



УКРАЇНА

UA (ID 27227 (із)
C2

(51) 6 C07D243/00, A61K31/155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ М-АЦИЛ-2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ, ЩО ДІЮТЬ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ, ФАРМАКОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(20)93002173.28.10.93

(21)J5010635/SU

(22)19.12.1991

(24)15.08.2000

(31)8398/90

(32)21.12.1990

(33) HU

(46) 15.08.2000, Бюл. № 3, 2000 р.

(72) Андраші Ференц (HU), Бержені Пал (HU), Ботка Петер (HU), Фаркаш Шандор (HU), Голдшмідт Каталін (HU), Хаморі Тамаш (HU), Кьорьоші Йеньо (HU), Моравчик Імре (HU), Тарнава Іштван (HU)

(73) ДЬОДЬСЕРКУТАТО (НТЕЗЕТ К В. (HU)

(56) 1 DE. 3209100, C07D 243/00, 1982.

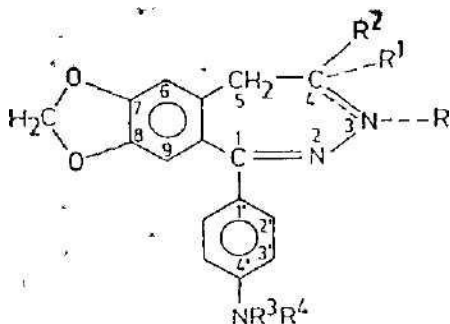
2. DE. 3717080, C07D 243/02, 1987.

3. GB. 2190677, C07D 243/02, 1987.

4. FR. 2568252, C07D 243/02, 1986.

5. US. 4164740, C07D 243/02, 1989.

(57) 1. Производные М-ацил-2,3-бензодиазепина общей формулы (I)



где R - C_1-C_6 -алифатическая ацильная группа, незамещенная или многократно замещенная галоидом, C_1-C_5 -алкилкарбамоил, бензоилрадикал или R отсутствует, когда между N(3) и C(4) атомами существует двойная связь,

R¹ - водород или R¹ отсутствует, когда между N(3) и C(4) атомами существует двойная связь, R² - C_1-C_3 -алкил,

R³-водород и C_1-C_4 -алифатическая ацильная группа,

R - водород, C_1-C_4 -алифатическая ацильная группа, незамещенная или замещенная амино, ди- C_1-C_4 -алкиламино, пирролидино или многократно замещенная галоидом, пунктирные линии представляют двойную связь, возможно, присутствующую

в молекуле, при условии, что когда оба радикала R³ и R⁴ представляют атом водорода, то двойная связь между N(3) и C(4) отсутствует, или их стереоизомеры, или их соли с кислотами, обладающие действием на центральную нервную систему.

2. Соединение по п 1, выбранное из группы, состоящей из 1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

1-(4-аминофенил)-3-пропионил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина, 1-

(4-ацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина, 1-

(4-пропиониламинофенил)-3-пропионил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

1-(4-пропиониламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

1-(4-ацетиламинофенил)-3-пропионил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

1-(4-трифторацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

1-[4-глициламинофенил]-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепиндигидрохлорида,

N-[4-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин-1-ил/фенил]-N³-метилмочевины,

1-[4-(М^А-диметилглициламино)фенил]3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

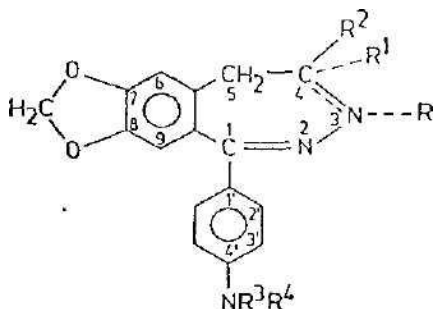
1-[4-(М^Б-диэтилглициламино)фенил]3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина,

1-[4-(1-пирролидиноацетиламино)фенил]3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина и гидрофумаратов этих соединений и

1-(4-глициламинофенил)-3-мететилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина.

3 Фармакологическая композиция, обладающая нейротропным, наркоз-потенцирующим, проанальгетическим и миорелаксирующим действием, включающая активный ингредиент, носители

и/или целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит производное М-ацил-2,3-бензодиазепина общей формулы (1)



где R - C₁-алифатическая ацильная группа, незамещенная или многократно замещенная галои-

дом, C-гC₂-алкилкарбамоил, бензоилрадикал или R отсутствует, когда между N(3) и C(4) атомами существует двойная связь;

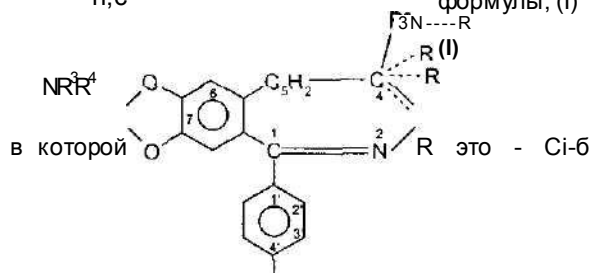
R¹ - водород или R¹ отсутствует, когда между N(3) и C(4) атомами существует двойная связь, R² - C₁-C₃-алкил,

R³ - водород и C₁C₄-алифатическая ацильная группа;

R - водород, C₁-C₄-алифатическая ацильная группа, незамещенная или замещенная amino, ди-C₁C-галкмиамино, пирролидино или многократно замещенная галоидом,

пунктирные линии представляют двойную связь, возможно, присутствующую в молекуле, при условии, что когда оба радикала R³ и R представляют атом водорода, то двойная связь между N(3) и C(4) отсутствует, или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

Изобретение относится к новым производным М-ацил-2,3-бензодиазепина общей формулы (I)



алифатическая ацильная группа, возможно замещенная метокси-, циано, карбоксильной, amino-, C₁-4-алкиламино, ди (C₁ ал-кил) amino-, пирролидино-, фталимидо- или фенильной группой, или одним, или более галогеном(ами), или R - это бензоил, циклопропанкарбонил, C₁-5-карбамоил или фенилкарбамоильная группа, или R отсутствует, когда между N(3) и C(4) атомами существует двойная связь, R представляет атом водорода или R¹ отсутствует, когда между N(3) и C(4) атомами существует двойная связь, R представляет C₁-3 алкил, или R¹ и R² вместе представляют метиленовую группу, а между N(3) и C(4) атомами нет двойной связи, R³ означает атом водорода или C₁-4-алифатическую ацильную группу, R представляет атом водорода, C₁-6 - алифатическую ацильную группу, возможно замещенную метокси-, циано-, карбоксильной, amino-, C-м-алкил-амино-, ди (C₁ алкил) amino-, пирролидино-, фталимидо или фенильной группой, или одним или более галогеном(ами), а также бензоил, пальмитоил, циклопропанкарбонил, C₁-s алкил-карбамоил или фенилкарбамоильную группу, а пунктирные линии представляют возможно присутствующие валентные связи, при условии, что, когда оба заместителя R и R представляют атомы водорода, между N(3) и C(4) атомами нет двойной связи, а также стереоизомеры этих соединений наряду с

кислыми солями присоединения (в тех случаях, когда это возможно) и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения.

Соединения формулы (I), соответствующие настоящему изобретению, имеют асимметричную молекулярную структуру. Общая формула (I) относится ко всем возможным индивидуальным изомерам и их смесям.

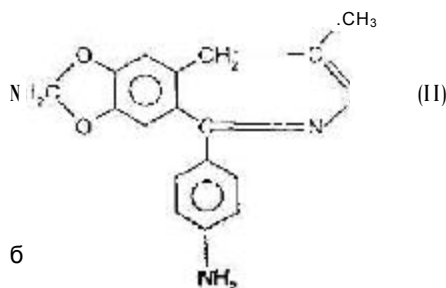
Также в настоящем изобретении предлагается способ получения новых соединений общей формулы (I) и кислых солей присоединения на их основе.

Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы разработать новые соединения общей формулы (I), которые обладают значительной активностью, связанной с воздействием на центральную нервную систему (ЦНС), в частности, обладают способностью вызывать релаксацию мышц и/или - противоконвульсивным действием. Единственное соединение, проявляющее такое действие, известно только среди 2,3-бензодиазепинов, а именно, это - 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин (патент США № 4164740), также получено авторами настоящего изобретения. Однако в результате детального фармакологического скрининга было установлено, что вышеуказанное соединение положительное в Ames-тесте, т.е. оно обладает мутагенным действием. Итак, конкретная цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы новое производное бензодиазепина, которое бы сохраняло свои ценные свойства, связанные со способностью снижать мышечное напряжение и обладало противоконвульсивной активностью, но не обладало мутагенным действием.

Новые соединения общей формулы (I), в которой R, R¹, R², R³, R⁴ и пунктирные линии имеют значения, указанные выше, и их фармацевтически приемлемые кислые соли присоединения полностью удовлетворяют этому требованию.

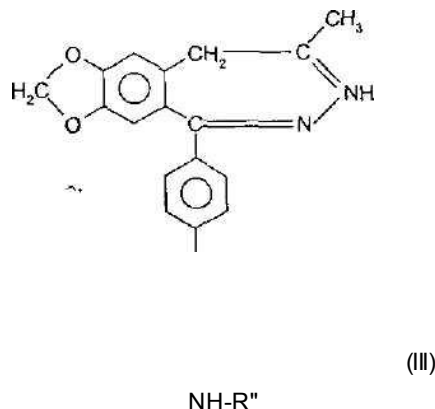
Согласно настоящему изобретению соединения общей формулы (I) получают путем:

а) ацилирования соединения формулы (Л)



алифатической карбоновой кислотой, возможно замещенной метокси-, циано, карбоксильной, или фенильной группой или одним или более галогеном(ами), или бензойной кислотой, циклопропанкарбоновой кислотой или пальмитиновой кислотой или производными этих кислот, и, если в этом есть необходимость, реакции нового, полученного таким образом соединения общей формулы (I), в которой R^4 означает $Ci-6$ алифатическую ацильную группу, замещенную галогеном, с Si -алкиламином, ди- $(Ci-4)$ алкил амином или пирролидином с образованием соединений общей формулы (I), а которой R^2 , R^3 и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше, R^4 представляет $Ci-6$ -алифатическую ацильную группу, возможно замещенную метокси-, циано-, карбоксильной, фенильной, $Ci-4$ -алкиламином-, ди (Si) алкил амином или пирролидиновой группой, или одним или более галогеном(ами), или представляет бензоил, циклопропанкарбонил или пальмитоил, R и R^1 отсутствуют, а между $N(3)$ и $C(4)$ атомами отсутствует двойная связь,

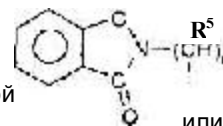
б) ацилирования соединения общей формулы (Ш)



в которой R определен выше, $Ci-6$ -алифатической карбоновой кислотой, возможно замещенной метокси-, циано-, карбоксильной или фенильной группой или одним или более атомами галогенов, или бензойной или циклопропанкарбоновой кислотой или реакционноспособными производными на их основе, и, если в этом есть необходимость, реакция нового соединения общей формулы (I), полученной таким образом, в которой R представляет $Ci-6$ алифатическую ацильную группу, замещенную галогеном, с $Ci-4$ алкиламином, ди $(Ci-4)$ алкил амином или пирролидином, приводящая к получению соединений общей формулы (I), в которой R^1 , R , R^4 и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше, R - $Ci-6$ - алифатическая ацильная группа возможно замещенная метокси-, циано-, карбоксильной, фенильной, $Ci-4$

- алкиламином-, ди $(Cm-4)$ алкил амином или пирролидиновой группой или одним или более атомами галогенов, или бензоил или циклопропанкарбонил и между $N(3)$ и $C(4)$ атомами отсутствует двойная связь, или

