kambario temperatūroje pridedama HCl dioksane (3 ml, 4M). Po 18 val. mišinys sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama chloroforme (15 ml), ir tirpalas palunamas sočiu NaHCO_3 (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (15 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas vakuume. Geltona alyva chromatografuojama (silikagelis, sparčioji chromatografija, 20 % EtOAc/heksanuose). Gaunamas junginys B (740 mg, 91 %), kuris yra geltona kieta medžiaga. MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 301.

C. 1,2,3,4-Tetrahidro-3-okso-2-fenilmetil-chinoksalinas

I junginio B (720 mg, 2,34 mmol) tirpalą etilacetate (5 ml) kambario temperatūroje pridedama 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (40 mg). Kolba užpildoma vandenilio dujomis, leidžiant jas iš baliono. Po 5 val. mišinys nufiltruojamas per celitą, ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Bespalvė kieta medžiaga chromatografuojama (silikagelis, sparčioji chromatografija, 30 % EtOAc/heksanuose), ir gaunamas junginys C (550 mg, 98 %), kuris yra kieta medžiaga. MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 239.

D. 1,2,3,4-Tetrahidro-3-okso-2-fenilmetil-1-(fenilmetiloksikarbonil)-chinoksalinas

I junginio C (525 mg, 2,2 mmol) tirpalą dichlormetane (6 ml) 0 °C temperatūroje pridedama DIEA (0,52 ml, 3 mmol) ir benzilchlorformiato. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 3 val. Pridedama DMAP (10 mg) ir piridino (1 ml), ir mišinys maišomas per naktį (16 val.). Šis mišinys sukonzentruojamas vakuume, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato (20 ml) ir 1N HCl (15 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 1N HCl (15 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas vakuume. Liekana

chromatografuojama (silikagelis, sparčioji chromatografija, 10 % EtOAc/chloroforme), ir gaunamas junginys D, kuris yra kieta medžiaga (440 mg, 54 %). MS (M+H)⁺ 373,1.

E. 1,2,3,4-Tetrahidro-2-fenilmetil-1-(fenilmetiloksikarbonil)-chinoksalinas

Junginio D (380 mg, 1,02 mmol) ir borano THF (1M, 3 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje. Po 24 val. atsargiai įpilama MeOH (10 ml), o po to 1N HCl (1M eterijoje, 5 ml). Po 1 val. mišinys koncentruojamas vakuume. Dar kartą pakartojus aukščiau aprašytą procedūrą, gaunama balta kieta medžiaga, kuri po to veikiama chloroformu ir 10 % amonio hidroksidu (po 20 ml) ir intensyviai maišoma. Po 1 val. organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO₄), ir sukonzentravus vakuume gaunamas junginys E, kuris yra kieta medžiaga (366 mg, 100 %). MS (M+H)⁺ 359,1.

F. 1,2,3,4-Tetrahidro-7-brom-2-fenilmetil-1-(fenilmetiloksikarbonil)-chinoksalinas

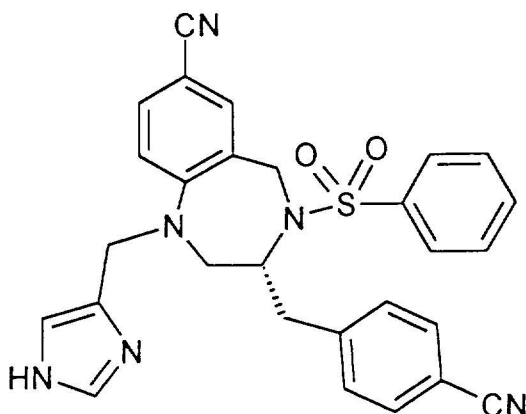
Į maišomą junginio E (340 mg, 0,95 mmol) tirpalą chloroforme (3 ml) kambario temperatūroje per 2 min. supilamas tetrabutilamonio tribromido (457 mg, 0,95 mmol) tirpalas chloroforme (2 ml). Po 10 min. įpilama vandeninio natrio rūgščiojo sulfito tirpalo (10 ml), ir mišinys ekstrahuojamas chloroformu (10 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas vakuume. Liekana chromatografuojama (silikagelis, sparčioji chromatografija, 15 % EtOAc/heksanuose), ir gaunamas tirštos alyvos pavidalo junginys F (355 mg, 86 %). MS (M+H)⁺ 437, 439.

G. 1,2,3,4-Tetrahidro-7-brom-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-fenilmetil-1-(fenilmetiloksikarbonil)chinoksalinas (hidrochloridas)

Į junginio F (345 mg, 0,79 mmol) tirpalą dichlormetane (3 ml) kambario temperatūroje pridedama 4-formilimidazolo (0,3 g, 3,1 mmol), acto rūgšties (1 ml), 3A molekulinę tinklę ir natrio triacetoksiborhidrido (212 mg, 1

mmol). Po 5 val. pridedama natrio borhidrido (212 mg, 1 mmol). Po 15 val. mišinys nufiltruojamas, ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama chloroforme (15 ml), pridedama vandeninio amoniako (15 ml) ir intensyviai maišoma. Po 1 val. organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas vakuume. Po chromatografijos (silikagelis, sparčioji chromatografija, 10 % i-PrOH chloroforme) gaunama laisva bazė (280 mg, 69 %). Į šią kietą medžiagą pridedama 1N HCl eteryje (2 ml), mišinys išdžiovinamas vakuume, ir gaunamas junginys G (28 mg).
 MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 517, 519$.

414 pavyzdys



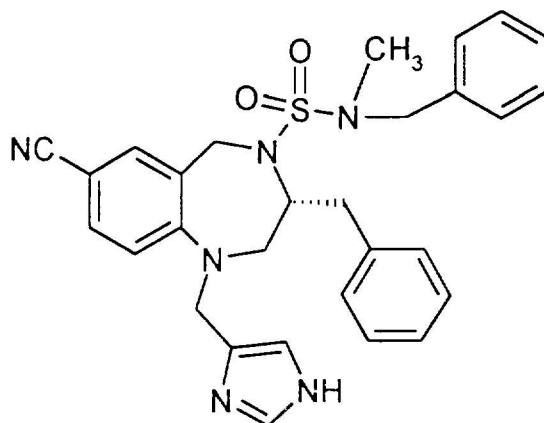
(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(4-cianofenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

414 pavyzdžio junginys (kieta medžiaga) 12 % išeiga pagaminamas iš (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(4-bromfenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (pagaminto taip, kaip aprašyta 407 pavyzdyje) pagal reakcijų seka, naudojamą šiems junginiams gauti: 248 pavyzdžio junginiui C; 224 pavyzdžio junginiui C, naudojant benzensulfonilchloridą; 224 pavyzdžio junginiui D, gryninant atvirkštinių fazių HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas).

MS $(\text{M}+\text{H})^+ 509$.

^{13}C -BMR (CD_3OD , 100 MHz) 39,60, 47,69, 50,29, 55,65, 60,46, 102,42, 111,55, 116,13, 118,47, 119,87, 125,00, 128,22, 129,73, 132,14, 133,34, 133,48, 133,62, 135,32, 136,22, 141,24, 144,60, 152,53 m.d.

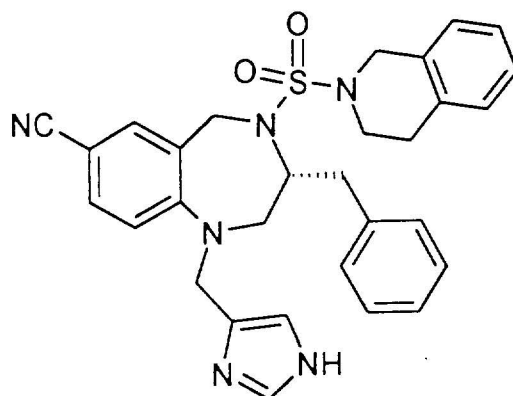
415 pavyzdys



(R)-7-Ciano-4-[(N-metil-N-fenilmetil)aminosulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

415 pavyzdžio junginys (pūkų pavidalo kieta medžiaga) 8 % išeiga pagaminamas iš N-metil-N-fenilmetil-sulfamoilchlorido ir 248 pavyzdžio junginio C pagal reakcijų seka, naudojamą šiems junginiams gauti: 355 pavyzdžio junginiui A, reakciją vykdant nuo 0 °C iki kambario temperatūros ir chromatografijoje naudojant 20 % etilacetatą heksanuose; 353 pavyzdžio junginiui C, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir pridėjus 3A molekulinį tinklėlių. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 527$.

