

Настоящее изобретение относится к новым производным 1-[2-(замещенный винил)]-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, способу его получения, фармацевтическому составу, применению указанных производных бензодиазепина для лечения заболеваний и приготовления фармацевтических составов, пригодных при лечении заболеваний.

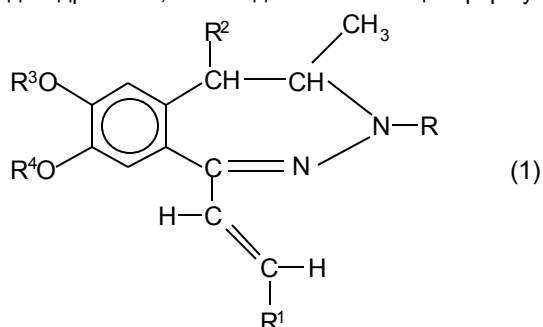
Как известно, в литературе описаны производные 3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, содержащие в качестве заместителей атом водорода, фенил, нафтил, замещенный фенил, фурил или тиенил в 1 положении основной цепи молекулы [1 - 13].

Известное соединение 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метиленди-окси-5Н-2,3-бензодиазепин (которое имеет также название GY-KI-52466) представляет собой антагонист не-NMDA-глутаминовой кислоты, проявляющий спазмолитическую и противоишемическую активность, однако длительность его действия довольно коротка, что является недостатком с точки зрения возможности его терапевтического применения.

Задачей изобретения является получение новых производных 2,3-бензодиазепина, сравнимых с известными бензодиазепинами по действию на центральную нервную систему, однако, превосходящих их по длительности воздействия.

Было обнаружено, что соединения в соответствии с изобретением характеризуются следующими признаками.

В соответствии с настоящим изобретением получены новые производные 1-[2-(замещенный винил)]-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина общей формулы (I),



где R представляет собой водород или C₁₋₄ алканоил,

R¹ представляет собой фенил, который может содержать от 1 до 3 одинаковых или различных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, нитро-, amino-, C₁₋₄ алкиламино-, ди-(C₁₋₄ алкил)-амино-, C₁₋₄ алканоиламиногруппу, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкоксигруппу, метилendioксил и гидроксил, либо нафтил, который может содержать заместитель, выбранный из группы, включающей гидроксил, C₁₋₄ алкил и C₁₋₄ алкокси,

R² представляет собой водород или C₁₋₄ алкил,

R³ и R⁴ независимо друг от друга представляют собой C₁₋₄ алкил, или

R³ и R⁴ вместе образуют метилен,

их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли кислотного присоединения.

Предпочтительными соединениями общей формулы (1) являются такие соединения, в которых R представляет собой C₁₋₄ алканоил, R¹ представляет собой фенил или нафтил, содержащий в качестве заместителя C₁₋₄ алканоиламиногруппу или C₁₋₄ алкоксигруппу, R² представляет собой водород или этил, а R³ и R⁴ независимо представляют собой C₁₋₄ алкил.

В частности, предпочтительными соединениями в соответствии с изобретением являются следующие производные:

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

1-[2-(1-нафтил)-винил]-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н -2,3-бензодиазепин,

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

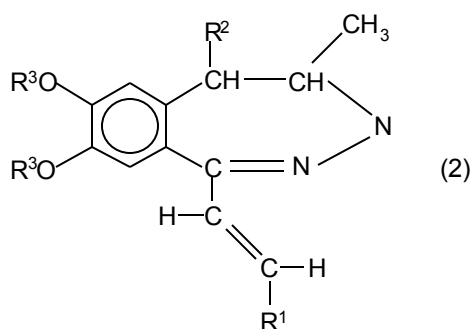
их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли кислотного присоединения.

Употребляемый в описании и формуле изобретения термин "низшие" относится к группам или соединениям с числом атомов углерода от 1 до 4. Термин "алкил" относится к линейным или разветвленным группам, имеющим такое же число атомов углерода, например, таким, как метил, этил, n-пропил, и т.п. Термин "алкоксигруппа" относится к эфирным группам, содержащим алкилы с линейной или разветвленной цепью, например, таким как метокси-, этокси-, изопропоксигруппа и др. Термин "алканоиламино-" относится к линейным или разветвленным алифатическим карбоксильным кислотным амидным группам (например, Термин "атом галогена" включает все четыре атома галогена, т.е. фтор, хлор, йод и бром.

Фармацевтически приемлемые соли кислотного присоединения соединений общей формулы (1) могут быть образованы с неорганическими кислотами (например, галогеноводородами, такими как хлористый или бромистый водород, серной, фосфорной или пергаллоидными кислотами, такими как хлорная кислота), органическими карбоновыми кислотами (например, фумаровой, уксусной, пропионовой, гликолевой, малеиновой, гидроксималеиновой, аскорбиновой, лимонной, яблочной, салициловой, молочной, коричной, бензойной, фенилуксусной, пара-амино-бензойной, пара-гидроксibenзойной, пара-аминосалициловой кислотой и др.), алкилсульфоновыми кислотами (например, метансульфонокислотой, этансульфонокислотой) или арилсульфоновыми кислотами (например, пара-толуолсульфонокислотой, пара-бромфенилсульфонокислотой, нафтилсульфонокислотой, сульфаниловой кислотой).