с) ацилирования соединения формулы (I) N -фталойламино кислотой общей формулой (VI)



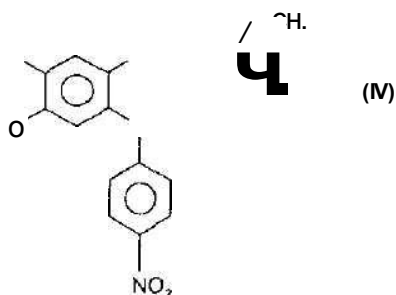
в которой R представляет атом водорода или $Ci-4$ -алкильную группу и p равен 1 в случае α -аминокислот, тогда же, когда R^5 означает атом водорода, то p варьируется в пределах от 2 до 5, что имеет место в случае аминокислот, и если в этом есть необходимость, удаляют фталойльную группировку и получают соединения общей формулы (I), в которой R^2 и пунктирные линии имеют значения, указанные выше, R^3 - означает атом водорода, R - это $Ci-6$ алифатическая ацильная группа, замещенная амино- или фталимидной группой, оба R и R^1 отсутствуют, а двойная связь существует между $N(3)$ и $C(4)$ атомами,

д) или ацилирования соединения общей формулы (111), в которой R^4 , определен выше, N -фталойдамино кислотой общей формулой (VI) в которой R^5 представляет атом водорода или $Ci-4$ -алкильную группу и p равен 1 в случае α -аминокислот, тогда же, когда R^5 представляет атом водорода, то p варьируется в пределах от 2 до 5, что имеет место в случае p -Е-аминокислот, и если в этом есть необходимость, удаляют фталойльную группировку и получают соединения общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 и пунктирные линии имеют значения, определенные выше, R^3 означает атом водорода, R^4 имеет значения, определенные выше, за исключением водорода, R представляет $Ci-6$ алифатическую ацильную группу, замещенную амино-, или фталимидной группой, а двойная связь между $N(3)$ и $C(4)$ атомами отсутствует, или

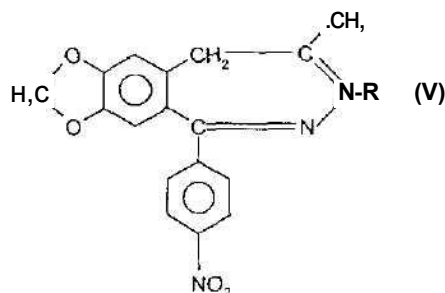
е) реакции соединения формулы (I) с $C1-5$ алкилизоцианатом или фенилизоцианатом, приводящей к получению соединений общей формулы (I), в которой R^2 и пунктирные линии имеют значения, обозначенные выше, R^3 означает атом водорода, R^4 представляет $Ci-5$ - алкилкарбамоил или фенилкарбамоил, R^1 и R^2 отсутствуют, а между $N(3)$ и $C(4)$ атомами существует двойная связь, или

ф) при взаимодействии соединения общей формулы (III), в которой R^4 определен выше, с $C5$ - алкил изоцианатом или фенил-изоцианатом, получают соединения общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 и пунктирные линии имеют значения, определенные выше, R означает атом водорода, R^4 имеет значения, определенные выше, за исключением водорода, R представляет $Ci-5$ - алкилкарбамоил или фенилкарбамоильную группу, двойная связь между $N(3)$ и $C(4)$ атомами отсутствует, или

д) селективным восстановлением нитросоединения формулы (IV)



в новое соединение общей формулы (V)



в которой R представляет водород, с последующим либо ацилированием полученного таким образом соединения формулы (V), с использованием описанных выше способов b), d) или f) и восстановлением нитрогруппы полученного таким образом нового соединения общей формулы (V), в которой R определен выше, в аминогруппу, либо восстановлением сначала нитрогруппы и затем ацилированием, соединения общей формулы (III), полученного таким образом, в котором R представляет атом водорода, с использованием одного из вышеперечисленных процессов b), d), f) или h) с получением соединений общей формулы (I), в которой R¹, R³ и R⁴ представляют атом водорода, R², R и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше и между N(3) и C(4) атомами двойная связь отсутствует, или

l) ацилирование нового соединения общей формулы (1), в которой R, R¹, R² и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше, R³ и R представляют атомы водорода и нет двойной связи между N(3) и C(4) атомами, с ацилированием карбоновой кислотой, возможно замещенной метокси-, циано- или карбоксильной группой или одним или более атомами галогенов, или бензойной кислотой, или реакционноспособным производным на ее основе, с образованием соединений общей формулы (I), в которой R¹, R², R и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше, R и R представляют Si-е алифатическую ацильную группу, возможно замещенную метокси-, циано- или карбоксильной группой, или одним или более атомами галогенов или бензоильную группу, а двойная связь между N(3) и C(4) атомами отсутствует, или взаимодействие нового соединения формулы (I), в которой R, R¹, R² и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше, R и R⁴ представляют атом водорода, а двойная связь между N(3) и C(4) атомами отсутствует, с C1.5 алкилизацианатом или фенилизацианатом с образованием соединений общей формулы (I), в которой R¹, R² и пунктирные линии имеют смысл, определенный

выше, R представляет Si-е алифатическую ацильную группу, возможно замещенную метокси-, циано- или карбоксильной группой, или одним или более атомами галогенов, или бензоил, R³ представляет атом водорода, R⁴ представляет Si-5 алкилкарбамоил или фенилкарбамоил, и двойная связь между N(3) и C(4) отсутствует, или

j) ацилирование нового соединения общей формулы (I) в которой R¹, R² и пунктирные линии имеют смысл, обозначенный выше, R и R⁴ представляют атомы водорода, и двойная связь между N(3) и C(4) атомами отсутствует с N -фталопиридинокислотой общей формулы (VI), в которой R⁵ представляет атом водорода или Si-ч алкильную группу и л равно 1, в том случае, когда это а -аминокислоты, в тех случаях, когда используются р-е аминокислоты, то R⁵ означает атом водорода и множитель л варьируется от 2 до 5, и, если в этом есть необходимость, удаляют фталопиридинную группу и получают соединения общей формулы (I), в которой R¹, R² и пунктирные линии имеют смысл, определенный выше, R представляет Si-е алифатическую ацильную группу, возможно замещенную метокси-, циано- или карбоксильной группой или одним или более атомами галогенов, или бензоил, R представляет атом водорода, R⁴ представляет Si-е алифатическую ацильную группу, замещенную аминами - или фталимидной группой, и двойная связь между N(3) и C(4) атомами отсутствует, и, если в этом есть необходимость, переводят основание общей формулы (1), полученное по любому из вышеперечисленных процессов с а) по j), в кислоту соль присоединения

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления способа настоящего изобретения ацилирование соединений общей формулы (O-CO-O)ⁿ (V) может быть проведено предпочтительно с использованием подходящей карбоновой кислоты в присутствии дициклогексилкарбодиимида, в температурном интервале от 10 до 30 °C в течение 1 до 25 ч

В соответствии с другим предпочтительным вариантом настоящего изобретения соединения общей формулы (1), (II), (111) и (V) могут быть ацилированы в температурном интервале от 0 до 150 °C с использованием подходящего реакционноспособного ацильного производного, например, ангидрида карбоновой кислоты, смешанного ангидрида или хлорангидрида, в отсутствии или в растворителе, обычно используемом для таких способов ацилирования, например, в хлороформе или дихлорэтано, в отсутствии или в присутствии средства, связывающего кислоту, такого, как триэтиламин. Если дополнительное ацилирование осуществляется с использованием изоцианатов, то реакцию преимущественно проводят в диметилформамиде, бензоле или дихлорметане в температурном интервале от 15 до 100 °C в промежутке времени от 0,5 до 100 ч.

Селективнее восстановление соединения общей формулы (IV) в соединение общей формулы (V), в которой R представляет атом водорода может быть осуществлено с использованием неорганического или неорганического -органического комплексного соединения гидроксида металла, предпочтительно с использованием борогидрида натрия, в растворителе или смеси растворителей,

который имеет только низкую реакционную способность по отношению к комплексному соединению металлгидрида, используемому в реакции, или таковая способность отсутствует. В этих реакциях растворителем выбора является Сi-4 спирт или пиридин (Подобное селективное восстановление описано в патентах США № 4423044 или 4835152).

Для восстановления нитрогруппы новых соединений общей формулы (V) в аминогруппу используют гидразин или гидразингидрат, восстановление проводят в присутствии катализатора, такого как палладий, платина или никель Ренея в С-ы - спирте, диоксане, тетрагидрофуране, бензоле, диметилформамиде, диметилацетамиде или смесях этих растворителей.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения восстановление может быть проведено в метаноле гидразином или гидразингидратом в присутствии катализатора-никеля Ренея в температурном интервале от 10 до 65 °C (патент США № 4614740), но, если в этом есть необходимость, восстановление и удаление защитной фталоильной группы, описанное в способе d) может быть проведено в одном и том же реакционном сосуде.

N-фталоидаминоокислоты общей формулы (IV), содержащие хиральный атом углерода, где R⁵ означает C-м алкильную группу и множитель n равен 1, могут быть получены из DL-L- и/или D-альфа -аминокислот.

Соединения формулы (I) настоящего изобретения, которые содержат основную аминогруппу, в которой R³ и R представляют атом водорода или R и/или R⁴ представляет аминокислотную группу, могут быть превращены в кислые соли при соединении в соответствии с известными методами.

Получение соединений общей формулы (II), используемых в качестве исходных материалов в процессе настоящего изобретения, описано в патенте США № 4614740, соединений общей формулы (III), в которой R, представляет атом водорода - в патенте США № 4835152, а соединений общей формулы (IV) - опубликовано во французской патентной заявке № 8509793. Соединения общей формулы (III), в которой R⁴, представляет различные ацильные группы, являются новыми соединениями. Способ их получения описан здесь далее.

до табл. TO, или они могут быть синтезированы описанными здесь методами. Получение новых исходных материалов общей формулы (V) описано в примерах. Производные (а-е)-аминокислот общей формулы (VI) получены в соответствии со способами, известными из литературных данных [J. Am. Chem. Soc. 35, 1133 (1913), 41, 845 (1919), Berichedev, Deutschen Chemischen Gesellschaft, 40, 498, 2649 (1907), 46, 1103, 3159 (1913), 47, 3166 (1914)] или согласно известным методам, использующим реакцию фталимида калия с нужной галогидкарбоновой кислотой.

Соединения общей формулы (I), полученные по способу настоящего изобретения, обладают активностью в отношении центральной нервной системы (ЦНС), включая антиконвульсивное действие, способствуют мышечной релаксации и оказывают нейропротекторное действие, что может быть подтверждено фармакологическими испытаниями.

В сравнительном исследовании 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н- 2,3-бензодиазепин (патент США № 4614740 далее именуемое "соединение прототипа"), имеющий подобную структуру и эффективность действия, как и соединения настоящего изобретения, использовался как соединение прототипа.

Как уже упоминалось во введении, это соединение обладает ценными фармакологическими свойствами, но как доказано, является Ames-положительным. В отличие от него соединения настоящего изобретения являются Ames-отрицательными.

Фармакологическое действие этих соединений общей формулы (I) представлено в табл. 1-8.