416 pavyzdys

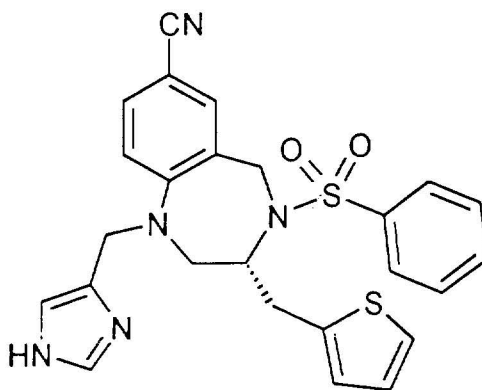


**(R)-7-Ciano-4-[N-(tetrahydroizochinolinil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-
[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(monohidrochloridas)**

416 pavyzdžio junginys (balta kieta medžiaga) 11 % išeiga pagaminamas iš tetrahydroizochinolinilsulfamoilchlorido ir 248 pavyzdžio junginio C pagal 415 pavyzdyje aprašytą metodiką.

MS: $(M+H)^+ = 539$.

417 pavyzdys

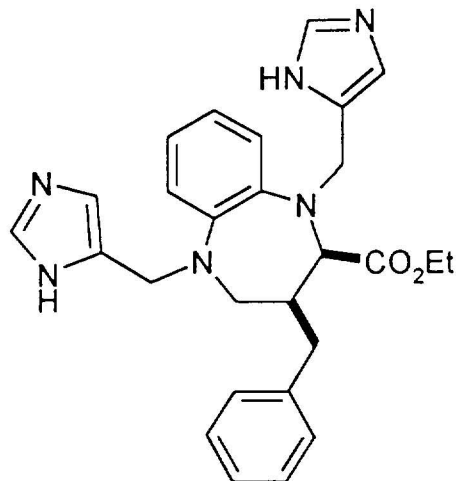


**(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-
(2-tienilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)**

417 pavyzdžio junginys (geltona kieta medžiaga) pagaminamas iš 2-(tienil)alanino ir bromizatoinės rūgšties anhidrido pagal 407 pavyzdyje aprašytą metodiką, vietoj metansulfonilchlorido naudojant benzensulfonilchloridą.

MS: $(M+H)^+$ 490.

418 pavyzdys



cis-2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboksirūgšties etilo esteris (trifluoracetatas, 1:2)

A. 2-Okso-3-fenilmetil-but-3-enkarboksirūgšties etilo esteris

Etil-2-okso-4-fenilbutirato (31,8 mmol, 6,0 ml), N,N,N',N'-tetrametildiaminometano (6,6 ml, 54 mmol) ir acto rūgšties anhidrido (10 ml, 106 mmol) tirpalas DMF (100 ml) maišomas kambario temperatūroje 16 val. ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama (sparčioji chromatografija, silikagelis, 20 % EtOAc heksanuose), ir gaunamas skaidrios alyvos pavidalo junginys A (6,46 g, 93 %). MS $(M+NH_4)^+$ 236.

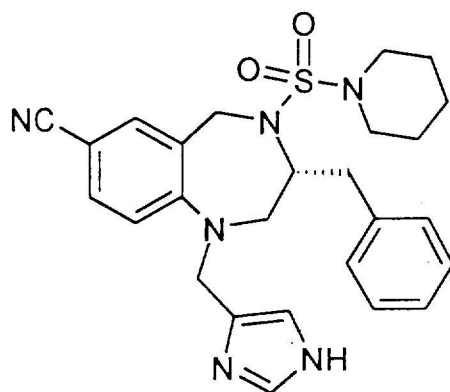
B. 2,3-Dihidro-3-(fenilmetil)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboksirūgšties etilo esteris

Junginio A (6,46 g, 29,6 mmol), fenilendiamino (3,5 g, 32,6 mmol) ir hidrochinono (300 mg, 2,72 mmol) mišinys toluene (250 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu Dean-Stark'o sąlygomis 6 val. Mišinys sukonzentruojamas, ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (20 % EtOAc heksanuose) gaunamas junginys B, kuris yra klampi geltona alyva (3,3 g, 36 %). MS $(M+H)^+$ 309.

C. cis-2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboksirūgšties etilo esteris (trifluoracetatas, 1:2)

Junginys B (165 mg, 0,76 mmol) ištirpinamas 2 ml AcOH ir 2 ml CH₂Cl₂ ir veikiamas 4-formilimidazolu (183 mg, 1,9 mmol) ir NaBH(OAc)₃ (645 mg, 3,0 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., koncentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp sotaus NaHCO₃ (50 ml) ir 10 % izopropanolio CH₂Cl₂. Organinė fazė plaunama sočiu NaHCO₃ (50 ml), džiovinama Na₂SO₄, ištirpinama MeOH (2 ml), ir išgryninus atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas) gaunama geltona alyva (120 mg, 23 %), kurią liofilizuojant iš vandens, gaunamas junginys C, kuris yra nevisai balta pūkų pavidalo kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ 471.

419 pavyzdys

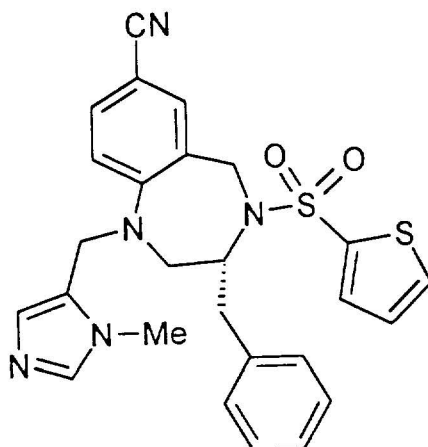


(R)-7-Ciano-4-[(N-piperidinil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas (monohidrochloridas)

419 pavyzdžio junginys (pūkų pavidalo balta kieta medžiaga) 26 % išeiga pagaminamas iš N-piperidinilsulfamoilchlorido ir 248 pavyzdžio junginio C pagal 415 pavyzdyje aprašytą metodiką, galutinio produkto chromatografavimui naudojant 5 % metanolį chloroforme.

MS (M+H)⁺ = 491.

420 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-1-metil-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

284 pavyzdžio junginio A (150 mg, 0,366 mmol), 1-metil-5-formilimidazolo (121 mg, 1,10 mmol) ir 200 mg 3A molekulių tinkelių mišinys 2 ml 3:1 DCE/AcOH šildomas 60 °C temperatūroje. Po 1 val., 4 val., 7 val. ir 10 val. pridedamos alikvotinės dalys natrio triacetoksiborhidrido (116 mg, 0,549 mmol). Po 3 val., 6 val. ir 9 val. pridedamos alikvotinės dalys aldehido (91 mg, 0,946 mmol). Po 9 val. taip pat pridedama acto rūgšties (1 ml). Sudėjus paskutinę hidrido porciją, mišinys pamaišomas 60 °C temperatūroje 2 val., praskiedžiamas 5 ml metanolio, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama 100 ml EtOAc ir plaunama 1N NaOH (3 x 50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas), ir tinkamos frakcijos sukonzentruojamos. Liekana ištirpinama 1M HCl (3 x 5 ml) ir koncentruojama vakuume. Ši liekana ištirpinama minimaliame acetonitrilo kiekyje, praskiedžiama vandeniu, ir išdžiovinus šaltyje gaunama 60 mg (29 %) 420 pavyzdžio junginio, kuris yra balta kieta medžiaga.