В изобретении предложен также способ получения производных 1-[2-(замещенный винил)]-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина общей формулы (1), включающий

а) восстановление 5Н-2,3-бензодиазепина общей формулы (2),



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 как указано выше, комплексным гидридом металла и/или комплексом борана, и, при необходимости, последующее ацилирование полученного таким образом соединения общей формулы (1), где R - водород, а R^1 , R^2 , R^3 и R^4 такие же, как указано выше, или

б) восстановление соединения общей формулы (1), где R^1 представляет собой нитрофенил, который может содержать 1 или 2 одинаковых или различных заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, нитро-, amino-, метилendioкси-, гидроксигруппы, C_{1-4} алкил- и C_{1-4} алкоксигруппы, а R, R^2 , R^3 и R^4 такие же, как указано выше, гидратом гидразина в присутствии катализатора с получением 1-[2-(замещенный винил)]-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина общей формулы (1), где R^1 представляет собой аминифенил, (C_{1-4} алкил)аминифенил, ди-(C_{1-4} алкил)-аминифенил или (C_{1-4} алканойл)-аминифенил, при этом указанные группы могут иметь один или два одинаковых или различных заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, нитро-, amino-, метилendioкси-, C_{1-4} алкил- и C_{1-4} алкоксигруппы, а R, R^2 , R^3 и R^4 - такие же, как указано выше, и, при необходимости, ацилирование или алкилирование полученного таким образом аминисоединения, а также, при желании, растворение полученного таким образом соединения общей формулы (1) или превращение полученного основания общей формулы (1) в фармацевтически приемлемую соль кислотного присоединения.

В соответствии с изобретением вариант (а) способа включает восстановление комплексным гидридом металла и/или комплексом борана 5H-2,3-бензодиазепина общей формулы (1) и, при необходимости, ацилирование полученного таким образом соединения общей формулы (1), содержащее в качестве R водород. Для селективного восстановления соединений общей формулы (1) можно использовать следующие восстановительные агенты: борогидрид натрия, гидрид лития-алюминия, боран и комплексы борана. Восстановление предпочтительно проводят в растворителе. В качестве растворителей можно использовать воду, низшие спирты, низшие карбоксильные кислоты, растворители эфирного типа, ароматические углеводороды, хлорированные алифатические углеводороды, пиридин или их смеси. Растворитель или смесь растворителей, которую используют в данном случае, зависит от выбранного восстановительного агента.

Восстановление проводят при температуре от 0°C до 100°C с использованием предпочтительно от 1,1 до 25 молярных эквивалентов восстановительного агента.

В соответствии с изобретением предпочтительный пример осуществления варианта (а) способа включает добавление от 1,5 до 2,0 эквивалентов эфира боротрифторида к раствору или суспензии производного 5H-2,3-бензодиазепина общей формулы (2) в сухом дихлорметане при температуре от 10°C до 15°C, добавление к раствору полученного таким образом комплекса 1,1 эквивалента комплекса борана-триметиламина и перемешивание полученной реакционной смеси при 25°C в течение от 0,5 до 4 ч. Органическую фазу затем обрабатывают карбонатом натрия, промывают водой, сушат, выпаривают, кристаллизуют требуемый продукт, фильтруют и при необходимости подвергают перекристаллизации из подходящего растворителя, например, низшего спирта, или суспендируют в подходящем растворителе.

В соответствии с изобретением другой предпочтительный пример осуществления варианта (а) способа включает растворение или суспендирование соединения общей формулы (2) в сухом тетрагидрофуране, охлаждение до температуры от 0°C до 5°C, добавление 1 моль-эквивалента гидрида лития-алюминия и перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Комплекс затем подвергают разложению и выпаривают органическую фазу. Из остатка получают требуемый 3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин либо на хроматографической колонке, либо путем кристаллизации и, при желании, превращают его в соответствующее ацилпроизводное.

В соответствии с изобретением другой пример осуществления варианта (а) способа включает растворение или суспендирование в метаноле исходного основания общей формулы (2), добавление избытка концентрированной хлористоводородной или уксусной кислоты и введение борогидрида натрия к полученному таким образом хлориду или ацетату. После обработки реакционной смеси требуемое 3,4-дигидро-соединение получают путем кристаллизации и, при желании, превращают его в соответствующее ацилпроизводное.

Ацилирование можно осуществить известными в литературе методами, предпочтительно, реакцией с галогенидами карбоновых кислот или их ангидридами.