Наркоз-потенцирующее действие на мышах

Наркоз-потенцирующее действие было исследовано с использованием трех пероральных доз на 10 мышах. Значение ED₅₀ соответствует дозе, пролонгирующей длительность общего наркоза, вызванного введением внутривенно гексобарбитала в количестве 50 мг/кг, в два раза у 50% животных в сравнении с контрольной группой животных, которым давали только разбавитель. Значения ED₅₀ рассчитывались по методу Uthfield - Wilcoxon [J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)]. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Наркоз потенцирующее действие на мышцах

Соединение Пример №	ED ₅₀ И.О. мг/кг
1	2
Соединение прототипа	7,4
15(16)	3,6
18	8,8
39	27,5
42	7,9
44	13,5
45	4,9
46	11,5
48	5-8
49	9,5
56	12,5-25

Продолжение таблицы 1

Соединение Пример №	ED ₅₀ П.О. мг/кг
60	4,4
62	5,2
66	24,0
69	15-20
73	4,5
98	5,8
107	6,25-12,5
108	«12,5
109	«12,5
115	7,7

Из данных, приведенных в табл 1 следует, что эффективность некоторых соединений совпадает или значительно превосходит эффективность соединения прототипа. Соединения примеров 15(16), 45, 60, 73, 98 относятся к соединениям, отличающимся особенно высокой эффективностью.

Противоконвульсивное действие на мышах

Противоконвульсивное действие соединений

измеряли, используя испытание электрошоком

(Swinyard: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)), кроме того, были использованы различные химические средства, такие как пентатетразол [Goodman: J. Pharmacol Exp. Ther, 108, 168 (1953)]. стрихнин [Roskovski: J. Pharmacol. Exp. Ther 129, 75 (1960)] бемеград, никотин и 4 аминопиридин. Тестируемые соединения перорально тремя дозами вводили самцам мышей линии CFLP, каждая доза давалась 10 мышам. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Противоконвульсивное действие на мышцах

Соединение Пример №	ЭШ	Пентетразол	Стрихнин ED ₅₀ п.о. мг/кг	Бемеград	Никотин	4-AP
1	2	3	4	5	6	7
Соединение прототипа	38	115	87	73	70	43
15(16)	12,5	37	>200	16	45	9
18	17,5	29				
39	53	170	>200	>200	>200	29
42	24	33	28	24	155	34
45	27	44	>100	51	30-80	«70
46	20	57	>100	70-80	«100	25-30
48	10,5	35-40				
49	25	53	>100	30-35	45	28
60	24	62				
62	12,5	56		25-50		
66	42	135	И 00	>100	100-150	84
69	57	>100				
73	16	62	50-100	49	53	25
98	8,4	19	20	11	19	13,5
107	23,5	120				
108	27	>100				
109	21	>100				
115	17,1	23,9				

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что противоконвульсивное действие некоторых соединений (примеры 15, 42, 45, 46, 73, 98, 107, 108, 109 и 115) превосходит аналогичное действие соединения прототипа.

Миорелаксантная активность на мышцах

Определение миорелаксантной активности было проведено в двух испытаниях В скрининговом испытании по Randall's [J. Pharmacol. Exp. Ther 129, 163, (1960)] 10 мышам линии CFLP на дозу, внутрибрюшинно вводили 3 дозы соединения. Результаты приведены в табл. 3

Таблица 3

Соединение Пример №	ED ₅₀ в.б. мг/кг
Соединение прототипа	47
15(16)	23,5
18	31
42	42

Соединение Пример №	ED ₅₀ в.б. мг/кг
45	35
48	20,5
49	36
60	150
62	25
66	52
73	27
98	18,0
107	>200
108	>200
109	61
115	16,1

Для определения мышечного тонуса и координации движения был использован rotarod тест [Dunham and Mija J. Am Pharm. Assoc, 46, 208,

(1957)] Результаты, полученные с тремя wybran-ными соединениями высшей активности и с соединением прототипа, представлены в табл 4

Таблица 4

Испытание на мышах

Соединение Пример №	ED ₅₀ в.б. мг/кг
Соединение прототипа	24
15(16)	3,7
42	8,1
98	8,6

Данные, приведенные в табл 3 и 4 свидетельствуют о том, что некоторые соединения обладают сильной миорелаксанта́ной активностью (соединения примеров 15, 18, 42, 45, 48, 49, 62, 73, 98 и 115)

Влияние на спинальную функцию Было определено влияние самых активных со-

единений (соединение примера 15 или 16) и соединения прототипа на спинальную функцию В табл 5 приведены результаты, свидетельствующие о влиянии на полисинаптические сгибательные рефлексы у кошек [Farkas and Karpati. Pharm. Res. Comm 20, S1, 141 (1988)].

Таблица 5

Влияние на спинальный сгибательный рефлекс

Соединение Пример №	Кумулятивная доза мг/кг, в в.	Ингибирование сгибательного рефлекса в % от контроля	ED ₅₀ мг/кг
Соединение прототипа	0,25	12	0,90 (0,46-1,76)
15(16)	0,5	30	
	1,0	57	
15(16)	2,0	77	0,90 (0,46-1,76)
	0,05	11	
	0,1	19	
	0,2	31	
	0,4	52	(0,19-0,62)
	0,8	77	

Определение влияния вышеуказанных соединений на напряжения в спинальном корне у кошек было проведено на спинально иммобилизованных

животных [Farkas et al Neuropharmacology 21 161, (1989)] Результаты представлены в табл 6

Таблица 6

Влияние на напряжение в спиральном корне у кошек

Соединение Пример N2	Ингибирование рефлексов в % к контролю				
	Кумулятив. в в. доза	Моносинаптический рефлекс	Полисинаптический рефлекс		
Пример прототипа	0,5	16	15	0	2
	1,0	27	24	2	4
	2,0	47	43	4	4
15(16)	0,1	10	8	1	1

Продолжение таблицы 6

Соединение Пример №	Ингибирование рефлексов в % к контролю				
	Кумуляти в. в.в. доза	Моносинаптический рефлекс	Полисинаптический рефлекс		
15(16)	0,2	10	16	3	2
	0,4	32	29	5	4
	0,8	56	51	11	8
	1,4	78	73	14	14

Значения ЕД₅₀, ингибирующие моносинаптический рефлекс

Соединение прототипа . 2,20 (1,02 - 4,75) мг/кг, внутривенно

Соединение N 15(16) : 2,30 (1,06 - 5,01) мг/кг, внутривенно.

Значения ЕД₅₀, ингибирующие полисинаптический рефлекс

Соединение прототипа. 0,60 (0,32 - 1,13)

мг/кг, внутривенно

Соединение N 15(16) . 0,73(0,39 - 1,37) мг/кг, внутривенно

Электрофизиологические испытания Данные по ингибирующему действию на участки напряжений, вызванные электростимуляцией *in vitro* срезов неокортекса у выживших крыс, суммированы в табл. 7 [Fletcher и др, Вг. J. Pharmacology 95, 585 (1988)].

Таблица 7

Ингибирование участков напряжений, индуцированных электростимуляцией срезов неокортекса крыс

Соединение Пример №	концентрация М	Ингибирование индуцированного участка напряжений в % к контр.	ИК ₅₀ мМ
Соединение прототипа 15(16)	10	22	30,0
	20	39	
	40	62	
	80	73	
	10	30	21,5
	20	47	
	40	69	
	80	82	

Не-NMDA (quisqualate) антагонистическое действие определили на срезах неокортекса крыс, используя метод Harrison и Simnionds [Br. J Pharmacol. 84, 381 (1981)] Изменения напряжения постоянного тока на срезах неокортекса крыс, вызванные перфузией quisqualate ингибировались соединением прототипа в концентрационном интервале от 10 до 50 мкМ. При определенной концентрации соединения примера 15 (16) в два раза активнее соединения прототипа при ингибиро-

нии ответа на двухминутную перфузию quisqualate. Однако обе молекулы (оба соединения) оказываются не в состоянии воздействовать на реакцию, индуцируемую NMDA Следовательно, соединение примера 15 (16) можно рассматривать как не NMDA, но quisqualate типа селективный возбуждающий аминокислотный антагонист.

Острая токсичность на крысах

Данные по острой токсичности на крысах суммированы в табл. 8.

Таблица 8

Соединение пример №	Пол	Способ введения	ЛД ₅₀ мг/кг
15/16	самец	вб	145/128-163,1/
	самец	п.о	200
	самка	вб	140/122-161/
	самка	п.о	235/19Q-291/
42	самец	в.б.	155/109,9-218,5/
	самец	п.о.	600
	самка	в.б.	18/156,5-207,0/
	самка	п.о.	600

"При токсических уровнях дозы соединения вызывали дозозависимое снижение мышечного тонуса, атаксию, адинамию и потерю установочного рефлекса Причиной смерти служила респираторная недостаточность, развивающаяся в течение 1-2 ч после а б введения и в течение 10-20 ч после перорального приема

Основываясь на вышеприведенных результатах фармакологических исследований, можно сделать вывод о том, что соединения, соответствующие

этой формуле (I), обладают значительным противосудорожным действием, миорелаксантной активностью и являются возбуждающими аминокислотными антагонистами (нейролротекторами). Таким образом, они полезны в качестве терапевтических средств при лечении эпилепсии, а также различных заболеваний, связанных со спазмами скелетной мускулатуры и церебральной ишемии ("удар")

Это изобретение также относится к фармацев-

тическим композициям, содержащим соединения общей формулы (I) или фармацевтически приемлемым кислым солям присоединения на их основе в качестве активных ингредиентов, а также к способу получения этих композиций.

Для терапевтического использования, активные соединения согласно настоящему изобретению подходящим образом вводят в фармацевтические составы путем смешения с традиционно используемыми нетоксичными, инертными, твердыми или жидкими фармацевтическими носителями и/или дополнительными материалами, полезными для энтерального или парентерального введения. В качестве носителей можно использовать, например, воду, желатин, лактозу, крахмал, пектин, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк или растительные масла. В качестве добавок, например, могут быть использованы: консерванты и увлажнители, такие как эмульгаторы, диспергаторы и ароматизирующие средства, а также буферные растворы.

При использовании вышеупомянутых носителей и добавок активные ингредиенты изобретения могут быть *внесены* в обычные фармацевтические композиции, например, в твердые композиции (выпускаемые в виде таблеток, капсул, пилюль или суппозиторий) или жидкие композиции, такие как водные или масляные растворы, суспензии, эмульсии или сиропы), а также в виде растворов для инъекций, суспензий или эмульсий.

Для терапевтических целей ежедневная доза соединений настоящего изобретения обычно составляет от 0,2 до 1,5 мг/кг массы тела, эта доза, возможно, разбивается на несколько приемов.

Основываясь на выше приведенных фактах, настоящее изобретение также обеспечивает

способ блокирования одного или более возбуждающих аминокислотных рецепторов у млекопитающих. Этот способ включает введение млекопитающим, нуждающимся в такого рода лечении, фармацевтически эффективного количества соединения общей формулы (I);

способ лечения эпилепсии у животных. Этот способ включает введение млекопитающим, нуждающимся в такого рода лечении, противозепилептического количества соединения настоящего и соединения общей формулы (I);

способ снятия спазм (судорог) скелетной мускулатуры у млекопитающих. Этот способ включает введение млекопитающим, нуждающимся в такого рода лечении, миорелаксантного количества соединения общей формулы (I);

способ лечения церебральной ишемии ("удара") у млекопитающих. Этот способ включает, нуждающимся в такого рода лечении, введение фармацевтически эффективного количества соединения общей формулы (I).

Соединения, полученные по способу данного изобретения, идентифицированы методом элементного анализа, чистота этих соединений и их структура контролировалась и были подтверждены методами тонкослойной хроматографии, ИКС. ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР и масс-спектрометрии.

Это изобретение детально проиллюстрировано следующими далее примерами, которые не носят ограничивающий характер.

Пример 1

1-(4-диацетиламино(-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин.

2,93 г (0,01 моля) 1-(4-аминопропенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепина кипятили с обратным холодильником с 20 мл уксусного ангидрида в течение 6 ч. Этот раствор упаривали при пониженном давлении, остаток собирали двумя порциями по 20 мл безводного этанола, полученный раствор вновь упарили, и полученный остаток массой 4,55 г пропустили через хроматографическую колонку (адсорбент-кизельгур 60, элюент - смесь этилацетата и бензола = 4:1). Сырой продукт растерли с 20 мл изопропанола, в результате получили 1,44 г (34,4%) нужного продукта, т.пл. 240-245 °C (слабое разложение). C₂₃H₂₁N₃O₅=419,445.