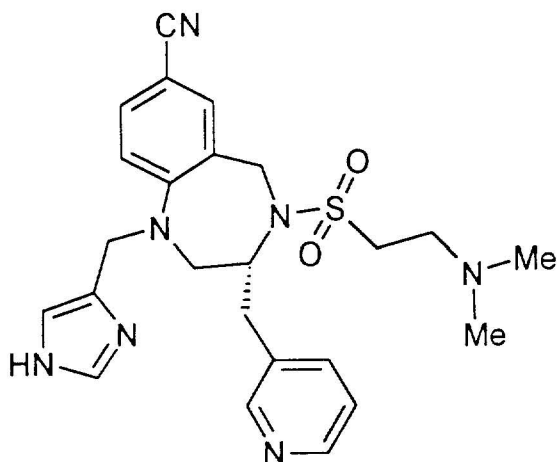
(M+H)⁺ 504.

Analizė išskaičiuota pagal C₂₆H₂₅N₅O₂S₂ · 1,50 HCl · 0,66 H₂O.

Išskaičiuota: C, 54,77; H, 4,92; N, 12,28.

Rasta: C, 54,77; H, 4,92; N, 12,25.

421 pavyzdys



(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

A. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-3-(piridin-3-ilmetil)-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

Į 350 pavyzdžio junginio B (1,0 g, 3,8 mmol) ir DIE (0,66 ml, 3,8 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 -78°C temperatūroje pridedama 2-chloretransulfonilchlorido (0,79 ml, 7,6 mmol). Mišinys maišomas -78°C temperatūroje 15 min. Pridedama DIEA (0,66 ml, 3,8 mmol), ir mišinys maišomas -78°C temperatūroje 1 val. Į reakcijos mišinį -78°C temperatūroje vėl pridedama DIEA (2,6 ml, 15,2 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val. Tirpalas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 3/1 THF/ CH_2Cl_2 (4 ml). Mišinys prisotinamas dimetilaminu, sukondensuotu naudojant sausu ledu šaldomą gaudyklę kambario temperatūroje. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Gautas tirpalas praskiedžiamas 10 % NaHCO_3 (100 ml) ir tirpalas ekstrahuojamas 9/1 CH_2Cl_2 /iPrOH (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunamas junginys A (1,5 g, 100 %).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 400.

B. (R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas (trihidrochloridas)

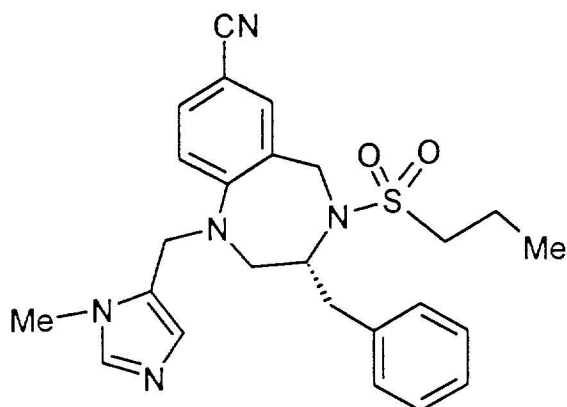
Į junginio A (0,30 g, 0,75 mmol) tirpalą 1/1 DCE ir acto rūgšties mišinyje (5 ml) su 3A molekuliniiais tinkleliais pridedama 4-formilimidazolo (0,14 g, 1,5 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 0,5 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,32 g, 1,5 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 15 min. Pridedama 4-formilimidazolo (0,14 g, 1,5 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 0,5 val. Pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,32 g, 1,5 mmol), ir mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 15 min. Pastarosios dvi operacijos pakartojamos keturis kartus. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas metileno chloridu (30 ml), nufiltruojama ir filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama 25 % NH_4OH (50 ml), ir tirpalas ekstrahuojamas 9/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ (4 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio MeOH su 0,1 % TFA gradientas), atrenkamos reikiamos frakcijos ir koncentruojamos vakuume. Liekana nugarinama iš 1/1 $\text{CH}_3\text{OH}/1\text{N HCl}$ (2 ml) 5 kartus. Ši liekana ištirpinama CH_3CN (2 ml) ir 1N HCl (4 ml) ir po liofilizavimo gaunamas junginys B (0,071 g, 16 %), kuris yra kieta medžiaga.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 480.

Analizė išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 3,3 \text{ HCl} \cdot 0,74 \text{ H}_2\text{O}$.

Išskaičiuota: C, 47,01; H, 5,55; N, 15,99; S, 5,23; Cl, 19,08.

Rasta: C, 47,00; H, 5,43; N, 15,53; S, 5,00; Cl, 18,98.

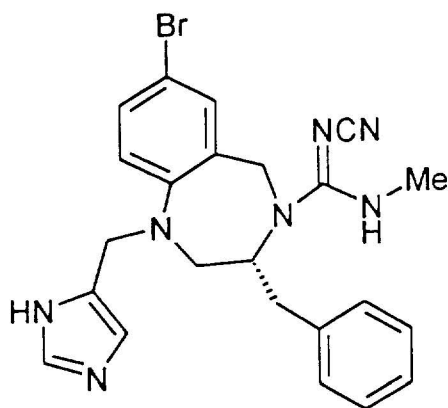


(R)-7-Ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-1-metil-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (hidrochloridas)

320 mg (0,87 mmol) 317 pavyzdžio junginio A tirpalas 5 ml dichloreto ir 500 ml ledinės acto rūgšties veikiamas 478 mg (4,34 mmol) 1-metilimidazol-5-karboksialdehido ir 3 A molekuliniiais tinklėliais. Mišinys šildomas 60 °C temperatūroje, maišomas 5 val. ir veikiamas 763 mg (3,60 mmol) natrio triacetoksiborhidrido. Mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros, maišoma 18 val. ir nufiltruojama. Filtratas sukonzentruojamas vakuumu. Liekana paskirstoma tarp 150 ml 1N natrio hidroksido ir 150 ml etilacetato. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuumu. Ruda alyva gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Gauta balta putų pavidalo medžiaga nugarinama 3 kartus iš vandeninio chlorido tirpalo metanolyje. Balta putų pavidalo medžiaga ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunamas 422 pavyzdžio junginys (59 mg, 15 %), kuris yra baltas liofilizatas.

MS: (M+H)⁺ = 464⁺.

423 pavyzdys



N-(Ciano)-N'-metil-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidatas (hidrochloridas)

A. N-(Ciano)-O-fenil-1,2,3,5-tetrahidro-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidatas

500 mg (1,58 mmol) 224 pavyzdžio junginio B tirpalas 20 ml DMF argono atmosferoje veikiamas 390 mg (1,64 mmol) difenilcianokarbonimido, o po to 275 μ l (1,58 mmol) DIEA ir 97 mg (0,79 mmol) DMAP. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min., 80 °C temperatūroje - 3,5 val. ir vėl kambario temperatūroje - 80 val. Po to mišinys paskirstomas tarp 250 ml etilacetato ir 250 ml 1N natrio hidroksido. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 kartus po 100 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojami ir koncentruojami vakuume. Alyvos pavidalo liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis, 40 % etilacetatas heksane), ir gaunama 456 mg (63 %) junginio A, kuris yra balta kieta medžiaga.

B. N-(Ciano)-N'-metil-1,2,3,5-tetrahidro-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidatas

180 mg (0,39 mmol) junginio A tirpalas 1 ml DMF veikiamas 242 μ l (1,94 mmol) 33 % metilamino tirpalo etanolyje. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama 100 ml etilacetato, plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (Na_2SO_4), ir

sukoncentravus vakuume gaunama 125 mg (87 %) junginio B, kuris yra balta kieta medžiaga. MS (M+H)⁺ = 400.