В соответствии с изобретением в примере выполнения варианта (б) способа получают производные 1-[2-(замещенный винил)]-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина общей формулы (1), включающий бензодиазепина общей формулы (1), где R^1 представляет собой аминифенил, моно- или ди-(C_{1-4} алкил)-аминифенил, который может содержать 1 или 2 одинаковых или различных заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, нитро-, метилendioкси-, гидроксигруппы, C_{1-4} алкил- и C_{1-4} алкоксигруппы, путем восстановления соответствующего производного нитрофенила общей формулы (1) гидратом гидразина в присутствии катализатора и, при необходимости, ацилирования или алкилирования полученного аминисоединения. Для восстановления нитрогруппы используют метод селективного восстановления, который не приводит к насыщению винильной группы. Описание способа восстановления таких соединений в литературе

неизвестно. Было обнаружено, что использование гидразингидрата в присутствии катализатора может быть применено для селективного восстановления соединений подобного типа. Известно, что гидразингидрат в присутствии катализатора использовали для превращения в аминоксоединения только таких нитро-соединений, которые не содержали других групп, способных к восстановлению [14 - 16].

Восстановление предпочтительно осуществляют в присутствии органического растворителя. Предпочтительно можно использовать следующие растворители или их смеси: низшие спирты, диоксан, тетра-гидрофуран, бензол, хлороформ, дихлорметан, диметилформамид, диметилсульфоксид и пиридин. Предпочтительно проводить реакцию в избытке 90 - 100%-ного гидрата гидразина. В качестве катализатора предпочтительно использовать палладий на костяном угле, платину или никель Рэнея. Реакцию проводят при температуре от 0° С до точки кипения растворителя, предпочтительно от + 10°С до + 100°С.

В соответствии с изобретением предпочтительный пример выполнения варианта (б) способа включает суспендирование в метаноле производного 1-нитростирил-5Н-2,3-бензодиазепина общей формулы (2) и осуществление его взаимодействия с 2 - 4, предпочтительно 3 эквивалентами 98 - 100%-ного гидразингидрата, в присутствии в качестве катализатора никеля Рэнея при комнатной температуре в течение 1 - 2 ч. Сырой продукт отделяют от реакционной смеси известными методами. Если полученное соединение труднорастворимо в метаноле, так что происходит частичное его отделение, предпочтительно промыть катализатор несколько раз растворителем, в результате чего продукт легко будет растворен (например, хлороформом). Сырой продукт при необходимости очищают путем перекристаллизации или растирания в порошок в растворителе. В качестве растворителя можно использовать спирт, воду или их смеси.

Если желательно провести алкилирование, его осуществляют известными методами, предпочтительно с алкилгалогенидами в индифферентном растворителе в присутствии агента, связывающего кислоту, при температуре от комнатной до точки кипения растворителя. Предпочтительно можно использовать следующие растворители: алифатические спирты, кетоны, нитрилы, тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид или диметилсульфоксид. В качестве агента, связывающего кислоту, предпочтительно используют карбонат или гидроксид щелочного металла или 1 - 2 эквивалента низшего третичного амина.

Полученные, как указано выше, производные аминостирилбензодиазепина при необходимости ацилируют. Ацилирование проводят с помощью 1 - 2 эквивалентов галогенангидрида кислоты или ангидрида кислоты. Реакцию предпочтительно проводят в присутствии агента, связывающего кислоту, предпочтительно низшего алифатического третичного амина или в пиридине. Предпочтительно проводить реакцию в растворителе (например, в алифатическом кетоне, нитриле, тетрагидрофуране, диоксане, пиридине), однако реакцию можно провести также без растворителя, в избытке реагента.

Соединения общей формулы (2), использованные в качестве исходных веществ, являются новыми и могут быть получены по способу, описанному в литературе [17]. Температуры их плавления указаны ниже.

Новые соединения общей формулы (1) в соответствии с изобретением обладают ценными фармацевтическими свойствами, в частности, активностью по отношению к центральной нервной системе. Эти соединения образуют сильные связи с центрами, специфичными по отношению к гомофалазинам (2,3-бензодиазепинам) [19], в результате чего можно предположить, что, принимая во внимание аналогичную абсорбцию и метаболизм 2,3-бензодиазепинов, они будут проявлять значительную активность in vivo по отношению к центральной нервной системе.

Величины K_i , определенные с использованием 5нМ ^3H -гиризопам [1-(3-хлорфенил)-4-метил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепина] представлены в таблице 1. Величину K_i рассчитывали по следующей формуле:

$$K_i = IC_{50} : \left(1 + \frac{[L]}{K_D}\right),$$

где K_D - константа диссоциации меченого комплекса лиганд-рецептор, $[L]$ - концентрация меченого лиганда и IC_{50} - половина максимально ингибирующей концентрации испытуемого образца.