Пример 2

1-(4-формиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепин

3,0 г (10, 2 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепина растворили в 160 мл дихлорметана и сначала к раствору добавили 2,75 г (13,3 ммоль) дициклогексилкарбодиммида, затем 0,51 мл (13,3 ммоль) 100% муравьиной кислоты, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок N,N'-дициклогексилмочевины отфильтровали, фильтрат проэкстрагировали двумя порциями по 30 мл 10% водного раствора карбоната натрия, затем двумя порциями по 30 мл дистиллированной воды, органический слой высушили и упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в этилацетате, отфильтровали и упарили при пониженном давлении. Полученный сырой продукт перекристаллизовали при пониженном давлении из 20 мл 50% этанола, в результате получили 2,93 г (83,3%) нужного продукта, т.пл 152 -154°C (незначительное разложение), C₂₀H₁₅N₃O₃=321,342.

Примеры с 3 по 7

Соединения примеров с 3 по 7 были получены по способу, описанному в примере 2.

Пример 3

1-(4-цианоацетиламинофенил)-4-метил-7,6-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепин.

C₂₀H₁₅N₄O₃=360,380, т.пл 241-243°C (разл.).

Пример 4

1-(4-метоксиацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-дизазепин. C₂₀H₁₉N₃O₄=365,396, тпл 203-205°C

Пример 5

1-(4-валериламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепин.

C₂₂H₂₃N₃O₃=377,450, т.пл 217-219°C (разл.)

Пример 6

1-(4-фенилацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепин

C₂₅H₂₁N₃O₃=411,467, т.пл.=245-247°C (разл.)

Пример 7

1-(4-циклопропанкарбониламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепин.

C₂₁H₁₉N₃O₃=361,407, т.пл 260-262°C (разл.)

Пример 8

1-(ацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепин.

10 г (34 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-

метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина перемешивали в течение 3 ч со 100 мл уксусного ангидрида. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промыли 5 x 10 мл безводного этилового спирта и высушили, в результате получили 9,2 г сырого продукта, т.пл. 252-254°C (разл.). Этот продукт обработали 45 мл горячего 99,5% этанола. После охлаждения кристаллы отфильтровывали, промыли 3 x 10 мл этанола и высушили, в результате получили 8,68 г, 76,1% нужного продукта, т.пл. 256-258°C (разл.), $C_{19}H_{17}O_3=335,269$.

Пример 9

1-(4-пропиониламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено согласно процедуре, описанной в примере 8. $C_{22}H_{23}N_3O_3=349,396$, т.пл. 228-230°C (разл.).

Пример 10

1-(4-пивалоиламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин.

1,56 мл (11,2 ммоль) триэтиламина и 1,38 мл (11,2 ммоль) пивалоилхлорида добавили к раствору 3 г (10,2 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина в 160 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промыли 3 x 5 мл дихлорметана, затем 3 x 20 мл дистиллированной воды и высушили, в результате получили 1,59 г чистого продукта, т.пл. 225-227°C (разл.). Другую порцию продукта выделили из органической фазы. Фильтрат проэкстрагировали 3 x 20 мл дистиллированной воды, затем 3 x 15 мл 4%-ным водным раствором гидроксида натрия, и в заключение 2 x 30 мл дистиллированной воды. Затем органический слой высушили и упарили при пониженном давлении. Кристаллический остаток объединили с полученными ранее 169 г продукта и суспендировали в 20 мл горячего этанола. Продукт отфильтровывали после охлаждения, промыли 3 x 3 мл этанола и высушили, в результате получили 3,38 г (87,8%) чистого продукта т.пл. 225-227°C (разл.), $C_{22}H_{23}N_3O_3=377,450$.

Пример 11

1-(4-бензоилэминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин.

1,0 мл (15 ммоль) бензоилхлорида и 2,1 мл (15 ммоль) триэтиламина добавили к раствору 4 г (13,6 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-2,3-дiazепина в дихлорметане и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Раствор проэкстрагировали 3 x 30 мл дистиллированной воды, 3 x 20 мл 4% водного раствора гидроксида натрия и, в заключение, 2 x 30 мл дистиллированной воды. Органический слой высушили, упарили при пониженном давлении, затем кристаллический осадок обработали 20 мл горячего этанола, на следующий день его отфильтровали при 0-5°C, промыли 3 x 3 мл этанола и высушили при 100°C, в результате получили 3,85 г (71,3%) чистого нужного продукта, т.пл. 246-247°C (разл.), $C_{24}H_{21}N_3O_3=397,40$.

Пример 12

1-(4-пальмитоиламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин

Следуя процедуре, описанной в примере 11, с перекристаллизацией сырого продукта из 50%

этанола, получили чистый нужный продукт, т.пл. 138-140°C, $C_{33}H_{45}N_3O_3=531,747$

Пример 13

1-(4-фенилкарбамоиламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин

0,22 мл (2,04 ммоль) фенилизоцианата добавили к раствору 0,50 г (1,7 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина в 4 мл диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение часа. Затем ее разбавили 20 мл диэтилового эфира и отфильтровали при 5°C. Кристаллы промыли 2 x 25 мл диэтилового эфира и высушили при 60-100°C. 0,70 г сырого продукта с т.пл. 239-240°C (спекается при 180°C) кипятили с обратным холодильником в 15 мл этанола, потом отфильтровывали после охлаждения, промыли 3 x 1 мл этанола и высушили при 100°C, в результате получили 0,55 г нужного продукта (78,6%) т.пл. 240-241°C (разл.).

Пример 14

1-[4-(4-карбоксибутириламино)фенил]-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин.

Раствор 0,50 г (1,7 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина в 30 мл безводного дихлорметана перемешивали с 0,18 г (1,87 ммоль) ангидрида глутаровой кислоты при 20-25°C в течение 6 ч. На следующий день образовавшиеся кристаллы отфильтровывали при 0-5°C, промыли 3 x 2 мл дихлорметана и высушили при 60-80°C, в результате получили 0,60 г (87%) чистого нужного продукта, т.пл. 225-227°C (разл.), $C_{22}H_{21}N_3O_5=407,434$.

Пример 15

1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин

К раствору 3,58 г (12,1 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина в 100 мл хлороформа в начале добавили к 1,68 мл (12,1 ммоль) триэтиламина, затем при постоянном охлаждении льдом и перемешивании добавили 1,15 мл (12,1 ммоль) уксусного ангидрида. Перемешивание продолжали в течение 2 ч. Затем раствор проэкстрагировали 3 x 100 мл дистиллированной воды, органический слой высушили и упаривали при пониженном давлении. Кристаллический остаток перекристаллизовали из 40 мл изопропанола, в результате получили 3,50 г (85,7%) нужного продукта, т.пл. 220-222°C. После повторной перекристаллизации, т.пл. достигла 223-225°C. $C_{19}H_{19}N_3O_3=373,385$, гидрохлорид: $(C_{19}H_{20}N_3O_3)Cl=373,850$, т.пл. 248-252°C (разл.).

Пример 16

1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

К суспензии 1,91 г (5,37 ммоль) 1-(4-нитрофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (продукт примера 27) в 40 мл метанола добавили около 0,2 г катализатора - никель Ренея и 1,4 мл (28 ммоль) 100% гидразингидрата, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 20-25°C. Исходное нитропроизводное растворили в течение 10-20 мин. После фильтрования фильтрат упарили при пониженном давлении, белый кристаллический остаток промыли 30 мл дистиллированной воды на фильтре, затем промыли 3 x 10 мл дистил-

лированной воды и высушили на 100°C, в результате получили 1,50 г неочищенного продукта с т.пл. 218-220°C. Этот неочищенный продукт растворили в 12 мл горячего изопропанола. После охлаждения смесь отфильтровали при 5°C, промыли 3 x 1 мл изопропанола и высушили при 100°C, в результате получили 1,40 г (77, 35%) белого кристаллического порошка, т.пл. 221-223°C. На основе проведенных анализов и данных спект-

ров было установлено, что полученный продукт идентичен продукту примера 15, полученному другим способом.

Пример 17-25

Согласно способу, описанному в примере 16, были получены другие 1-(4-аминофенил)-3-К-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепины общей формулы (I). Сведения об этих продуктах представлены в табл. 9.

Таблица 9

Продукты общей формулы /1/, в которой R₂ = CH₃ и R_i = R₃ = R₄-H

Пример №	R	Т.пл. °С
17	три фтора цетил	215-217
18	пропионил	211-213
19	валерил	178-180
20	пивалоил	233-235 /p/
21	бензоил	220-222
22	фенилацетил	220-221
23	циклопропилкарбонил	138-140
24	цианоацетил	123-126
25	метоксиацетил	125-127

/p/- разложение

, -, ., *,

Новые нитросоединения общей формулы (V), в которой R=H или ацильная группа, используемые при получении продуктов примеров с 16 по 25 могут быть получены согласно способам, описанным в примерах с 26 по 36.

Пример 26

1-(4-нитрофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

К суспензии 5,0 г (15,5 ммоль) известного 1-(4-нитрофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепина (патент Франции № 8509793) в 380 мл этанола сначала добавили 22,5 мл (0,278 моль) концентрированной хлористоводородной кислоты при постоянном перемешивании при этом за несколько минут образовался раствор, затем в течение 30 мин частями добавляли 11,5 г (0,3 моль) борогидрида натрия. Перемешивание продолжали еще 15 мин, затем образовавшийся осадок оранжевого цвета отфильтровали и на фильтре проэкстрагировали 4 x 30 мл хлороформа. Объединенный фильтрат упарили при пониженном давлении, кристаллический остаток перенесли на фильтр с 200 мл дистиллированной воды, затем промыли 3 x 20 мл дистиллированной воды и высушили при 80-100°C, в результате получили 4,90 г (97,2%) нужного продукта, т.пл.: 162-164 °С, C₁₇H₁₅N₃O₄ = 325,331.

Пример 27

1-(4-нитрофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

2,0 г продукта примера 26 перемешали с 10 мл уксусного ангидрида при 25 °С, перемешивание длилось 3 ч, затем добавили 50 мл дистиллированной воды и перемешивание продолжили в течение 1 ч. Образовавшийся желтый осадок отфильтровали, промыли 3 x 10 мл дистиллированной воды и высушили при 80-100 °С, в результате получили 2,6 г неочищенного (сырого) продукта. После перекристаллизации из 10 мл этанола получили 1,94 г (85,8%) нужного продукта, т.пл. 140-142°C, C₁₉H₁₇N₃O₅=367, 369.

Пример 28

1-(4-нитрофенил)-3-трифторацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

К раствору 1,5 г (4,61 ммоль) - часть продукта примера 26, в 30 мл безводного дихлорметана добавили 0,75 мл (5,3 ммоль) трифторуксусной кислоты и 0,75 ммоль (триэтиламина, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Затем смесь проэкстрагировали 3 x 20 мл дистиллированной воды, и органический слой высушили и упарили при пониженном давлении. Кристаллический остаток обработали 15 мл горячего этанола, охладили, отфильтровали, промыли 3 x 1 мл этанола и высушили при 80-100°C, в результате получили 1,84 г (94,85%) нужного соединения в виде светло-желтого кристаллического продукта, т.пл. 165-167°C (разл.), C₁₉H₁₄N₃F₃O₅ = 421,339.