C. N-(Ciano)-N'-metil-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidatas (hidrochloridas)

115 mg (0,29 mmol) junginio B tirpalas 2,5 ml dichloretano ir 2,5 ml ledinės acto rūgšties veikiamas 69 mg (0,71 mmol) 4-imidazol-karboksaldehido, pridėjus 3A molekulinį tinklę, ir maišoma kambario temperatūroje 18 val. Šis mišinys veikiamas 122 mg (0,58 mmol) natrio triacetoksiborhidrido, kuris sudedamas iš karto, pamaišoma kambario temperatūroje 30 min. ir nufiltruojama. Filtratas paskirstomas tarp 100 ml etilacetato ir 100 ml 1N natrio hidroksido. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir koncentruojamas vakuume. Alyvos pavidalo liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu (vandeninio metanolio su 0,1 % TFA gradientas). Geltona putų pavidalo liekana nugarinama 3 kartus iš vandenilio chlorido tirpalo metanolyje. Putų pavidalo liekana ištirpinama vandenyje, ir po liofilizavimo gaunama 30 mg (22 %) junginio C, kuris yra geltonas liofilizatas.

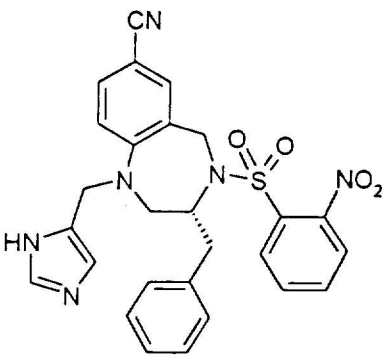
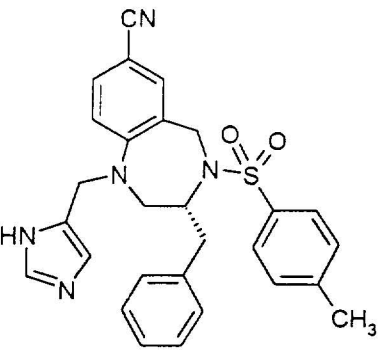
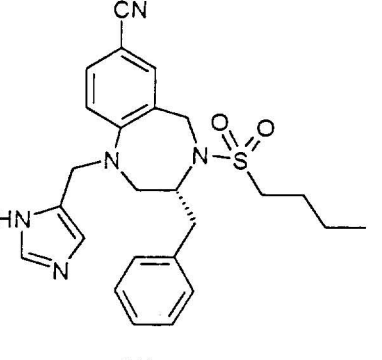
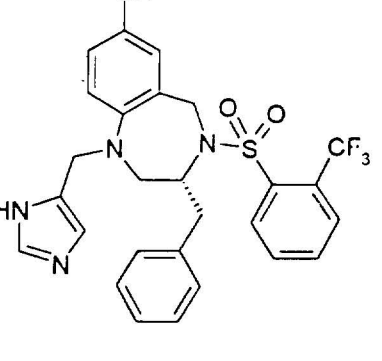
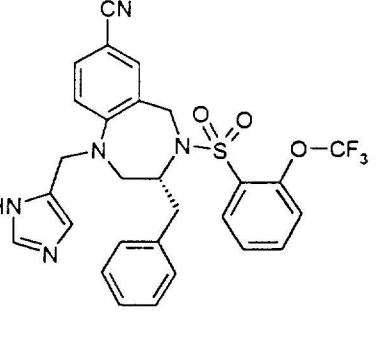
MS: (M+H)⁺ = 430.

424-430 pavyzdžiai

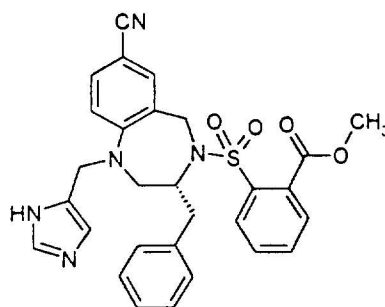
424-430 pavyzdžių junginiai pagaminami iš 248 pavyzdžio junginio C ir atitinkamo sulfonilchlorido pagal reakcijų seką, naudojamą šiems junginiams gauti: 299 pavyzdžio junginiui A, 317 pavyzdžio junginiui B. Gauti patenkinami 424-430 pavyzdžių junginių C, H ir N analizės duomenys.

Pav.

Masių
spektras

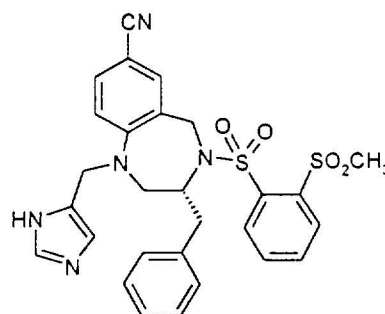
- | | | | |
|-----|--|--|---------------------|
| 424 | (R)-7-Ciano-4-[(2-nitrofenil)-sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrocloridas) |  | m/z
529
(M+H) |
| 425 | (R)-7-Ciano-4-[(4-metilfenil)-sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrocloridas) |  | m/z
498
(M+H) |
| 426 | (R)-7-Ciano-4-(butilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrocloridas) |  | m/z
464
(M+H) |
| 427 | (R)-7-Ciano-4-[(2-trifluometilfenil)-sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrocloridas) |  | m/z
552
(M+H) |
| 428 | (R)-7-Ciano-4-[(2-trifluorometoksifenil)-sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrocloridas) |  | m/z
568
(M+H) |

- 429 (R)-7-Ciano-4-[(2-metoksi-karbonilfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrochloridas)



m/z
568
(M+H)

- 430 (R)-7-Ciano-4-[(2-metil-sulfonilfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
(hidrochloridas)



m/z
562
(M+H)

431 pavyzdys

Panaudojant čia aprašytus metodus, bei kitus specialistams žinomus metodus, buvo pagaminti tokie junginiai:

- | | |
|---|------------------|
| (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((4-metilsulfonil)fenil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas | m/z 562
(M+H) |
| (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((4-trifluormetil)fenil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas | m/z 552
(M+H) |
| (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((3-metoksipropil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas | m/z 480
(M+H) |
| (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((3,4-dimetoksifenil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas | m/z 544
(M+H) |
| (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((4-fluorfenil)metil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas | m/z 502
(M+H) |
| (R)-7-ciano-4-[(N-ciklopropilmetil-N-propil)-aminosulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas | m/z 519
(M+H) |

(R)-7-ciano-4-[(N,N-(dibutilamino))sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas	m/z 535 (M+H)
(R)-7-chlor-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,4-e]-1,4-diazepinas	m/z 432 (M+H)
1,2,3,4-tetrahidro-7-brom-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-fenilmetil-1-(metilsulfonil)chinoksalinas	m/z 460 (M+H)
(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((imidazol-4-il)metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas	m/z 424 (M+H)

Pagal aukščiau aprašytas metodikas gali būti pagaminami tokie junginiai:

- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((2-tienil)metil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((2-tienil)metil)-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((3-metilpropil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((3-metiltiokso)propil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((3-metilsulfonil)propil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((2-metilpropil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(ciklopentilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((4,4,4-trifluorbutil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((fenilmetil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[[2-(5-(N-benzoil)aminometil)tienil]sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[[2-(1-(3-chlor-5-metil-piridin-2-il))pirolil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((4-karboksifenil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((2,5-dimetoksifenil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-4-[(N-tetrahidrochinolinil) sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-4-[(N,N-bis-[1-(2-metilpropil)amino]sulfonil)-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-4-[(N-metil-N-fenil)aminosulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(2-(2,6-dimetilfenil)-etil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-(N-ftalimidoetil)-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(2-(N,N-dimetilamino)etil)-imidazol-5-ilmetil]-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(2-(N,N-aminoetil)-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-brom-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepinas
- (R)-7-brom-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[3,2-e]-1,4-diazepinas
- (R)-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-8-okso-pirimidino[4,5-e]-1,4-diazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((4-(2-metoksietoksi)-fenil)metil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((4-(2-(dimetilamino)-etoksi)fenil)metil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas
- 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(2-(5-piridin-2-il))tienil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(2-(5-(1,2-izoksazol-3-il))tienil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-((2-tienil)sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas

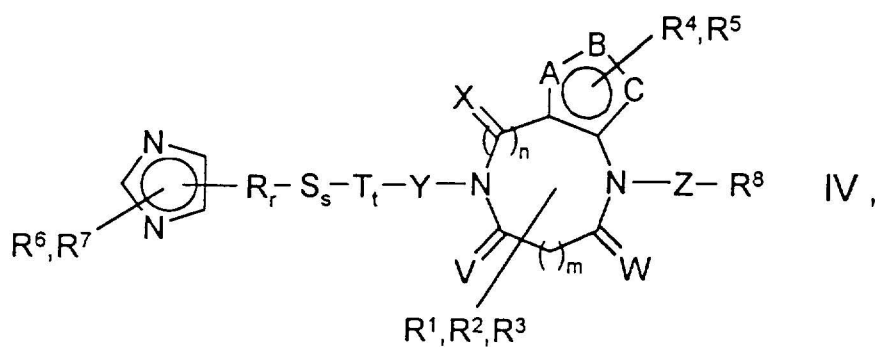
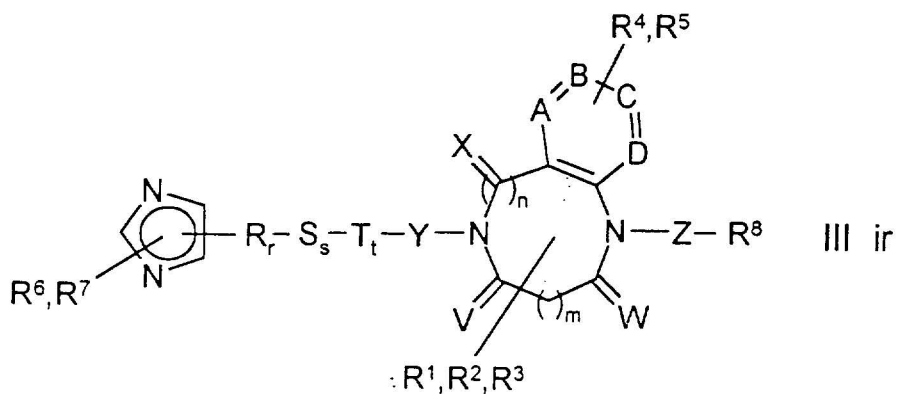
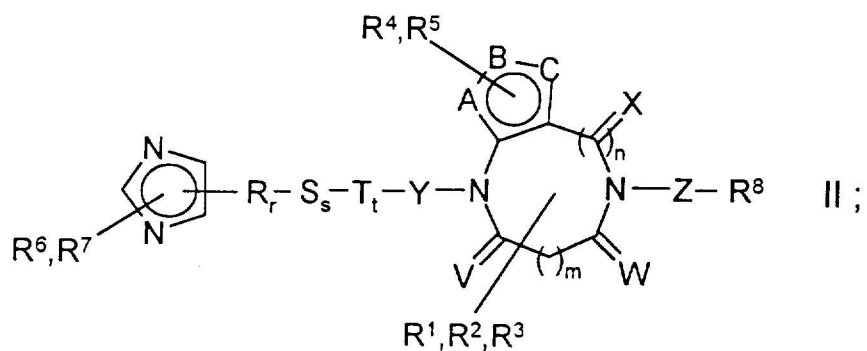
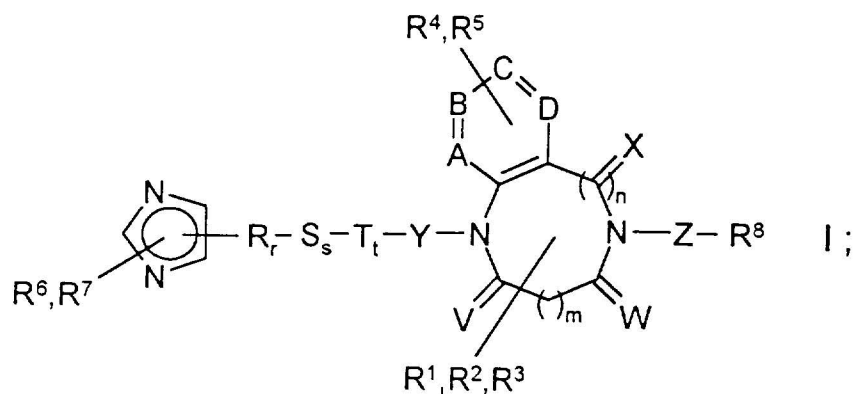
(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((1-oksoetil)amino)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(metansulfonilamino)-1H-1,4-benzodiazepinas

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonilamino)-1H-1,4-benzodiazepinas.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:



R^8 ir R^{23} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, alkilo su pakaitais, alkenilo, alkenilo su pakaitais, alkinilo, alkinilo su pakaitais, aralkilo, cikloalkilo, arilo, arilo su pakaitais, heterociklo, heterociklo su pakaitais;

bet kurie du iš R^1 , R^2 ir R^3 gali būti sujungti tarpusavyje, susidarant cikloalkilo grupei;

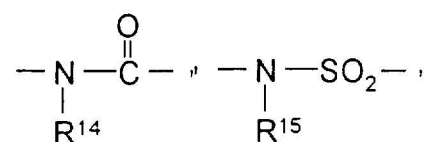
R, S ir T yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CH_2 , CO ir $CH(CH_2)_pQ$, kurioje Q yra $NR^{36}R^{37}$, OR^{38} arba CN; ir

A, B, C ir D yra anglis, deguonis, siera arba azotas;

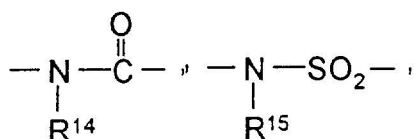
su sąlyga, kad

1) kai m yra nulis, V ir W abu negali būti deguonis, arba

2) W ir X kartu gali būti deguonis tik tada, jei Z nėra, arba Z yra O, NR^{10} , CHR^9 ,



I, II ir V formulėse, o X kartu gali būti deguonis



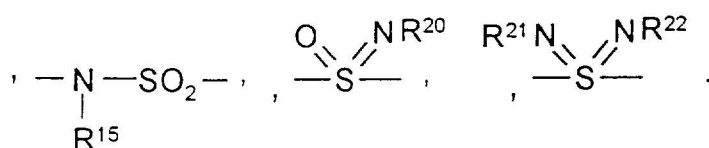
tik tada, jei Y yra O, NR^{10} , CHR^9 ,

III ir IV

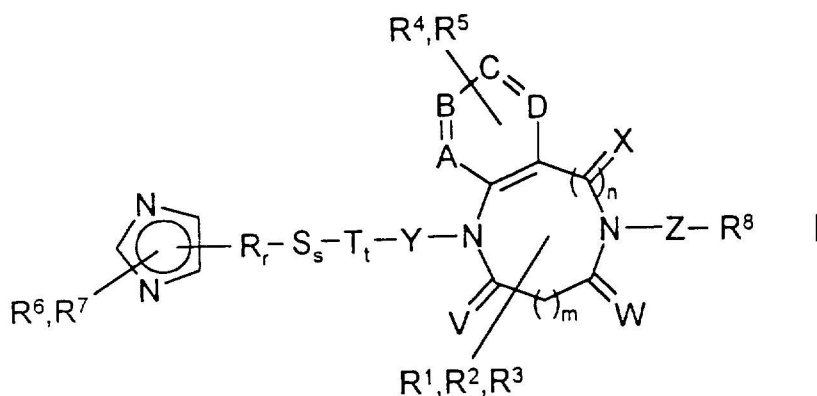
formulėse, arba

3) R^{23} gali būti vandenilis, išskyrus atvejį, kai U yra SO, SO_2 , $NR^{25}CO_2$ arba $NR^{28}SO_2$, arba