Таблица 1

Соединение (№ примера)	K_i (мол /л)
5	$7,85 \pm 0,51 \cdot 10^{-8}$
18	$6,07 \pm 2,15 \cdot 10^{-8}$
21	$3,13 \pm 0,74 \cdot 10^{-8}$
22	$5,33 \pm 1,20 \cdot 10^{-8}$
гиризопам	$4,00 \cdot 10^{-8}$

Новые соединения в соответствии с изобретением значительно снижают спонтанную двигательную активность (СДА) мышей после внутрибрюшинного или орального применения.

Ингибирующее действие на СДА, а также величина кратковременного токсического эффекта (умершие/обработ. указаны в скобках) новых соединений приведены в таблице 2.

Эксперименты проводили по методу Ирвина [19].

Таблица 2

Соединение (№ примеров)	Доза (мг/кг)					
	п. о. 1000	в. б. 300	п.о. 300	в. б. 100	п.о. 100	в. б. 30
1	+ - (0/5)	+ - (0/5)	0	+ -	0	0
2	++	++	+	+ -	+ -	0

3	++ (0/5)	+ (0/5)	0	+-	0	0
5	+-	++	+-	+-	+-	+-
20	++	++ (1/5)	++	++	+-	+-
22	++	++ (1/5)	+	+	+-	+-
23	+ (0/5)	++ (0/5)	+-	+-	+-	+-
26	+- (0/5)	+- (0/5)	+-	+-	0	0
27	+-	+- (0/5)	+-	+-	+-	+-
34	+	+	+	+	+	0
41	+- (0/5)	+- (90/5)	+-	+-	+-	+-
гиризопам		++ (0/6)				

Обозначения: ++ сильное, + умеренное, +- небольшое снижение СДА, 0 отсутствие эффекта

В противоположность известным веществам, молекулы которых имеют аналогичную химическую структуру, соединения в соответствии с изобретением характеризуются значительным потенцированием стереотипии, вызванной амфетамином, проявляя, таким образом, вероятную активность в качестве антидепрессанта. Потенцирование стереотипии, индуцированной введением амфетамина оценивали по шкале Constatl'a и Naylor'a [20]. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соединение (№ примера)	Потенцирование*, %
7	90,2
8	113,14
9	141,18
10	176,47
14	112,94
22	113,14
27	183,33
28	92,55
30	100
33	201,63
34	92,03
39	112,75
40	99,67,

* 10мг/кг i.p. + амфетамин 3мг/кг s.c.

Соединения общей формулы (1) проявляют также умеренную антиконвульсивную активность. Антиконвульсивная активность была измерена на мышах по методу Goodman'a [21]. Конвульсии, вызванные введением 50мг/кг i.v. пентетразола, ингибировали на 30 - 40% и 50 - 55% после i.p. применения 30мг/кг соединений, полученных в примерах 10,11,13,19, 28, 35, 40 и примерах 34 и 38, соответственно.

Действие соединений на glutamatergic передачу исследовали на срезе гиппокампа по методу Tarnawa [22]. Были получены срезы гиппокампа мозга крысы толщиной 400мкм, которые находились в камере мембранного типа в условиях, имитирующих физиологические. Была проведена коллатеральная стимуляция по Schaffer'y и измерены потенциалы полей пирамидальных клеток области CA1 гиппокампа. В качестве нейротрансмиттера в этом процессе участвует глутамат, действующий главным образом посредством AMPA рецепторов. Известный антагонист AMPA, соединение, называемое GYKI-52466, ингибирует с концентрационной зависимостью потенциалы полей CA1. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Соединение (№ примера)	Концентрация	Ингибирование (%)		
		через 30 мин после примен.	через 60 мин после примен.	после 30 мин промыв.
GYKI-52466	50мкМ	94,5 ± 2,07	100 ± 0	84,6 ± 7,37*
39	50мкМ	85,3 ± 15,09	100 ± 0	97,5 ± 0,98
40	50мкМ	14,8 ± 7,10	25,8 ± 3,04	35,4 ± 2,67
41	50мкМ	79,5 ± 10,10	100 ± 0	98,6 ± 2,67
21	50мкМ	16,1 ± 13,4	33,7 ± 7,60	61,1 ± 4,56
22	50мкМ	4,7 ± 0,84	37,0 ± 9,19	74,3 ± 11,53

p < 0,05 в сравнении с значением, соответствующим 60 мин.

Соединения в примерах 39 и 41 обладают по меньшей мере такой же активностью, как молекулы GYKI-52466. Однако, в случае применения последнего соединения, ингибирование, наблюдаемое после промывки, длившейся 30 мин, оказалось значительно ниже, чем ингибирование, измеренное после инкубационного периода, длившегося 60 мин, в то время, как в случае соединений из примеров 41 и 49 30-минутная промывка не привела к снижению эффекта. Эти результаты показывают, что длительность воздействия последних

соединений превосходит длительность воздействия GYKI-52466. Следующие три испытуемые образца показали, что ингибирование, наблюдаемое после промывки, оказалось даже выше ингибирования, измеренного после инкубационного периода.