Пример 29

1-(4-нитрофенил)-3-пропионил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Часть продукта примера 26 -1,54 г (4,7 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 3 ч с 8 мл ангидрида пропионовой кислоты, затем добавили 30 мл диэтилового эфира, и раствор оставили на ночь при 0-5°C. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли 3 x 8 мл диэтилового эфира и высушили, в результате получили 1,32 г (73,7%) нужного соединения в виде светло-желтого продукта, т.пл. 189-190°C, C₂₀H₁₉N₃O₅=381,396.

Пример 30

1-(4-нитрофенил)-3-валерил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

К раствору 2,5 г (7,68 ммоль) продукта примера 26 в 40 мл безводного дихлорметана добавили 4,75 г (23 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и 2,88 г (23 ммоль) н-валериановой кислоты и реакционную смесь поддерживали при 25°C при перемешивании в течение 24 ч. Затем №, №'-дициклогексилмочевину, образовавшуюся в качестве побочного продукта отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении, остаток смешали с 2 x 40 мл дистиллированной воды,

декантировали и влажный продукт оставили отверждаться при 50 мл 50% этанола. Твердое соединение отфильтровывали, промыли 2 x 10 мл 50% этанола и высушили при 80°C. Сырой продукт был перекристаллизован из 24 мл ж этанола, и кристаллы высушили при 100°C, в результате получили 2,20 г (70% выход) нужного продукта в виде порошка желтого цвета, т.пл. 145-147°C, $C_{22}H_{23}N_3O_5=409,450$.

Пример 31

1-(4-нитрофенил)-3-ливаллоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин
Согласно процедуре, описанной в примере 28, но и с использованием пивалоилхлорида вместо ангидрида трифторуксусной кислоты получили 1,68 г (89,4%) нужного продукта, т.пл. 164-166°C,

Пример 32 1-(4-нитрофенил)-3-бензоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-бензодиазепин.

Согласно процедуре, описанной в примере 31, но с использованием в качестве ацилхлорида-бензоилхлорида, получили 1,72 г (86,9%) продукта цвета желтой охры, тпл. 222-224X (разл),

Пример 33

1-(4-нитрофенил)-3-фенилацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.
Согласно процессу, описанному в примере 30, но с использованием 50% расчетного молярного количества дициклогексилкарбодиимида и фенилуксусной кислоты, получили светло-желтый продукт, т.пл. 193-195°C, $C_{25}H_{21}N_3O_5=443,567$.

Примеры с 34 по 36

Следуя процедуре, описанной в примере 33, были получены продукты примеров с 34 по 36, только использовали соответствующие компоненты кислот.

Пример 34

1-(4-нитрофенил)-3-циклопропанкарбонил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин, т.пл. 225-228°C, $C_{21}H_{19}N_3O_5=393,407$.

Пример 35

1-(4-нитрофенил)-3-цианоацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин
Т.пл. 185-188°C, $C_{20}H_{18}N_4O_5=392,380$

Пример 36

1-(4-нитрофен ил (3-метоксиацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.
Т.пл. 187-189°C, $C_{26}H_{21}N_3O_6=397,396$.

Пример 37

1-(4-нитрофенил)-3-(4-карбоксибутирил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Используя продукт примера 26 в качестве исходного продукта и, проводя ацилирование согласно примеру 14, используя в качестве ацилирующего средства ангидрид глутаровой кислоты, после окончательной перекристаллизации неочищенного продукта из этанола, получили нужный продукт в чистом виде. Т.пл. 148-150°C, $C_{22}H_{23}N_3O_7=439,434$.

Пример 38

1-(4-аминофенил)-3-фенилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

К раствору 0,70 г (2,3 ммоль) 1-(4-аминофе-

нил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина а 10 мл безводного бензола добавили 0,24 мл (2,3 ммоль) фенилизоцианата и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После этого раствор упарили при пониженном давлении, и аморфный остаток смешали с 20 мл горячего 50% этанола. Суспензию охладил до 0°C и отфильтровали, в результате получили 0,76 г сырого продукта, т.пл. 190-200°C. После перекристаллизации из 99,5% этанола и растирания с этилацетатом получили нужный продукт, плавящийся при 207-209°C,

Получение исходного материала этого примера описано в патентной заявке № 198 494, Венгрия. Однако это соединение может быть также получено по новому методу согласно процедуре примера 16 с использованием соединения примера 26 в качестве исходного материала с блестящим выходом (84%). Неочищенный продукт может быть перекристаллизован из 50% этанола, т.пл. 118-120X.

Пример 39

1-(4-диацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

2,0 г 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина нагревали с 40 мл уксусного ангидрида в течение 3 ч с обратным холодильником, затем раствор упарили до сухости при пониженном давлении. Кристаллический остаток перенесли с 25 мл дистиллированной воды на фильтр и промыли 5 x 3 мл дистиллированной воды. После высушивания получили 2,9 г неочищенного продукта - триацетилпроизводного. После промывания 20 мл изопропанола и высушивании при 100°C получили 2,9 г (84,6%) чистого нужного продукта, т.пл. 224-227°C, $C_{24}H_{23}N_3O_5=421,461$.

Пример 40

N-[4-(3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин-1-ил)-фенил]-N³-метилмочевина

0,70 г продукта примера 15 растворили в бензоле, дегидратированном над гидридом кальция, добавили 0,3 мл (5 ммоль) метилизоцианата и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Образовавшиеся после охлаждения кристаллы отфильтровали, промыли 3 x 3 мл бензола, затем растерли с 20 мл горячего бензола. Горячую смесь отфильтровали, осадок промыли 3 x 3 мл бензола и высушили, в результате получили 0,65 г (79,6%) нужного продукта, тпл. 168-170°C (разл.), $C_{21}H_{22}N_4O_4=394,439$.

Пример 41

N-[4-(3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин-1-ил)-фенил]-K³-фенилмочевина.

Следуя процедуре, описанной в примере 40, но используя фен ил изо циан ат вместо метилизоцианата, нагревая смесь с обратным холодильником в течение 10 ч, упаривая раствор при пониженном давлении, затем суспендируя остаток сначала в 50 мл диэтилового эфира, затем в 15 мл этилацетата, получили 0,69 г нужного продукта, т.пл. 184-186-С (разл.), $C_{26}H_{24}N_4=456,510$.

Пример 42

1-(4-этиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

1,3 г (4,4 ммоль) 1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина перемешивали при 20-25°C с 5 мл уксусного ангидрида в течение 1 ч, затем раствор желтого цвета вылили в 100 г ледяной воды и перемешивали до тех пор, пока полностью не разложился избыток ангидрида. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли 3 x 10 мл дистиллированной воды и высушили. В результате получили 1,6 г сырого продукта. После перекристаллизации из 20 мл бензола получили 1,50 г (89,85%) нужного продукта, т.пл. 158-160°C (разл.), $C_{21}H_{21}N_3O_4=379,423$.

Пример 43

1-(4-формиламинофенил)-3-формил-4-метил-7,8-метилendiокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

К 6,0 мл (0,014 моль) уксусного ангидрида по каплям при 0°C в течение 5 мин при постоянном перемешивании добавляли 3,0 мл (0,08 моль) 100% муравьиной кислоты. Перемешивание продолжалось при 50°C в течение 15 мин. Затем к полученному таким образом смешанному ангидриду добавили 1 г (3,3 ммоль) 1-(4-аминофенил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, затем ее вылили в ледяную воду, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли 4 x 5 мл дистиллированной воды и высушили, в результате получили 0,80 г неочищенного (сырого) продукта. После кристаллизации из 3 мл этилацетата получили 0,65 г (56,2%) нужного продукта, т.пл. 193-195°C, $C_{23}H_{21}N_2O_4=351,369$.

Пример 44

1-(4-трифторацетиламинофенил)-3-трифторацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин.

1,48 г (5 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метипендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазелина растворили в 30 мл безводного хлороформа, затем добавили 2,1 мл (15 ммоль) триэтиламина, и при 20-25°C - 2,12 мл (15 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты, и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч, затем сначала проэкстрагировали 2 x 30 мл дистиллированной воды, а затем - 20 мл, 5% хлористоводородной кислоты. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, упарили при пониженном давлении, и аморфный остаток перекристаллизовали из 10 мл 70% этанола, в результате получили 1,41 г (57,9%) нужного диацилпроизводного, т.пл. 177-178°C. C₂₁H₁₅F₆N₃O₄=487,363.

Пример 45

1-(4-пропиониламинофенил)-3-пропионил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Была повторена процедура, описанная в примере 44, за исключением того, что в данном опыте были использованы 11,2 ммольа вместе триэтиламина и ангидрида пропионовой кислоты, а кристаллический осадок перекристаллизовали из 15 мл 50% этанола, затем из 11,5 мл 99% этанола и в результате получили 2,48 г (60,9%) нужного продукта, тпл. 152-154°C, $C_{13}H_{25}^A O_4=407,477$.

Примеры с 46 по 65

Другие диэциллпроизводные общей формулы (I), в которой R = ацильной группе, R¹=R =H R²=Cbh и H^A = ацильной группе, в которой R и R могут быть как одинаковыми, так и различаться друг от друга, представлены в табл 10 Эти соединения были частично получены из соединений общей формулы (III), в которой R=R'=R³=H и R⁴ = ацильной группе, а часть из этих соединений была получена из новых соединений общей формулы (1), в которой R = ацильной группе, R¹ = R³ = R⁴=H и R =CH₃, в соответствии с процедурами, описанными в ранее приведенных примерах.

Получение исходных веществ общей формулы (111), в которой $R=R^1=R^3=H$ и R^4 = ацильной группе, проиллюстрировано детально ниже на производных, несущих в качестве R^4 ацетильную группу:

1-(4-ацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метиленидиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Способ А

К раствору, содержащему 6,0 г (20 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метиленидиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина в 30 мл этилацетата добавили 1,38 мл (21 ммоль) метансульфокислоты. Кристаллический осадок отфильтровали и промыли 5 x 5 мл этилацетата. Вес сухого продукта составил 7,37 г, т.пл. - он спекался выше 190°C и плавился с небольшим разложением при 210-212°C. Полученная таким образом соль метансульфокислоты в качестве исходного вещества была проацетилирована следующим образом.

7,37 г порошкообразной соли суспендировали в 110 мл уксусного ангидрида, полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем кристаллический осадок отфильтровали, промыли 5 x 10 мл этилацетата и высушили, в результате получили 6,54 г соли метансульфокислоты нужного соединения, т.пл. 240-241 °С (с разложением).

Основание выделили из соли метансульфокислоты нужного соединения следующим образом: 6,54 г соли растворили в 90 мл воды, раствор осветлили на активированном угле, затем по частям добавили к нему 3,6 г гидрокарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровали, промыли 5 x 10 мл дистиллированной воды и высушили, в результате получили 5,54 г сырого продукта. После перекристаллизации из 130 мл изопропанола получили 3,11 г (46%) нужного продукта с т.пл., 221-223°C и (слабое разл.), т.пл. которого возросла до 223-225°C после выварки с 15 мл бензола. $C_{19}H_{19}N_3O_3 = 337,385$. Хлористоводородная соль этого продукта разлагалась при 262-264°C.