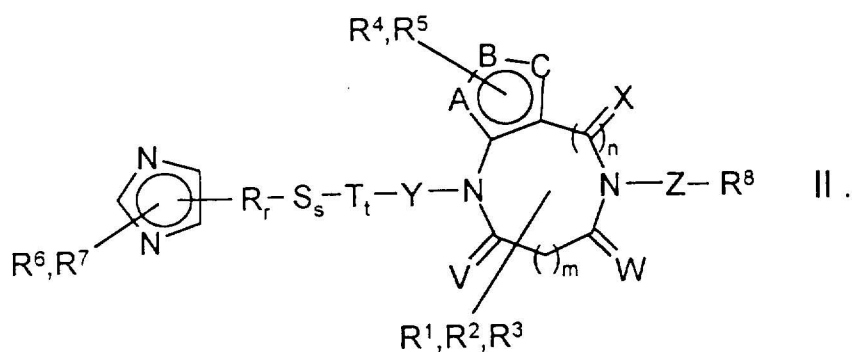
4) R^8 gali būti vandenilis, išskyrus atvejį, kai Z yra SO_2 , CO_2 arba



2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, kurią sudaro:



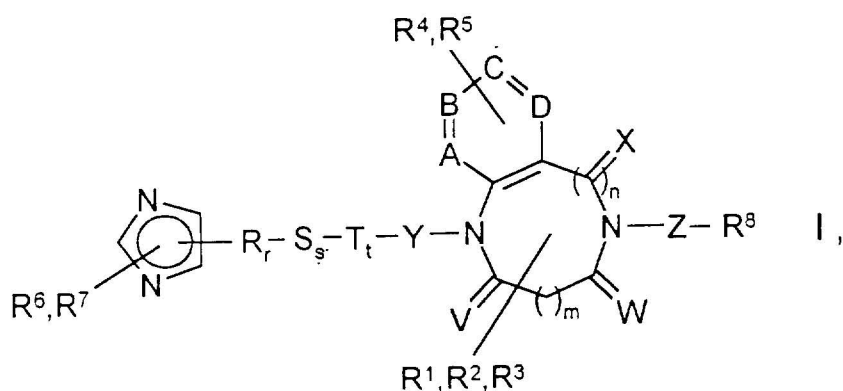
arba



3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame m yra nulis, o ABCD yra karbociklinis žiedas.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad karbociklinis žiedas yra benzo-žiedas.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra:



kurioje m yra nulis, o ABCD yra karbociklinis žiedas.

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad karbociklinis žiedas yra benzo-žiedas.

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

8-chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

1,2,3,4-tetrahidro-4-[(3H-imidazol-4-il)metil]-1-(naftalen-1-ilkarbonil)chinoksalino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-il-metil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-2-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-(1H-imidazol-4-il-metil)-4-(1-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-N-metil-N-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (hidrochlorido);

2-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]sulfonil]benzenkarboksirūgšties metilo esterio (hidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

1-[3-amino-3-(1H-imidazol-2-il)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-9-metil-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-9-metil-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

1-[[2-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

1-[[2-aminometil]-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]acetamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-amino-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]benzamido (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

1-[[1-(2-aminometil)-1H-imidazol-5-il]metil]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties (fenilmetilesterio);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[2-(trifluormetoksi)benzoi]-1H-1,4-benzodiazepino;

1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-N,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(1-piperidinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-piridin-2-il-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

7-(2-furanil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(2-tienil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-metoksi-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksirūgšties (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-5-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-cikloheksil-1H-1,4-benzodiazepino (2,5 hidrochlorido);

7-butil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

1-[[2-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

1-[[2-(2-aminometil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-8-[N,N-bis(fenil-metil)amino]-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]fenilsulfonamido (dihidrochlorido);

N-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karboksamido (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-3-metilbenzamido (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-4-metilbenzamido (dihidrochlorido);

3-chlor-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-4-benzamido (dihidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-[[2-[(dimetilamino)-metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-(4-chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-(3-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

1-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-1H-pirol-2-karboksamido (trihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-3-furankarboksamido (dihidrochlorido);

- 7-(3-chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);
- 2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]benzamido (dihidrochlorido);
- N-fenil-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamido (dihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-(3-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-9-metoksi-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-diazepino (dihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-e]-1,4-diazepino (trihidrochlorido);
- (R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-3-(2-hidroksietil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);
- 2,3,4,5-tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[2-(metiltio)etil]-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);
- (S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);
- 4-acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(1-naftalenilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (1,5 hidrochlorido);
- 7-brom-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (trifluoracetato);
- 7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);
- 4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

4-acetil-7-brom-3-[(4-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepino (monohidrochlorido);

N-cikloheksil-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepino (monohidrochlorido);

2,2-dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]propanamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilsulfonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

4-acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(2-naftalenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(1-naftalenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-(2-chlorfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

1-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-2-piperidinkarboksamido (trihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-4-morfolinkarboksamido (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-3-metilbutanamido (dihidrochlorido);

1,2,3,4-tetrahidro-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-1-(naftalen-1-ilsulfonil)chinoksalino (dihidrochlorido);

1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N,7-trifenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (dihidrochlorido);

- 1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-nafto[2,3-e]-1,4-diazepin-4-karboksirūgšties metilo esterio (monohidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);
- 8-[(cikloheksilamino)karbonil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esterio;
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-8-[(4-metilfenil)sulfonil]amino]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties 1,1-dimetiletilo esterio;
- 7-brom-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-5H-1,4-benzodiazepin-5-ono (dihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[1-okso-3-(1-piperidinil)propil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(4-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 4-[(5-brom-3-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- (S)-4-[2-(dimetilamino)-1-okso-3-fenilpropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-4-[4-hidroksi-3-(4-morfolinilmetil)benzoil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- (S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-2-pirolidin)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[[2-propiltio)-3-piridinil]karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 4-[(2-chlor-6-metil-4-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[[2-feniltio)-3-piridinil]karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-metilfenoksi)-3-piridinil]karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksi-3-piridinil)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(5-fenil-4-okszazolil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(tetrahidro-3-furanil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksietoksi)acetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[4-(4-morfolinilmetil)benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[4-(metilsulfonil)benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[1-okso-3-(fenilsulfonil)propil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(3-piridinilacetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(2-chinoksalinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (tetrahidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-izochinolinilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

4-[(2-chlor-3-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(3-piridinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

4-[(2,6-dimetoksi-3-piridinil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(2-pirazinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (tetrahidrochlorido);

4-(2-etoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-[3-(dimetilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(1-fenilciklopropil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-[(biklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2-chlorbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,3-dichlorbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

N-[2-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]fenil]acetamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-fenoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,3-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,4-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,5-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,6-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,3-dihidroksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metilbenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2,3-dimetilbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(3-cianobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(3-chlorobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-fenoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-metoksibenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(3,4-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(3,5-dimetoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-metilbenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(1,2-diokso-2-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-[(2-etoksi-1-naftalenil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-naftalenilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(fluorfenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(difenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-4-(2-hidroksi-1-okso-2-fenilpropil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1H-indol-2-ilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1H-indol-3-ilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1H-indol-5-ilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-1H-indol-2-il)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2-benzofuranilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(3-piridinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino N-oksido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(2-piridinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(2-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(1-izochinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

4-(3-chlor-2-nitrobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-nitrobenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-metoksi-2-nitrobenzoil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1H-indol-4-ilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-[(2,6-dihidroksi-3-naftalenil)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(1H-benzimidazol-5-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

4-(1H-benzotriazol-5-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-metoksi-2-chinolinil)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

N-[3-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]fenil]-acetamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metil-1-okso-2-fenilpropil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-[2-(dimetilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

4-(3-etoksibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-4-(2-hidroksi[1,1'-bifenil]-3-ilkarbonil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-4-[2-[(2-hidroksietil)tio]benzoil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksi-1-naftalenil)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-4-[(2-hidroksi-4-chinolinil)-karbonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]benzamido (dihidrochlorido);

N-(1,1-dimetiletil)-2-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]benzamido (dihidrochlorido);

