



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40569 (13) C2

(51) 7 C07D471/04, C07D 498/04,
C07D 513/04, C07D 517/04,
A61K31/33, A61P25/02МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ МЕТИЛПІПЕРАЗИНАЗЕПІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(21) 93004097

(22) 10.10.1991

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001р.

(86) РСТ/ЕР91/00073, 10.10.1991

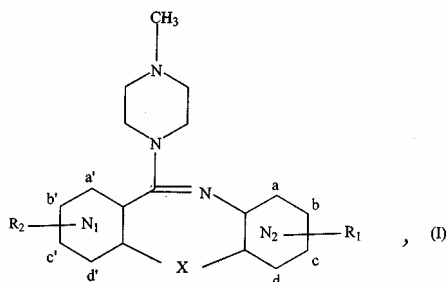
(72) Лъсжуа Жан-Франсуа Фернан, ВЕ, Деларж Жак Елі, ВЕ

(73) ТЕРАБЕЛ РІСЕРЧ С.А./Н.В., ВЕ

(56) EP 0413300 A1, 1991.

Acta Cryst., Vol. C47, 15 August 1991, L. Dupont et al: "Structure du (Methyl-4 piperazinyl-1)-10 Pyrido[4,3-b]/1,4/benzothiazepine", pages 1740–1742.

(57) 1. Производные метилпиперазиназепина формулы (I):



в которой X означает атом кислорода, серы или селена, или группу NH или NR₃, где R₃ является группой -COH, -COCF₃ или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или неразветвленным, R₁ - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, R₂ - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, N₁ является бензольным кольцом и N₂ является пиридиновым кольцом или наоборот, при условии, что если R₁ и R₂ являются водородом и X является атомом серы, кислорода или группой NH, то N₁ является пиридиновым и N₂ является бензольным кольцом, причем пиридиновый атом азота не может быть в положении d', и N₁ и N₂, кроме того, могут быть бензольными кольцами, когда X является атомом селена, и их фармацевтически приемлемые соли, обладающие активностью на уровне центральной или периферической нервной системы.

2. Производные формулы (I) по пункту 1, отличающиеся тем, что R₁ является атомом водорода, хлора, фтора или метилом.

3. Производные формулы (I) по пунктам 1 или 2, отличающиеся тем, что R₂ является атомом водорода или хлора.

4. Производные формулы (I) по одному из пунктов 1-3, отличающиеся тем, что они представляют собой соль, выбранную из группы, состоящей из хлоргидратов, бромгидратов, сульфатов, фосфатов, ацетатов, цитратов, малеатов, фумаратов и метансульфонатов.

5. Производные формулы (I) по одному из пунктов 1-4, выбранные из группы, состоящей из:

11-(4-метилпиперазин-1-ил)-5Н-пиридо(4,3-б)бензо-1,5-дiazепина,

6-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-тиазепина,

8-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-тиазепинфумарата,

5-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(2,3-б)бензо-1,5-оксазецинмалеата,

8-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(2,3-б)бензо-1,5-оксазецинфумарата,

5-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-метилпиридо(2,3-б)бензо-1,5-оксазецинфумарата,

6-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-оксазецинфумарата,

8-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-оксазецинфумарата,

6-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-дiazепина,

8-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-дiazепина,

6-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-метил-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-дiazепина,

9-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-дiazепина,

8-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-дiazепина,

5-формил-11-(4-метилпиперазин-1-ил)-5Н-пиридо(4,3-б)бензо-1,5-дiazепина,

11-формил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,5-дiazепина,

11-трифторметилкарбонил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,5-дiazепина,

11-формил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-11Н-пиридо(2,3-б)бензо-1,4-дiazепина,

10-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиридо(4,3-б)бензо-1,4-тиазепина,

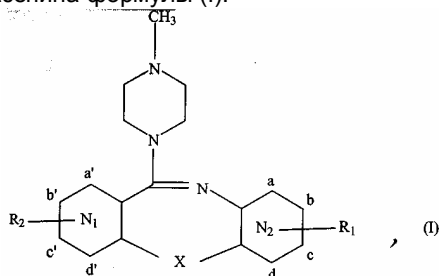
5-(4-метилпиперазин-1-ил)-дibenзо(b,f)-1,4-селеназепина,

6-(4-метилпиперазин-1-ил)-дипиридо(2,3-b:3',2'-f)-1,4-тиазепина,

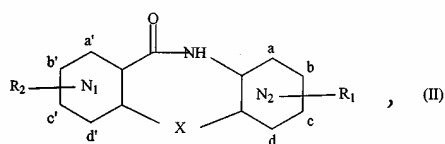
6-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-метил-11Н-пиридо(2,3-b)бензо-1,4-дiazеина.