Ингибирование потенциалов полей гиппокампа подтверждает возможность терапевтического применения новых соединений в качестве антиишемических и нейропротективных средств [23]. Таким образом, результаты проведенных нами экспериментов показали, что длительность воздействия новых соединений превосходит длительность воздействия известных веществ аналогичного действия.

Предлагаемое изобретение включает также фармацевтические составы, содержащие в качестве активного компонента соединения общей формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с подходящим инертным твердым или жидким фармацевтическим наполнителем.

Фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением может быть получен известными методами путем смешения активного компонента с подходящим инертным твердым или жидким наполнителем и перевода смеси в галеновую форму.

Фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением можно применять орально (например, в виде таблеток, гранул, гранул с покрытием, драже, твердых или мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), парентерально (например, в виде раствора для инъекций) или ректально (например, в виде суппозитория).

В качестве наполнителя для приготовления таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный и картофельный крахмал, тальк, карбонат магния, стеарат магния, карбонат кальция, стеариновую кислоту или ее соли и т.п. В качестве наполнителя мягких желатиновых капсул можно использовать, например, растительные масла, жиры, воска или многоатомные спирты подходящей консистенции. В качестве наполнителя для растворов и сиропов можно использовать, например, воду, многоатомные спирты (полиэтиленгликоль), сахарозу или глюкозу. Растворы для инъекций могут содержать, например, воду, спирты, многоатомные спирты, глицерол или растительные масла. Суппозитории можно приготовить с помощью, например, масел, восков, жиров или многоатомных спиртов подходящей консистенции.

В дополнение к этому фармацевтические составы могут содержать вспомогательные компоненты, обычно применяемые в фармацевтической промышленности, например, смачивающие агенты, подслащающие и ароматизирующие вещества, соли, вызывающие изменение осмотического давления, буферы и т.п. Фармацевтические составы могут содержать также другие активные компоненты.

Суточная доза соединений общей формулы (1) может изменяться в широком интервале в зависимости от нескольких факторов, например, активности активного компонента, состояния и возраста пациента, тяжести заболевания и т.п. Предпочтительно оральная доза составляет от 0,1 до 500 мг/сутки. Следует подчеркнуть, что вышеуказанная доза носит справочный характер и применять состав можно только в дозах, назначенных врачом-терапевтом.

Настоящее изобретение включает также использование соединений общей формулы (1) или его фармацевтически приемлемых солей кислотного присоединения для получения фармацевтических составов, действующих, в частности, на центральную нервную систему.

Настоящее изобретение включает также способ лечения расстройств центральной нервной системы, включающий назначение пациенту эффективного количества соединения общей формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли кислотного присоединения.

Более подробно изобретение описано в последующих примерах его реализации, которые, однако, не ограничивают область изобретения.

Новые соединения, полученные в соответствии с изобретением, были исследованы методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, ¹H-NMR (ядерного магнитного резонанса) и масс-спектроскопии. Протоны насыщенных связей находятся исключительно в транс-положениях.

Пример 1

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

К раствору 2,04 г (5,6 ммоль) 1-(3,4-диметокситирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-2,3-бензопирила в 40 мл безводного дихлорметана добавили 1,0 мл (8,4 моля) эфира бортрифторида при охлаждении проточной водой, а затем 0,45 г (6,16 моль) комплекса триметиламина борана. Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение получаса и затем добавили 30 мл 10%-ного водного раствора карбоната натрия по каплям при охлаждении проточной водой, после чего смесь перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделили, промыли четыре раза порциями дистиллированной воды по 30 мл, высушили и подвергли выпариванию. Кристаллический осадок суспендировали в 10 мл этанола, отфильтровали, промыли три раза, порциями по 1 мл, этанолом и высушили при 80 - 100°C. Было получено 1,76 г требуемого продукта. Т.пл.: 166 - 168°C.

Для очистки сырой продукт кипятили в 10 мл этанола, охлаждали, фильтровали, промывали тремя порциями по 1 мл этанола и сушили. В результате было получено 1,69 г (82,4%) конечного продукта. Т.пл.: 168 - 170°C.