N-(4-fluorfenil)-N'-[3-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]fenil]karbamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(3-metil-4-okso-2-fenil-4H-benzopiran-8-il)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[3-trifluormetoksi]benzoil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-(2-cianobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-[[4-metilfenil)sulfonil]-amino]benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(6-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(8-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

- 4-(benzo[b]tiofen-2-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);
- 4-[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(1H-purin-6-ilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metoksifenilacetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)karbonil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-(2-metilfenil)-1-oksopropil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(tetrahidro-4-fenil-2H-piran-4-il)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-(metilfenilamino)benzoil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(4-chinolinilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino N-oksido (dihidrochlorido);
- N-metil-N-(2-piridinilmetil)-2-[[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-il]karbonil]benzamido (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-izochinolinilkarbonil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-naftaleniltio)acetil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);
- 4-[3-(3,4-(dimetoksifenil)-1-oksopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);
- 4-([1,1'-bifenil]-4-ilacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);
- 2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-naftalenilacetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);
- 4-([1,1'-bifenil]-2-ilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-fenil-4-chinolinil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:3);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-piridinilacetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:3);

4-(9H-fluoren-9-ilacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

(S)-4-[2-(dimetilamino)-1-okso-3-fenilpropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:3);

(S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-okso-4-fenil-3-oksazolidinil)acetil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

4-(9-akridinilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:3);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(3-fenoksibenzoil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[4'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-il]karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-fenoksibenzoil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-okso-4-fenilbutil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-fenoksifenil)acetil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-[(4-metilfenil)sulfinil]benzoil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-[(fenilmetil)amino]benzoil]-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:3);

1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (hidrochlorido);

1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-a,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-acto rūgšties metilo esterio (hidrochlorido);

4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo (monohidrochlorido);

(R)-4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

7-brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-chinolinil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

N-etil-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,7-difenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (monohidrochlorido);

4-[(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)karbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

(R)-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:1);

[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties cikloheksilo esterio (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepino (monohidrochlorido);

4-[2-(4-chlorfenil)-1,2-dioksoetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

4-(1,2-dioksopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-nitrofenil)-1,2-dioksoetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-metoksifenil)-1,2-dioksoetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(3,3,3-trifluor-1,2-dioksopropil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:2);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,2-e]-1,4-diazepino (hidrochlorido);

6,7,8,9-tetrahidro-5-(1H-imidazol-4-ilmetil)-8-(1-naftalenilkarbonil)-2-fenil-5H-pirimido-[5,4-e][1,4]diazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2-1H-imidazol-4-iletal)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

8-[(cikloheksilkarbonil)amino]-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties metilo esterio (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]-1-piperdinkarboksamido (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties etilo esterio (hidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamido (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metoksi-3-metilbenzoi)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamido (dihidrochlorido);

8-[(cikloheksilkarbonil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamido (dihidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-metoksifenil)karbonil]-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksanamido (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonrūgšties etilo esterio (hidrochlorido);

(3R)-7brom-1-[ciano(1H-imidazol-4-il)metil]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(3R)-1-[2-amino-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(3R)-1-[2-(dimetilamino)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(3R)-1-[2-amino-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(3R)-1-[2-(dimetilamino)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-ciano-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono (monohidrochlorido);

7-ciano-1,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono (monohidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-3-[(3-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7brom-3-(cikloheksilmetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-3-[(2-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(S)-7brom-3-(cikloheksilmetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[(4-metoksifenil)metil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-acetil-7-brom-3-[(2-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

4-acetil-7-brom-3-[(3-chlorfenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-[(4-(hidroksifenil)metil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-8-(hidroksimetil) -1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-(naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-(naftalenilkarbonil)-8-(fenoksimetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

N-cikloheksil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-(naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamido (dihidrochlorido);

N-(cikloheksilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-(naftalenilkarbonil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamido (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-naftalenilkarbonil)-N-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-karboksamido (dihidrochlorido);

(R)-4-acetil-7-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-4-acetil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(1-oksobutil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-metil-1-oksopropil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-piridinilacetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metiletil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-
 [(trifluormetil) sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-
 (propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-
 (fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-4-
 (fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-4-
 (propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorfenil) sulfonil]-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-
 3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-7-ciano-4-[(3-cianofenil) sulfonil]-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-
 ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-1H-imidazol-
 2-il)suloni]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidroclorido);

(R)-4-[(3-bromfenil) sulfonil]-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-
 ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

(R)-N-[5-[[7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-
 1,4-benzodiazepin-4-il] sulfonil]-4-metil-2-tiazolil]acetamido (dihidroclorido);

4-acetil-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-
 1H-1,4-benzodiazepino (trihidroclorido);

2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2-fenil-1,2-dioksoetil)-7-(4-
 piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidroclorido);

2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-(4-piridinil)-4-[2-
 (trifluormetoksi)benzoi]-1H-1,4-benzodiazepino (trihidroclorido);

(R)-2,3,4,5-tetraidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metilsulfonil)-7-fenil-
 3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilacetil)-3-
 (fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidroclorido);

4-(2-benzotiazolil)-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-1H-1,4-
 benzodiazepino (trihidroclorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-4-(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(3-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

7-brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5H-1,4-benzodiazepin-5-ono;

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenoksimetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-3-(hidroksimetil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

7-brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

[7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esterio (trihidrochlorido);

[4-acetil-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esterio;

N-[4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamido (dihidrochlorido);

[7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]karbamo rūgšties 2-metilpropilo esterio;

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo (monohidrochlorido);

7-brom-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-acetamido;

7-brom-4-[(dimetilamino)acetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-brom-4-(1,2-dioksopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

(R)-7-brom-4-(ciklopropilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

7-brom-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamido (monohidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karbonitrilo (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (monohidrochlorido);

N,N-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (monohidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-pirazinilkarbonil)-4H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-4-[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-il]-4-oksobutankarboksirūgšties metilo esterio (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-morfolinilkarbonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[[2-(1-pirolidinil)etil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(S)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(3-piridinilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4-(propilsulfonil)-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(2-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-(2-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-
[(trifluormetil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-4-
(trifluoracetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-7-
(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-7-(4-piridinil)-4-(2-
tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-7-
(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-
7-(4-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(3,5-
dimetil-izoksazol-4-il)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(4-cianofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(2,2,2-
trifluoretil)sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-[(5-brom-2-tienil)sulfonil]-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-
ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-
metoksifenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

N-[[7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-
benzodiazepin-3-il]metil]benzamido (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-
(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamido (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahydro-N,N-dimetil-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-
(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamido (hidrochlorido);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-
(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-
(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (tetrahidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(2-morfolin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(2-morfolin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-chlor-4-[(dimetilamino)sulfonil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(4-metil-piperidin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-imidazol-5-ilmetil)-4-[(4-metil-piperidin-4-il-etil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksirūgšties izopropilo esterio (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-4-[[2-1H-imidazol-1-il)etil)sulfonil]-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(propilsulfonil)-3-(3-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-5-ono (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-1-ilacetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

1,2,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(2-feniletil)-3H-1,4-benzodiazepin-3-ono;

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(4-piridinilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(3-piridinilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N,N-dimetil-3-(3-piridinilmetil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-sulfonamido (dihidrochlorido);

4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepino (monohidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-(4-cianofenilmetil)-imidazol-5-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo (hidrochlorido);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-(4-cianofenilmetil)-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo (hidrochlorido);

(R)-4-benzoil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-(1-naftalenil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (monohidrochlorido);

(S)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(2,3-dimetilbenzoi)-1H-1,4-benzodiazepin-8-il]cikloheksankarboksamido (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-N-metil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-karboksamido (trifluoracetato, 1:2);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-2-okso-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

(R)-7-ciano-4-(2-furanilkarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:1);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[4-(4-dimetilamino)fenil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato);

(R)-7-brom-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(3-piridinilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-4-[[3-(dimetilamino)propil]sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

4-butil-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-ciano-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-[(4-morfolinil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-aminofenil)sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-[(4-piridiltio)acetil]-7-fenil-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