Способ В

После растворения при слабом нагревании 15,0 г (44,7 ммоль) 1-(4-этиламинофенил)-4-метил-7,8-метилеи-диокси-5Н-2,3-бензодиазепина в 150 мл пиридина добавили 10,2 г (0,269 ммоль) борогидрида натрия, и смесь перемешивали при 100°C на масляной бане в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охладили примерно до 25°C, при непрерывном перемешивании по каплям добавили 150 мл дистиллированной воды, затем добавили смесь, содержащую 180 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 265 мл дистиллированной воды, добавление велось при охлаждении ледяной водой. Образовалась суспензия желтоватого цвета. Осадок отфи-

льтровали, промыли 5 x 20 мл дистиллированной воды и высушили, получили в результате 15,2 г соли, т.пл. выше 250°C. Для выделения основания эту соль суспендировали в 150 мл 50% этанола и затем добавили по частям при перемешивании 5,7 г гидрокарбоната натрия. Полученную таким образом суспензию отфильтровали через 30 мин, промыли интенсивно 3 x 10 мл 50% этанола, 5 x 20 мл дистиллированной воды, и, наконец, 20 мл 50% этанола и высушили, получили в результате 10,95 г неочищенного продукта, т.пл. 218-220°C (слабое разложение). После выварки этого продукта с 50 мл горячего изопропанола и затем со 100 мл горячего 99,5% этанола, было

получено 8,63 г (57,2%) нужного продукта, т.пл. 220-222°C (слабое разл.).

Физические характеристики других 1-(4-ациламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепинов следующие. R - аналог

пропионил	237-239
бензоил	
фенилацетил	213-215 (разл.)
пивалоил	132-135 (разл.)

В табл. 10 даны соединения общей формулы (I) в которой $R^1 = R^3 = H$, $R = CH_3$, R и R^4 представляют ацильные группы

Таблица 10

пример №	R	R ⁴	Исходный материал Пример №	Способ примера №	Т.пл. °C
1	2	3	4	5	6
46	COCH ₃	CHO	15(16)	2,30	142-144
47	COCF ₃	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	28,44	212-214
48	COCH ₃	COC ₂ H ₅	15(16)	28,44	155-157
49	COC ₂ H ₅	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	28,44	168-170
50	COCH ₃	CO-C(CH ₃) ₃	15(16)	31	201-203
51	CO-C(CH ₃) ₃	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	31	138-140
52	COCH ₃	CO-CH ₂ -OCH ₃	15(16)	2,30	118-120
53	CO-CH ₂ -OCH ₃	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	2,30	136-138 (d)
54	COCH ₃	CO-CH ₂ CN	15(16)	2,30	149-151 (d)
55	CO-CH ₂ -CN	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	2,30	128-130 (d)
56	CO-C ₆ H ₅	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	31	154-156
57	COCH ₃	CO-C ₆ H ₅	15(16)	31	214-216
58	CO-(CH ₂) ₃ -COOH	COCH ₃	(III), R ⁴ =COCH ₃	14	172-174
59	COCH ₃	CO-(CH ₂) ₃ -COOH	15(16)	14	210-212 (d)
60	CHO	COC ₂ H ₅	(111), R ⁴ =COC ₂ H ₅	2	185-187
61	CHO	CO-C(CH ₃) ₃	(II), R ⁴ =CO-C(CH ₃) ₃	2	220-221 (d)
62	COCH ₃	COCF ₃	15(16)	28	150-152 (d)
63	CHO	CO-C ₆ H ₅	(111), R ⁴ =CO-C ₆ H ₅	2	202-203 (d)
64	COCH ₃	CO-CH ₂ -C ₆ H ₅	(III), R ⁴ =CO-CH ₂ -C ₆ H ₅	2	135-137
65	COC ₂ H ₅	CHO	18	2	140-141 (d)

Пример 66

1-(4-глициламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин

К суспензии 2,89 г (5,97 ммоль) 1-(4-фталойл-глициламинофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина (пример 79) в 50 мл метанола добавили 0,6 мл (11,9 ммоль) 100% гидразингидрата, смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили, упарили при пониженном давлении, часть кристаллического осадка смешали с 40 мл дихлорметана, отфильтровали и побочный продукт промыли 2 x 10 мл дихлорметана. Раствор проэкстрагировали 3 x 15 мл 5% хлористоводородной кислоты, водный слой подщелочили добавлением 24 мл

10% водного раствора гидроксида натрия, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли 3 x 10 мл дистиллированной воды и высушили при 100°C, в результате получили 1,67 г неочищенного продукта. После перекристаллизации из 73 мл этанола было получено 1,50 г (71,8%) нужного продукта, т.пл. 223-225°C, C₁₉H₁₈N₄O₄=350,385.

Примеры с 67 по 73

Другие соединения общей формулы (I), в которой R = CH₃, R = H и некоторые их кислые соли присоединения получены согласно процедуре, описанной в примере 66, и представлены в табл. 11. Соли были получены в соответствии с известными способами. Примечание. H-Fu - гидрофумарат (H - фумарат). Fu - фумарат

Таблица 11

Пример №	R	R ¹	R ⁴	Пример № Исходного материала	Т.пл. °C
67	-	-	CO-(CH ₂) ₃ -NH ₂	80	198-200 (d)
68	-	-	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	81	155-157 (d)
69	-	-	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	68	217-219 (d)(H-Fu)
70	CO-CH ₂ -NH ₂	H	H	82	150-155
71	CO-CH ₂ NH ₂	H	H	70	190-193 (d)(H-Fu)

Пример №	R	R ¹	R ²	Пример № Исходного материала	Т.пл. °C
72	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	H	H	84	193-195(H-Fu 210-213 (d))
73	COCH ₃	H	CO-CH ₂ -NH ₂	88	210-211 (d(HCl)) [base 230-232 (d)]
74	CO-CH ₂ -NH ₂	H	COCH ₃	89	210-212 (d)
75	CO-(CH ₂) ₃ -N ₂	H	COCH ₃	90	154-156 (d(Fu))
76	(H-Fu), COCH ₃	H	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	91	222-223 (d) (H-Fu)
77	DL-CO-CH(CH ₃)-NH ₂	H	COCH ₃	92	218-220 (d)
78	CO-CH ₂ -NH ₂	H	CO-CH ₂ -NH ₂	93	202-204 (d)

Продукты примеров 70-72 были получены из соответствующих исходных веществ в две стадии, первая стадия - процедура примера 66, затем - примера 16.

Пример 79

1-[4-(*l*-фталойлглициламино)фенил]-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин.

К раствору 2,0 г (6,88 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина в дихлорметане добавили 1,84 г (8,94 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и 1,84 г (8,94 ммоль) порошкообразной фталиимидоксусной кислоты, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч, затем оставили при 0-5°C на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли 3 x 3 мл дихлорметана и высушили при 60-80°C, в результате получили 5 г продукта, состоящего из смеси нужного продукта и *l,l'*-дициклогексилмочевины - побочный продукт. Очистку этой смеси осуществили путем кипячения с 210 мл этанола в течение 30 мин, затем горячую смесь отфильтровали и промыли 2 x 10 мл горячего этанола, после чего высушили при 100°C, в результате получили 2,42 г (73,3%) нужного продукта, т.пл. 266-268°C (разд),

Пример 80

1-[4-(*l*-фталойл-*у*-аминобутириламино)фенил]-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин.

Следуя процедуре, описанной в примере 79, но используя *у*-фталимидомасляную кислоту, получили 3,8 г смеси, которую объединили с дихлорметановым маточным раствором, предварительно проэкстрагированным 2 x 40 мл 10%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия. После упаривания при пониженном давлении остаток пропустили через хроматографическую колонку (адсорбент - кизельгур 60) 0,063 - 2 мм (элюент - смесь этилацетат : метанол - 4:1. Остаток растерли с 10 мл горячего этанола, охладили, промыли 3 x 1 мл этанола и высушили, в результате получили 3,12 г (90%) нужного продукта, т.пл. 233-235°C (разл.), C₂₉H₂₄N₄O₅=508,543.

Пример 81

1-[4-(*М*-фталойл-О1-аланиламино) фенил]-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепин

Процесс, описанный в примере 79 был повторен, за исключением лишь того, что использовали а этот раз *l*-фталойл-Об-аланин (DL-2-фталимидопропионовая кислота) После того как отфильтровали легкий осадок, фильтрат упарили, остаток после упаривания смешали с 15 мл дихлорметана, тщательно профильтровали и полученный прозрачный раствор вновь упарили. Остаток очистили путем его кипячения с

60 мл этилацетата. Образование кристаллов началось уже в горячем растворе. Выпавшие кристаллы отфильтровали при 0-5°C, почти белый кристаллический порошок промыли 3 x 3 мл этилацетата и высушили при 100°C, в результате получили 2,75 г (80,95%) нужного продукта, т.пл. 243-245°C, C₂₈H₂₂N₄O₅=494,516.

Пример 82

1-[4-нитрофенил]-3-глицил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Для получения этого продукта следовали процедуре, описанной в примере 66, но использовали в качестве исходного соединения продукт, полученный в примере 85, а также раствор дихлорметана экстрагировали только 3 x 20 мл дистиллированной воды, а затем органический слой упарили при пониженном давлении. Кристаллический остаток очистили, суспендировав его в 7 мл этанола, в результате получили чистый нужный продукт с выходом 86,1%, т.пл. 201-203 °C (разл.), C₂₈H₂₄N₄O₅=382,385.

Пример 83

1-(4-нитрофенил)-3-(*у*-аминобутирил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Следуя процедуре, описанной в примере 82, и, используя в качестве исходного материала соединение, полученное в примере 86, был получен продукт, содержащий кристаллизационный растворитель, с выходом 89,4%, т.пл. 110-112°C (перекристаллизован из 50% этанола),

Пример 84

1-(4-нитрофенил)-3-(О{ -аланил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Следуя процедуре, описанной а примере 82, и, используя соединение, полученное согласно процедуре, описанной в примере 87 в качестве исходного материала, получили нужное соединение ст. пл. -220-22ГC (разл.), C₂₈H₂₄N₄O₅=396,412.

Следуя примеру 82 и, используя в качестве исходного материала соединение, полученное в соответствии с процедурой, описанной в примере 87, получили нужный продукт, т.пл 220-221 °C (разл.), C₂₈H₂₄N₄O₅=396,412

Примеры с 85 по 87

Новые промежуточные продукты, используемые в примерах 82-84 в качестве исходных веществ, были получены из соединения, полученного в соответствии с процедурой примера 26, согласно способу, описанному в примере 81.

Пример 85

1-(4-нитрофенил)-3-(*М*-фталойлглицил)-4-метил

7,8-метилendioкси-3г, 4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выход: 93,3%, т.пл. 173-174°C (разл.)
C₂₇H₂₀N₄O₇=512,489.

Пример 86

1-(4-нитрофенил)-3-(М-фталойл-у-аминобутирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин т.пл. 218-220°C, C₃₁H₂₄N₄O₇=540,543.

Пример 87

1-(4-нитрофенил)-3-(М-фталойл-О1-аланил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Тпл. 210-212°C, C₂₈H₂₂N₄O₇=526,516

Примеры с 88 до 94

Промежуточные соединения общей формулы (I), в которой R и/или R⁴, представляют(ет) Св ацильную группу, замещенную фталимидной группой, необходимы для получения соединений, полученных с использованием процедур, описанных в примерах с 73 по 87, и суммированы в табл. 12. Они были получены из соединения примера 15(16) или из соединения общей формулы (Ш), в которой R⁴ - водород, см. патент США № 4835152 или из 1-(4-ацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, описанного выше (перед табл 10) согласно процедуре примера 81.

Таблица 12

Пример №	К	R ⁴	Т.пл. °C
88	COCH ₃	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	314-316 (d)
89	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	COCH ₃	204-206 (d)
90	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	COCH ₃	150-152
91	COCH ₃	DL-CO-CH(CH ₃)-N(CO) ₂ C ₆ H ₄ -U	264-266 (d)
92	DL-CO-CH(CH ₃)-N(CO) ₂ C ₆ H ₄	COCH ₃	245-248
93	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	230-232 (d)
94	COCH ₃	CO-CH ₂ -N(CO) ₂ C ₆ H ₄	173-175

Примечание: /CO/2C₆H₄ - фталойл N/CO/2C₆H₄ - фталимидо, d /разл./ - разложение.