Другие соединения общей формулы (1), где R представляет собой водород, полученные по способу, описанному в примере 1, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Пр. №.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ЭфираBF ₃ , моль	Т. пл, °C	Крист.	Выход
2.	3-хлорфенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	105 - 107	80% эт.сп.	61,0
3.	3, 4-метилendioксифенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	163 - 164	эт.сп.	76,5
4.	4-гидроксифенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	160 - 162	50% эт.сп.	43,0

5.	3-этокси-4-гидроксифенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	138 - 139	50%эт.сп.	50,0
6.	2,4,6 -триметоксифенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	144 - 146	эт.сп.	80,0
7.	4-диметиаминофенил	H	CH ₃	CH ₃	2,0	145 - 147	50%эт.сп.	76,6
8.	3,4 -метилendioксифенил	H	-CH ₂ -		1,5	181 - 183	эт.сп.	86,0
9.	4-диметиламинофенил	H	-CH ₂ -		2,0	156 - 158	эт.сп.	76,2
10.	4-диметиламинофенил	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,0	149 - 151	эт.сп.	78,6
11.	3-гидроксифенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	106 - 108	эт.сп.	46,0
12.	фенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	120 - 121	эт.сп.	65,0
13.	3-изопропил-4 -метоксифенил	H	-CH ₂ -		1,5	149 - 151	эт.сп.	77,7
14.	2-бромфенил	H	CH ₃	CH ₃	1,5	130 - 131	эт.сп.	50,0
15.	3,4-диметоксифенил	этил	CH ₃	CH ₃	1,75	157 - 158	эт.сп.	59,0

Пример 16

1-(2,3-диметоксистирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин гидрохлорид
1,5г (4,12 ммоль) 1-(2,3-диметоксистирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепина восстанавливали, как указано в примере 1, затем остаток после выпаривания растворили в этилацетате и к раствору добавили 10мл 10%-ного этилацетата, насыщенного газообразным хлоридом водорода. Отделенный продукт отфильтровали, промыли три раза порциями по 5мл этилацетата и высушили при 80 - 100°C. Было получено 0,76г (45,8%) требуемого продукта. Т.пл.:193 - 195°C(разл.).

Пример 17

1-(2,4-диметоксистирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин
К суспензии 1,1г (3,0 ммоль) 1-(2,4-диметоксистирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепина в 15мл безводного тетрагидрофурана охладили до температуры от 0°C до 5°C и добавили 0,114г (3,0 моля) гидрида лития-алюминия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч, снова охладили до температуры от 0°C до 5°C и подвергли разложению путем добавления 0,36мл 10%-ного водного раствора тартарата калия-натрия. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C, осадок отфильтровали, фильтрат высушили и выпарили при пониженном давлении. Сырой продукт подвергли перекристаллизации из 10мл этанола, отфильтровали, промыли три раза порциями по 1мл этанола и высушили при 80 - 100°C. Было получено 0,84г (76%) требуемого продукта. Т.пл.:176 - 178°C.

Пример 18

1-(2,4-диметоксистирил)-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин
В качестве исходного вещества использовали 1-(2,4-диметоксистирил)-4-метил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепина, которое подвергли операциям, описанным в примере 17, с тем отличием, что сырой продукт, полученный после выпаривания, очищали на хроматографической колонке, в качестве адсорбента использовали Kieselgel 60 с частицами размером 0,063 - 2мм, элюент: бензол-метанол-MH₄OH (8:2:0,2). После выпаривания фракций был получен конечный продукт в кристаллической форме. Выход 53%. Т.пл.:118 - 120°C.

Пример 19

1-(2,4-диметоксистирил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-ди-гидро-5H-2,3-бензодиазепин
Сырой продукт, полученный после выпаривания соединения в примере 17, растворили в 7мл хлороформа, добавили 0,7мл уксусного ангидрида и полученную смесь кипятили в течение 2 ч. Затем смесь охладили до комнатной температуры, добавили 10мл воды и добавили гидрокарбонат натрия до достижения pH = 7 - 8. Органическую фазу отделили, водную фазу экстрагировали три раза хлороформом, порциями по 5мл, экстракты объединили и промыли дважды дистиллированной водой порциями по 10мл, высушили и выпарили при пониженном давлении. Остаток после выпаривания подвергли перекристаллизации из этанола. Было получено 0,8г (65%) конечного продукта. Т.пл.:185 - 187°C.

В примерах 20 - 23 были получены соединения по способу, описанному в примере 19.

Пример 20

1-стирил-3-ацетил-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин
Выход: 50,0%. Т.пл.:118 - 120°C.

Пример 21

1-(2,3-диметоксистирил)-3-ацетил-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин
Выход: 56,0%. Т.пл.: 85 - 87°C.

Пример 22

1-(2,4-диметоксистирил)-3-ацетил-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин
Выход: 58,0%. Т.пл.:72 - 74°C (эт.сп.).

Пример 23

1-(2,3-диметоксистирил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-ди-гидро-5H-2,3-бензодиазепин
Выход: 60,0%. Т.пл.:125 - 128°C (эт.сп.).