N-(4-chlorfenil)-N'-ciano-1,2,3,5-tetrahidro 1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamido (monohidrochlorido);

4-acetil-7-brom-1,2,4,5,1',3'-heksahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)spiro[3H-1,4-benzodiazepin-3,2'-[2H]indeno] (dihidrochlorido);

7-brom-4-[3-(dimetilamino)-1-oksopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (trifluoracetato, 1:1);

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo (monohidrochlorido);

2,3,4,5-tetrahidro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(metil-sulfonil)-7-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido, 1:1,5, ir trifluoracetato, 1:0,75 druskos);

4-[4-(fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-4-(metilsulfonil)-2-(2-feniletil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-4-[[2-(1-morfolinil)etil]sulfonil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(4-bromfenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metil-sulfonil)-3-(tiazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(propil-sulfonil)-3-(tiazol-4-ilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(propilsulfonil)-3-(4-bromfenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-1-metil-imidazol-5-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (dihidrochlorido);

1,2,3,4-tetrahidro-7-brom-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-fenilmetil-1-(fenilmetiloksikarbonil)chinoksolino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenil-sulfonil)-3-(4-cianofenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(N-metil-N-fenilmetil) aminosulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[N-(tetrahidroizochinolinil)sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(2-tienilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

cis-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-bis(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,5-benzodiazepin-2-karboksirūgšties etilo esterio (trifluoracetato, 1:2);

(R)-7-ciano-4-[(N-piperidinil)sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (monohidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-1-metil-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino (trihidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-1-metil-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

N-(ciano)-N'-metil-1,2,3,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-7-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-imidamido (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(2-nitrofenil)-sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(4-metil-fenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-(butilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(2-trifluormetilfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(2-trifluormetoksifenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(2-metoksi-karbonilfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-4-[(2-metil-sulfonilfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino (hidrochlorido);

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((4-metilsulfonil)-fenil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((4-trifluormetil)-fenil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((3-metoksipropil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((3,4-dimetoksifenil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((4-fluorfenil)metil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-4-[(N-ciklopropilmetil-N-propil)-aminosulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-4-[(N,N-(dibutilamino))-sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-chlor-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-pirido[3,4-e]-1,4-diazepino;

1,2,3,4-tetrahidro-7-brom-4-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-fenilmetil-1-(metilsulfonil)chinoksalino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((imidazol-4-il)metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((2-tienil)metil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((2-tienil)metil)-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((3-metiltiopropil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((3-metiltiokso)-propil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((3-metilsulfonil)-propil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((2-metilpropil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(ciklopentilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((4,4,4-trifluorbutil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((fenilmetil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[[2-(5-(N-benzoil)-aminometil)-tienil]-sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[[2-(1-(3-chlor-5-metil-piridin-2-il))-pirolil]-sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((4-karboksifenil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(((3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-fenil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((2,5-dimetoksifenil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-4-[(N-tetrahidrochinolinil)sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-4-[(N,N-bis-[1-(2-metilpropil)amino]-sulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-4-[(N-metil-N-fenil)aminosulfonil]-1-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(2-(2,6-dimetilfenil)-etil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1-(N-ftalimidoetil)-imidazol-5-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-[(2-(N,N-dimetilamino)-etil)-imidazol-5-ilmetil]-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-[(2-aminoetil)-imidazol-5-ilmetil]-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-brom-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetraidro-1-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepino;

(R)-7-brom-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetraidro-1-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-tieno[3,2-e]-1,4-diazepino;

(R)-4-(metansulfonil)-2,3,4,5-tetraidro-1-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-8-okso-pirimidino[4,5-e]-1,4-diazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((4-(2-(metoksietoksi)-fenil)metil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-((4-(2-(dimetilamino)-etoksi)-fenil)metil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-1-feniletil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-1-feniletil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-1-feniletil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-1-feniletil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(R)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(R)-[(S)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(R)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(S)-[(S)-fenilciklopropil]-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(2-(5-piridin-2-il))-tienil]-sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-[(2-(5-(1,2-izoksazol-3-il))-tienil)-sulfonil]-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(3-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-(fenilmetil)-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(metilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(2-(1H-imidazol-2-il)-etilsulfonil)-3-(fenilmetil)-4-((2-tienil)-sulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-((1-oksoetil)-amino)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(metansulfonilamino)-1H-1,4-benzodiazepino;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(fenilsulfonilamino)-1H-1,4-benzodiazepino.

8. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti farnezilproteintransferazės inhibavimui.

9. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti preniltransferazių inhibavimui.

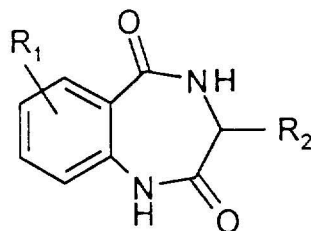
10. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti auglių inhibavimui.

11. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti ligų, susijusių su per Ras veikiančiais signalo perdavimo keliais, gydymui.

12. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti ligų, susijusių su baltymais, kuriuos po transliacijos modifikuoja farnezilproteintransferazė, gydymui.

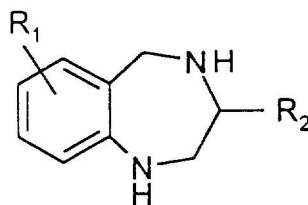
13. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti ligų, susijusių su baltymais, kuriuos po transliacijos modifikuoja geranilgeraniltransferazė, gydymui.

14. Junginys, kurio formulė:



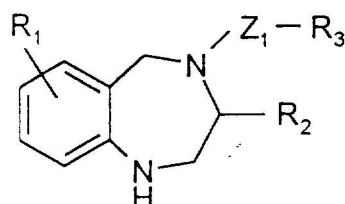
kurioje R_1 yra pasirinktas iš Cl, Br, fenilo, piridilo arba cianogrupės, o R_2 yra pasirinktas iš aralkilo su pakaitais arba heterocikloalkilo su pakaitais.

15. Junginys, kurio formulė:



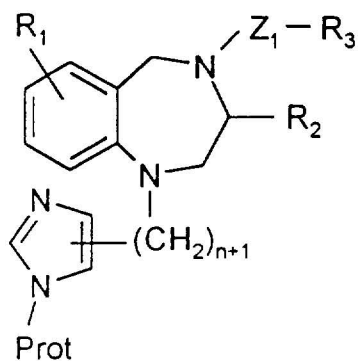
kurioje R_1 yra pasirinktas iš Cl, Br, fenilo, piridilo arba cianogrupės, o R_2 yra pasirinktas iš aralkilo su pakaitais arba heterocikloalkilo su pakaitais.

16. Junginys, kurio formulė:



kurioje R_1 yra pasirinktas iš Cl, Br, fenilo, piridilo arba cianogrupės, o R_2 yra pasirinktas iš aralkilo su pakaitais arba heterocikloalkilo su pakaitais; R_3 yra pasirinktas iš alkilo su pakaitais, arilo su pakaitais arba heterociklo su pakaitais; Z_1 yra pasirinktas iš CO, SO₂, CO₂, CONHR₅, SO₃, SO₂NR₅, C(NCN)NR₅; R_5 yra pasirinktas iš vandenilio, žemesniojo alkilo, alkilo su pakaitais, arilo arba arilo su pakaitais.

17. Junginys, kurio formulė:



kurioje R_1 yra pasirinktas iš Cl, Br, fenilo, piridilo arba cianogrupės; R_2 yra pasirinktas iš aralkilo su pakaitais arba heterocikloalkilo su pakaitais; R_3 yra pasirinktas iš alkilo su pakaitais, arilo su pakaitais arba heterociklo su pakaitais; Z_1 yra pasirinktas iš CO, SO_2 , CO_2 , $CONHR_5$, SO_3 , SO_2NR_5 arba $C(NCN)NR_5$; $Prot$ yra pasirinktas iš trifenilmetilo arba Boc; R_5 yra pasirinktas iš vandenilio, žemesniojo alkilo, alkilo su pakaitais, arilo arba arilo su pakaitais.