В примере 93 следует использовать двукратное количество фталойлглицина и дициклогексилкарбодиимида. И так, в табл. 12 даны новые соединения общей формулы (I), в которой R и R⁴ представляют ацильную группу, R = R³=H и R²=CH₃.

Пример 95

1-(4-аминофенил)-3-(у-аминобутирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина гидрофумарат

Это соединение было получено из соединения примера 83 по способу, описанному в примере 16, тпл. 150-152°C (разл.), [C₂₉H₂₆N₄O₅][C₄H₃O₄]=496,531.

Пример 96

1-(4-аминофенил)-3-(4-карбоксибутирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-Дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина гидрохлорид.

Это соединение получили из соединения примера 37 согласно способу, описанному в примере 16. Т.пл. 224-226°C (разл.), [C₂₂H₂₂N₃O₅][Cl]=445,915.

Пример 97

1-(4-трифторацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин

Это соединение получили, следуя процедуре примера 2, тпл. 258-260°C (разл.), C₂₃H₁₈F₃N₃O₅=389,339.

Пример 98

1-(4-аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено из 1-(4-нитрофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу примера 16, тпл. 199-201°C,

Т.пл. гидрохлорида этого соединения равна 219-222°C (разл.), [C₂₄H₂₄N₃O₅][Cl]=388,866.

Исходное нитросоединение было получено следующим образом:

1,1 мл (18,4 ммоль) метил из оцианата добавили к 3,0 г (9,22 ммоль) 1-(4-нитрофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (см. пример 26) растворенного в 60 мл дихлорметана и перемешивали в течение 24 ч, полученный раствор затем упарили при пониженном давлении. Кристаллический остаток растерли с 30 мл горячего этанола при 80-100°C, в результате получили 3,35 г (95%) нужного продукта лимонно-желтого цвета, т.пл. 238-240°C (разл.), C₂₃H₂₂N₄O₅=382,385.

Пример 99

1-(4-аминофенил)-3-(1-пирролидиноацетил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено из 1-(4-нитрофенил)-3-(1-пирролидиноацетил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу, описанному в примере 16, тпл. 212-214°C, C₂₃H₂₆N₄O₅=406,493.

Исходное вещество для синтеза этого соединения было получено из 1-(4-нитрофенил)-3-хлорацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (см. пример 116) согласно способу, описанному в примере 102, тпл. 189-190°C (разл.), C₂₃H₂₄N₄O₅=436,47.

Пример 100

1-(4-аминофеил)-3-(М'-диметилглицил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина гидрофумарат.

Это соединение было получено из 1-(4-нитрофенил)-3-(диметилглицил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу, описанному в примере 16, тпл. 202-204°C (разл.), [C₂₁H₂₅N₃O₅][C₄H₃O₄]=496,531.

Исходное вещество было получено из 1-(4-нитрофенил)-3-хлорацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу, описанному в примере 103, тпл. 158-160°C, C₂₃H₂₂N₄O₅=410,439.

Пример 101

1-(4-хлорацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено согласно способу, описанному в примере 2, за исключением того, что была использована в качестве реагента - хлоруксусная кислота, т.пл. 209-214 °С (обугливание), $C_9H_{16}ClN_3O_3=369,818$.

Пример 102 1-[4-(1-

пирролидиноацетиламино)фенил]-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин

К суспензии 1,5 г (406 ммоля) 1-(4-хлорацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепина в 60 мл этанола добавили 0,71 мл (8,53 ммоля) пирролидина, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем упарили ее при пониженном давлении. Остаток обработали водой, в результате получили 1,48 г неочищенного продукта, т.пл. 186-188 °С. После перекристаллизации из 12 мл этанола получили 1,22 г (74,4%) нужного продукта, т.пл. 210-212 °С,

Пример 103

1-[4-(N, N-диметилглициламино) фенил]-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин.

После добавления 0,66 г (8,12 ммоля) диметиламина гидрохлорида и 1,86 мл (13,4 ммоля) триэтиламина к суспензии 1,5 г (4,06 ммоля) 1,4-хлорацетиламинофенил-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепина в 60 мл этанола, реакционную смесь, нагревали в течение 8 ч, затем ее упарили. Остаток растворили в 30 мл дихлорметана, промыли 20 мл 4% раствора гидроксида натрия, затем 2 x 20 мл дистиллированной воды, высушили и упарили при пониженном давлении. После обработки водой кристаллический остаток отфильтровывали, в результате получили 1,27 г сырого продукта, т.пл. 211-213 °С. После перекристаллизации из 10 мл этанола получили 1,1 г нужного продукта (71,4%) т.пл. 213-215 °С, $C_{21}H_{22}N_4O_2=378,439$.

Пример 104

1-(4-метилкарбамоиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин.

0,8 мл (13,4 ммоля) метилизоцианата добавили к раствору, содержащему 1,0 г (3,41 ммоля) 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепина в 111 мл диметилформамида (ДМФ), затем реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. После разбавления 80 мл воды, отфильтровали при 5 °С и высушили в температурном интервале 60-100 °С, в результате получили 1,06 г неочищенного продукта, т.пл. 204-207 °С (спекание начинается при 160 °С), после перекристаллизации из 5 мл этанола получили 0,85 г (71,4%) нужного продукта, т.пл. 223-224 °С (разл.), $C_{19}H_{18}N_4O_2=350,385$.

Пример 105

1-(4-ацетиламинофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено из 1-(4-аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина с использованием способа примера 42. Неочищенный продукт был перекристаллизован из этилацетата, в результате получили продукт с выходом 71,4%, тпл. 150-152 °С, $C_{22}H_{22}N_4O_4=394,439$.

Пример 106

1-(4-хлорацетиламинофенил)-3-ацетил-4-ме-

тил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Это соединение было получено из 1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина и при использовании процесса, описанного в примере 2, т.пл. 139-140 °С, $C_{21}H_{20}ClO_4N_3=413,972$.

Пример 107

1-[4-(M-M-диметилглициламино)фенил]-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Это соединение было получено из продукта предыдущего примера, согласно способу, описанному в примере 103, т.пл. 206-208 °С, $C_{23}H_{26}N_4O_4=422,493$.

Пример 108

1-[4-(M,Nε-дизтилглициламино)фенил]-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено из 1-(4-хлорацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина и дизтиламина согласно способу, описанному в примере 102, т.пл. 175-176 °С, $C_{26}H_{30}N_4O_4=450,547$.

Пример 109

1-[4-(1-пирролидиноацетиламино)фенил]-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина гидрофумарат.

Это соединение было получено из 1-(4-хлорацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу примера 2 и выделено в форме гидрофумарата, т.пл. 181-183 °С (разл.),

Пример 110

1-(4-ацетиламинофенил)-3-хлорацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено из соединения общей формулы (III), в которой $R^4=COCH_3$ согласно способу, описанному в примере 2 и с использованием хлоруксусной кислоты вместо муравьиной кислоты, т.пл. 138-140 °С, $C_{21}H_{20}ClN_3O_4=413,972$.

Пример 111

1-[4-(B,B'-диэтилглициламино)фенил]-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин

Это соединение получено из 1-(4-хлорацетиламинофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу, описанному в примере 102, но с использованием вместо пирролидина диэтиламина, т.пл. 157-158 °С, $C_{23}H_{26}N_4O_3=406,461$.

Пример 112

1-(4-ацетиламинофенил)-3-циклопропанокاربонил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Это соединение было получено из 1-(4-аминофенил)-3-циклопропанокاربонил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина согласно способу, описанному в примере 42, т.пл. 242-243 °С, $C_{23}H_{23}N_3O_4=405,461$.

Пример 113

N-4-(3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин-1-ил)-фенил-N-метилмочевина

После добавления 0,5 мл (8,5 ммоля) метилизоцианата к 0,6 г (1,7 ммоля) 1-(4-аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, растворенному в 45 мг

безводного дихлорметана, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 дней. Затем кристаллический осадок отфильтровали, промыли 3 x 2 мл дихлорметана и высушили при 60-80°C, в результате получили 0,55 г (79,7%) чистого нужного продукта, т.пл 181-183°C, $C_{21}H_{23}N_5O_4=409,455$.

Пример 114

1-(4-аминофенил)-3-н-бутилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Это соединение было получено из 1-(4-нитрофенил)-3-н-бутилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, т.пл 173-175°C, $C_{22}H_{26}N_4O_3=394,482$.

Исходное вещество для этого синтеза было получено так, что синтезировано исходное соединение примера 98, но вместо метилизоцианата использовали н-бутилизоцианат и реакционную смесь, перемешивали в течение 5 дней при 25 °С, т.пл 176-178°C, $C_{22}H_{24}N_4O_5=424,466$.

Пример 115

1-(4-глициламинофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Это соединение было получено из 1-[4-(N-фталойлглицил)-амино]-фенил-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-3-бензодиазепина согласно способу примера 66, модифицированного в примере 82, т.пл 163-165°C,

Исходное вещество для этого синтеза было получено из 1-(4-аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (см 98) согласно способу примера 79, т.пл. 270-271°C (разл.), $C_{29}H_{25}N_5O_6=539,559$.

Пример 116

1-(4-аминофенил)-3-(N-метилглицил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

1,03 г (15,3 ммоль) гидрохлорида метиламина и 2,64 мл (18,3 ммоль) триэтиламина добавили к суспензии, содержащей 1,23 г (3,06 ммоль) 1-(4-нитрофенил)-3-хлорацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина в 140 мл этанола, и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч, затем упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в 30 мл хлороформа, промыли 20 мл 4% раствора гидроксида натрия, затем 2 x 20 мл воды, высушили и упарили при пониженном давлении. Остаток восстановили согласно способу примера 16, и полученный продукт очистили, используя хроматографическую колонку (адсорбент: кизельгур 60, элюент: смесь метанол - бензол = 4:1). Полученный сырой продукт растерли с 5 мл этилацетата при 25°C, в результате получили 0,60 г (63,6%) нужного продукта, т.пл. 198-200°C (слабое разд.), $C_{20}H_{22}GN_3=366,428$.

Исходное вещество для этого синтеза было получено из 1-(4-нитрофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (см. пример 26) и хлоруксусной кислоты согласно способу, описанному в примере 33, т.пл. 189-191°C (разл.), $C_{19}H_{16}ClN_3O_5=401,818$.

Пример 117

1-[4-(N-метилглициламино) фенил]-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бе-

нзодиазепин.