Пример 24

1-(4-нитростирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин
К суспензии 3,6г (10,3 ммоль) 1-(4-нитростирил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5H-2,3-бензодиазепина в 130мл метанола добавили 17,7мл (0,218 молей) концентрированной соляной кислоты при перемешивании. К полученному раствору через несколько минут добавили 9,8г (0,259 моль) гидроборида натрия порциями в течении 30 мин, и смесь продолжали перемешивать еще 30 мин. Затем к полученной суспензии оранжевого цвета добавили 150мл дистиллированной воды по каплям, отфильтровали сырой продукт, промыли четыре раза дистиллированной водой порциями по 20мл и высушили при температуре от 80°C до 100 °C. Было получено 3,37г требуемого продукта. Для очистки сырой продукт кипятили в 17мл этанола, охлаждали, фильтровали, промывали и сушили. В результате было получено 2,67г (73,8%) конечного продукта. Т.пл.:175 -

177°C (разл.).

Соединения в примерах 25 - 29 могут быть получены по способу, описанному в примере 24.

Пример 25

1-(4-нитростирил)-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выход: 65,0%. Т.пл.:173 - 175°C (разл.)(эт.сп.).

Пример 26

1-(4-нитростирил)-4-метил-5-этил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выход: 64,5%. Т.пл.:168 - 169°C (разл.)(эт.сп.).

Пример 27

1-стирил-4-метил-5-этил-7,8-метилendioкси-3,4-дигидро-5Н-2,3 -бензодиазепин

Выполняют операции, указанные в примере 24, за исключением того, что после добавления борогидрида натрия и завершения реакции смесь выпаривают и сырой продукт, осажденный водой, подвергают перекристаллизации из этанола. Выход: 40,0%. Т.пл.:153 - 154°C.

Пример 28

1-(3,4-дихлорстирил)-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выполняют операции, как указано в примере 24, и затем реакционную смесь обрабатывают, как указано в примере 27. Выход: 54,0%. Т.пл.:132 - 133°C (эт.сп.).

Пример 29

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

Выполняют операции, как указано в примере 24, и затем реакционную смесь обрабатывают, как указано в примере 27. Выход: 40,0%. Т.пл.:114 - 117°C (эт.сп.).

Пример 30

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

2,6г (7,07 моля) соединения, полученного в примере 25, перемешивали в 13мл уксусного ангидрида в течение 1 ч при 25°C, добавили 50мл дистиллированной воды и перемешивали смесь еще 1 ч. Отделенный желтый осадок отфильтровали, промыли трижды дистиллированной водой порциями по 15мл и высушили при температуре от 80 до 100°C. Было получено 2,68г сырого продукта, который подвергли перекристаллизации из 13мл горячего этанола. Было получено 2,62г (90,6%) конечного продукта в чистом виде. Т.пл.:182 - 184°C.

В примерах 31 - 32 были получены соединения по способу, описанному в примере 30.

Пример 31

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

Выход: 91,0%. Т.пл.:188 - 190°C (эт.сп.).

Пример 32

1-(4-нитростирил)-3-ацетил-4-метил-5-этил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выход: 88,0%. Т.пл.:184 - 185°C.

Пример 33

1-(4-аминостирил)-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

6,95г (18,9 ммоль) 1-(4-нитростирил)-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, полученного в соответствии с примером 25, суспендировали в 170мл метанола, добавили 0,7г сухого (что соответствует 1,4г влажного) катализатора никель Рэнея и 3,3мл (66 ммоль) 100%-ного гидрата гидразина, после чего перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Был получен раствор, температура которого вначале поднялась до 40 - 45°C. Катализатор отфильтровали, промыли три раза метанолом порциями по 15мл, фильтрат выпарили в вакууме, сырой продукт перенесли на фильтр в 80мл воды, промыли три раза водой порциями по 15мл и высушили. Было получено 5,46г требуемого продукта. Для очистки сырой продукт подвергли перекристаллизации из 25мл 50%-ного этанола. В результате было получено 4,21г (66,0%) конечного продукта. Т.пл.:152 - 154°C.

Соединения в примерах 34 - 38 могут быть получены по способу, описанному в примере 33.

Пример 34

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

Выход: 80,0%. Т.пл.:159 - 161°C (50% эт.сп.).

Пример 35

1-(4-аминостирил)-4-метил-5-этил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выход: 75,5%. Т.пл.:155 - 158°C (50% эт.сп.).

Пример 36

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

Выполняют операции, указанные в примере 33, за исключением того, что вследствие плохой растворимости исходного вещества и конечного продукта в качестве растворителя использовали смесь дихлорметана и метанола 2:1. Выход: 81,4%. Т.пл.:253 - 255°C (разл.)(эт.сп.).

Пример 37

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

Выход: 68,9%. Т.пл.:233 - 234°C (разл.)(эт.сп.).

Пример 38

1-(4-аминостирил)-3-ацетил-4-метил-5-этил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

Выход: 77,1%. Т.пл.:104 - 106°C (эт.сп.).

Пример 39

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

1,2г (3,56 ммоль) 1-(4-аминостирил)-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина, полученного в соответствии с примером 33, суспендировали в 6мл уксусного ангидрида. Суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. За это время исходное вещество растворилось,

началось отделение конечного продукта и загущение реакционной смеси. Отделенный продукт отфильтровали, промыли три раза диэтиловым эфиром порциями по 15мл и высушили при температуре от 80 до 100°С. Было получено 1,07г (71,3%) конечного продукта. Т.пл.:243 - 246°С (разл.).

Используя в качестве исходного вещества соединение, полученное в примере 36, и выполняя операции примера 39, можно получить конечное вещество с выходом 78%.

Соединения в примерах 40 - 41 могут быть получены по способу, описанному в примере 39.

Пример 40

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

Выход: 91,0%. Т.пл.:252 - 255°С (разл.).

Пример 41

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

Выход: 73,5%. Т.пл.:137 - 140°С (эт.сп.).

Пример 42

1-[2-(1-нафтил)-винил]-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепин

К раствору 5,35г (14,3 ммоль) 1-[2-(1-нафтил)-винил]-4-метил-7,8-диметокси-3,4-дигидро-5Н-2,3-бензодиазепина в 30мл ледяной уксусной кислоты добавили раствор 1,76г (46,3 ммоль) борогидрида натрия в 10мл воды по каплям при 50°С при перемешивании и затем перемешивали реакционную смесь еще 2 ч. Продукт затем размешали в 250мл воды, добавили раствор гидроксида аммония для получения щелочной реакции, отфильтровали полученный желтый осадок, промыли водой и подвергли перекристаллизации из изопропанола. В результате было получено 3,75г (70,5%) конечного продукта. Т.пл.:148 - 152°С.

В таблице 6 представлены новые исходные вещества для получения соединений в соответствии с приведенными примерами.

Таблица

Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Т. пл.°С
1.	3,4-диметоксифенил	H	-CH ₂ -		206 - 208
2.	3-хлорфенил	H	CH ₃	CH ₃	178 - 180
3.	3,4 -метилендиоксифенил	H	CH ₃	CH ₃	158 - 160
4.	4 -гидроксифенил	H	CH ₃	CH ₃	212 - 213
5.	3-этокси-4-гидроксифенил	H	CH ₃	CH ₃	120 - 122
6.	2,4,6-триметоксифенил	H	CH ₃	CH ₃	191 - 193
7.	4-диметиламинофенил	H	CH ₃	CH ₃	170 - 172
8.	3,4-метилендиоксифенил	H	-CH ₂ -		223 - 225
9.	4-диметиламинофенил	H	-CH ₂ -		219 - 222
10.	4-диметиламинофенил	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	158 - 160
11.	3-гидроксифенил	H	CH ₃	CH ₃	220 - 221
12.	фенил	H	CH ₃	CH ₃	143 - 145
13.	3-изопропил-4-метоксифенил	H	-CH ₂ -		155 - 157
14.	2-бромфенил	H	CH ₃	CH ₃	176 - 178
15.	3,4-диметоксифенил	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	158 - 160
16.	2,3-диметоксифенил	H	-CH ₂ -		149 - 150
17.	2,4-диметоксифенил	H	-CH ₂ -		210 - 212
18.	2,4-диметоксифенил	H	CH ₃	CH ₃	151 - 153
24.	4-нитрофенил	H	-CH ₂ -		227 - 228
25.	4-нитрофенил	H	CH ₃	CH ₃	224 - 226
26.	4-нитрофенил	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	218 - 220
27.	фенил	H	-CH ₂ -		153 - 154
28.	3,4 - дихлорфенил	H	CH ₃	CH ₃	168 - 169
29.	3-хлорфенил	H	-CH ₂ -		135 - 137
42.	1-нафтил	H	CH ₃	CH ₃	148 - 152

Литература:

1. HU 168 760.
2. HU 198 494.
3. HU 206 719.
4. Заявка на патент Венгрии №. 8398/90.
5. Chem. Ber. 95, 2012, 1962.
6. Helv. Chem. Acta 59, 2786, 1976.
7. Synthesis, 1973, 159.
8. Synthesis, 1977, 1.
9. Acta Chim. Hung. аз, 115, 1974.
10. Rec. Trav. Chim. 84, 661, 1965.
11. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 823.
12. Il. Farmaco-Ed. Sc. 40, 942, 1985.
13. Chem. Pharm. Bull. 30, 3764, 1982.
14. Chem. Rev. 65, 52, 1965.
15. J. Am. Chem. Soc. 75, 4334, 1953.

16. Chem. Lett. 1975, 259.
17. HU 195 788.
18. FEBS Letters 308(2), 215 - 217, 1992.
19. Psychopharmacology, 13, 222, 1968.
20. Eur. J. Pharmacol.18, 95, 1972.
21. J. Pharm. Exp. Ther.,106, 319, 1952.
22. Acta Physiol. Hung., 79, 163, 1992.
23. Eur. J. Neurosci., 4 (suppl.), 1068, 1991.