1,31 г (19,5 ммоль) гидрохлорида метиламина и 3,24 мл (23,3 ммоль) триэтиламина добавили к суспензии, содержащей 1,61 г (3,89 ммоль) 1-(4-хлорацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (см пример 106) в 100 мл этанола и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч, затем содержимое упарили при пониженном давлении. Остаток очистили, пропустив через хроматографическую колонку (адсорбент: кизельгур 60, элюент: смесь хлороформа и метанола = 9:1). Сырой продукт растерли с 3 мл 50% этанола при 25°C, в результате получили 0,61 г (38,6%) нужного продукта, т.пл. 220-222°C (слабое разл.), $C_{22}H_{24}N_4O_4=498,466$. Пример 118

Приготовление фармацевтических композиций. Таблетки или разделяемые таблетки, содержащие 25 мг 1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (соединение примера 15 или 16) или 25 мг 1-(4-ацетиламинофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (соединение примера 42) или 25 мг 1-(4-аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина (соединение примера 98), каждый в качестве активного ингредиента, были получены традиционными способами. Состав одной таблетки:

Активный ингредиент	25 мг
Картофельный крахмал	43 мг
Лактоза	160 мг
Поливинилпирролидон	6 мг
Стеарат магния	1 мг
Тальк	30 мг

В) Другой предпочтительный состав таблетки

Активный ингредиент	25 мг
Лактоза	130 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	10 мг
Желатин	4 мг
Тальк	2 мг
Стеарин	1 мг
Стеарат магния	1 мг

Пример 119

(-)-1-(4-Нитрофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Раствор (3)-(-)-2-амино-3-метил-1,1-дифенилбутан-1-ол (4,75 г) в сухом хлористом метиле охлаждают до -70°C и обрабатывают раствором борана в ТГФ (1,8 М, 9,5 мл) в течение 20 мин в атмосфере сухого азота. Раствор нагревают постепенно до 0°C и затем оставляют на ночь при 4°C. Эту смесь обрабатывают в течение 1 ч при комнатной температуре раствором 1-(4-нитрофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-5Н-2,3-бензодиазепина (5,0 г) в сухом хлористом метиле (100 мл). Полученный раствор оставляют при комнатной температуре на 7 дней. Реакцию останавливают при добавлении 10% карбоната натрия (15 мл). Образовавшуюся фазу отделяют, органический слой промывают водой (2 x 50 мл), сушат над сульфатом натрия, упаривают в вакууме и получают желтое кристаллическое вещество. Этот твердый продукт суспендируют в этаноле (50 мл), фильтруют, сушат и получают 4,47 г названного соедине-

ния. Протонный магнитный резонанс, использующий в качестве реагента сдвига (Ей (pfc)з), идентифицирует продукт как смесь энантиомеров 90:10. Этот материал растворяют в горячем этилацетате (24 мл) и оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавший кристаллический осадок отделяют фильтрацией, промывают этилацетатом (3x5 мл), сушат и выделяют 2,87 г названного соединения. Протонный магнитный резонанс, использующий в качестве реагента сдвига (Eu (pfcб)), показывает, что это вещество имеет энантиомерную чистоту более 98%, Температура плавления 171-172,5°C.

$[\alpha]_D = -155,6^\circ$ (с=1, CHCl₃).

Пример 120

(+)-1-(4-Нитрофенил)-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Названное соединение получают как описано в примере 119 с использованием (R) - (+)-2-амино-3-метил-1,1 -дифенилбутан-1 -ола. Температура плавления 172-174°C

$[\alpha]_D = +153,40^\circ$ (с=1, CHCl₃)

Энантиомерная чистота: > 98%

Пример 121

(-)-1-(4-Нитрофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Раствор соединения, полученного в примере 119 (4,0 г) а сухом хлористом метиле (80 мл), обрабатывают метилизоцианатом (2,18 мл). Реакционную смесь перемешивают 3 дня при комнатной температуре, упаривают в вакууме. Маслообразный остаток обрабатывают водой (60 мл), выпавший осадок отфильтровывают, сушат и получают 4,49 г названного соединения в виде желтого порошка. Это вещество используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

$[\alpha]_D = -315,3^\circ$ (с=1, CHCl₃)

Пример 122

(+)-1-(4-Нитрофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Названное соединение получают из соединения примера 120 с помощью методики примера 121.

$[\alpha]_D = +304,09^\circ$ (с=1, CHCl₃)

Пример 123

(-)-1-(4-Аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Суспензию соединения, полученного в примере 122 (2,42 г), и никеля Ренея (W- 2, 0,5 г) в метаноле (50 мл) обрабатывают 98% гидразин гидратом (1,1 мл), перемешивают 1 ч при 25 °С, отфильтровывают катализатор, фильтрат упаривают. Маслообразный остаток обрабатывают водой (50 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и получают 2,06 г сырого твердого вещества, которое растворяют в этаноле (10 мл), упаривают в вакууме до небольшого объема. Остаток обрабатывают бензолом (26 мл) для иницирования кристаллизации. Кристаллический продукт отфильтровывают, сушат в вакууме (36 ч, 100°C, 80 торр) и получают 1,98 г названного соединения в виде светло-желтого порошка. Температура плавления 133-135°C.

$[\alpha]_D = -376,65^\circ$ (с=1, CHCl₃).

Энантиомерная чистота: > 99%

Пример 124

(+)-1-(4-Аминофенил)-3-метилкарбамоил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Названное соединение получают из соединения примера 121 с помощью методики, приведенной в примере 123. Температура плавления 133~135°C.

$[\alpha]_D = +363,4^\circ$ (с=1, CHCl₃)

Энантиомерная чистота: > 99%

Пример 125

(-)-1-(4-Нитрофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Смесь соединения, полученного в примере 119 (2,34 г), и уксусного ангидрида (11,7 мл) перемешивают при комнатной температуре, через 15 мин бензодиазепин полностью растворяется и реакционную массу перемешивают 2 ч, охлаждают на бане со смесью лед-вода, обрабатывают водой (60 мл), перемешивают ночь, собирают кристаллический продукт, промывают водой (4x5 мл), сушат и получают 1,5 г названного соединения как бледно-желтых кристаллов. Температура плавления 173-177°C.

$[\alpha]_D = -54,9^\circ$ (с=1, CHCl₃)

Пример 126

(+)-1-(4-Нитрофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-1,3-бензодиазепин.

Названное соединение получают из соединения примера 120 с помощью методики, приведенной в примере 125. Температура плавления 173-177°C.

$[\alpha]_D = +49,6^\circ$ (с=1, CHCl₃)

Пример 127

(+)-1-(4-Аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Суспензию соединения, полученного по методике примера 125 (2,6 г), и никеля Ренея (W - 2, 0,5 г) в метаноле (52 мл) обрабатывают 98% гидразин гидратом {1,2 мл), перемешивают 1 ч при комнатной температуре, катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Маслообразный остаток обрабатывают водой (50 мл), выпавший осадок отфильтровывают, сушат и получают 2,17 г сырого твердого вещества, которое перекристаллизуют из этилацетата (39 мл), кристаллический продукт собирают, сушат (36 ч, 120-130°C, 80 торр) и получают 1,8 г названного соединения. Температура плавления 169-171,5°C

$[\alpha]_D = +313,41^\circ$ (с=1, MeOH)

Энантиомерная чистота: > 99%

Пример 128

(-)-1-(4-Аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин.

Названное соединение получают из соединения примера 126 по методике примера 123. Температура плавления 169-172°C

$[\alpha]_D = -321,34^\circ$ (с=1, MeOH)

Энантиомерная чистота: > 99%

Приложение

Нейрозащитная активность

Острые и хронические нейродегенеративные болезни различного происхождения имеют схожие механизмы, приводящие к смерти клетки. Роль глутамат-регулируемой увеличенной токсичности и увеличение концентрации кальция является обычными характеристиками заболеваний и условиями подобных удару, травме мозга, обширной мозговой ишемии после остановки сердца, болезни

ни Паркинсона итд. Этот факт предполагает, что ингибирование глутамат -регулируемой нейротоксичности может быть успешной стратегией при лечении нейродегенеративных заболеваний

Нейрозащитное действие соединений формулы (I) вследствие скоротечной (4 мин) закупорки обеих каротидных артерий испытывают на находящихся в сознании мышах

Эта модель скоротечной закупорки (обширной ишемии) воспроизводит проблемы, возникающие

в течение и после остановки сердца у человека. Сохранение памяти тестировано в задаче пассивной разгрузки, выполненной 24 ч после повторной перфузии [J. Pharm. Meth 23, 311 (1990)]. Результаты приведены в табл. 8. Защита против повреждения памяти, вызванной скоротечной двусторонней закупоркой самой артерии, на мышах, находящихся в сознании (см табл. 13)

Таблица 13

Соединение № примера	Дозы, полученные при значительном защитном эффекте
Тирилад	50 мг/кг i.p.
Идебенон	50 мг/кг i.p.
15(16)	20 мг/кг i.o.
98	20 мг/кг p.o.
123	10 мг/кг p.o.

Данные демонстрируют, что соединения перечисленные в табл. 8 в значительной степени предохраняли животных от функционального дефицита, вызванного скоротечной обширной ишемией. Цианид калия (10 мг/кг i.v.) вызывает летальный исход, который возникает обычно в течение 22 с [Meth.

Find. Exptl. Clin Pharmacol 10, 349 (1988)], нейрозащитные соединения пролонгируют время выживания. Соединения формулы (I) испытаны этим методом для демонстрации их нейрозащитной способности.

Результаты представлены в табл. 14.

Таблица 14

Защита против KCN (цианид К) интоксикации на мышах

Соединение № примера	Дозы, полученные при значительном защитном эффекте
Тирилад	100 мг/кг i.p.
Идебенон	100 мг/кг i.p.
Ссылочное соединение	40 мг/кг p.o.
15(16)	50 мг/кг p.o.
98	10 мг/кг p.o.
123	10 мг/кг p.o.

Соединения примеров 15 (16), 98 и 123 включенных в табл. 9 оказывали статистически значимое защитное действие

AMPA введенное (2,5 нмол в 0,25 мкл) в полоса-

ражение [Brian Res. 526, 165 (1990)]. При лечении животных соединениями формулы (I) (четыре раза, ежедневно), тканевое поражение уменьшалось. Результаты показаны в табл. 15.

Таблица 15

Защита против AMPA наведенного нейровреждения в полосатом теле молодых крыс. Полосатое тело семидневных крыс вызывает тканевое по-

Соединение № примера	Дозы, полученные при значительном защитном эффекте, мг/кг i.p.
Ссылочное соединение	4 x 10
15(16)	4x4
98	4x4
123	4x2
128	4x2

Данные табл. 10 демонстрируют, что эффективность различных соединений формулы I превосходит эффективность известного соединения (ссылочное соединение). Одним из методов для моделирования хронических нейродегенеративных заболеваний (расстройств), связанных с допаминэргической дисфункцией является метод метамфетамин - наведенной нейротоксичности.

Высокие дозы метамфетамина (2 x 20 мг/кг i.p.) уменьшают стриарный (относящийся к полосатому телу) уровень дофамина, который может

быть предотвращен антагонистами глутамата, например, NMDA - антагонист MK - 810 [Science 243, 398(1989)].

Эксперименты выполняются с соединением примера 128 (3x5 мг/кг, i.p.), для демонстрации способности предотвращать потерю метамфетамин - наведенного стриарного дофамина и увеличение скорости (степени) обращения (обмена) стриарного дофамина.

Результаты представлены в табл. 16

Таблица 16

Защита против допаминэргической нейротоксичности, наведенной метамфетаминном, на мышцах

Лечение	ДА, мкг/г, тканевый слой значение \pm SE	%	(ДОРАС+НУА)/ДА значение \pm SE	%
Солевой раствор	15,09 \pm 0,74	100	0,25 \pm 0,04	100
МЕТН+солевой раствор	1,58 \pm 0,25	10	0,97 \pm 0,15	388

Продолжение таблицы 16

Лечение	ДА, мкг/г, тканевый слой значение \pm SE	%	(ДОРАС+НУА)/ДА значение \pm SE	%
МЕТН+МК-801	10,01 \pm 1,10	66	0 \pm 0,06	132
МЕТН+128	7,17 \pm 1,89	48	0,36 \pm 0,10	144

Обозначения ДА-допамин,
ДОРАС - дигидроксифенил уксусная кислота,

НУА - гомованильная кислота,
МЕТАН - метамфетамин

Данные табл 16 показывают, что соединение примера 128 влияет на защитное действие против допаминэргической нейротоксичности, которое сравнимо с действием NMDA антагониста МК-801 {3 x 2,5 мг/кг, i.p.}. Этот результат указывает, что соединения формулы I могут быть полезны для лечения хронических неврологических расст-

ройств, таких как болезнь Паркинсона

В заключение можно сказать, что положительные результаты, полученные на четырех моделях, обсуждаемых выше, служат признаком, терапевтического потенциала соединений формулы I при лечении острых и хронических нейродегенеративных заболеваний

Тираж 50 экз

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна, 01133, м Київ-133, бул Л України, 26

(044)295-81-42

(044)295-61-97