6. Производные метилпиперазинаzepина по одному из пунктов 1-5 для получения препаратов, обладающих активностью на уровне центральной или периферической нервной системы, такой как антидепрессивной, антипсихотической, анксиолитической, нейролептической или седативной активностью.

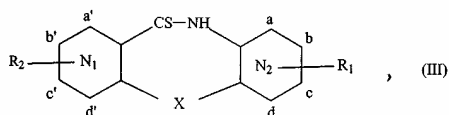
7. Способ получения производных метилпиперазинаzepина формулы (I):



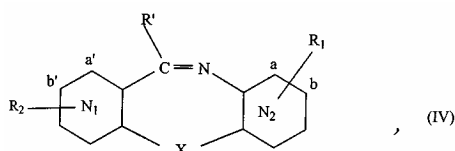
в которой X означает атом кислорода, серы или селена, или группу NH или NR₃, где R₃ является группой -COH, -COCF₃ или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или неразветвленным, R₁- атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, R₂-атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, N₁ является бензольным кольцом и N₂ является пиридиновым кольцом или наоборот, при условии, что если R₁ и R₂ являются водородом и X является атомом серы, кислорода или группой NH, то N₁ является пиридиновым и N₂ является бензольным кольцом, причем пиридиновый атом азота не может быть в положении d', и N₁ и N₂, кроме того, могут быть бензольными кольцами, когда X является атомом селена, **отличающийся** тем, что подвергают взаимодействию азепинон формулы (II):



в которой X, R₁ и R₂ имеют указанные выше значения, N₁ и N₂ каждый означает бензольное или пиридиновое кольцо, с P₂S₅ в пиридине с получением тиона формулы (III):

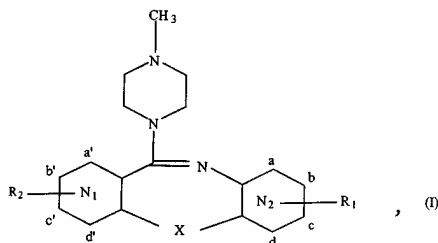


который выделяют и обрабатывают третбутилатом калия и паранитробензилхлоридом с получением тиоэфира формулы (IV):

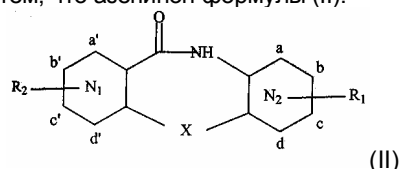


где R' означает паранитробензил, R₁ и R₂ имеют указанные выше значения, который подвергают взаимодействию с N-метилпиперазином в присутствии ледяной уксусной кислоты с последующим выделением целевого продукта.

8. Способ получения производных метилпиперазинаzepина формулы (I):

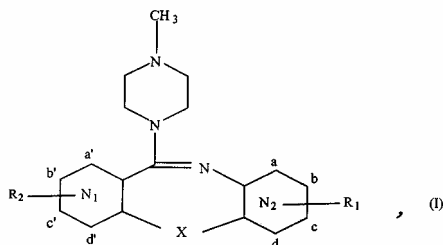


в которой X означает атом кислорода, серы или селена, или группу NH или NR₃, где R₃ является группой -COH, -COCF₃ или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или неразветвленным, R₁- атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, R₂-атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, N₁ является бензольным кольцом и N₂ является пиридиновым кольцом или наоборот, при условии, что если R₁ и R₂ являются водородом и X является атомом серы, кислорода или группой NH, то N₁ является пиридиновым и N₂ является бензольным кольцом, причем пиридиновый атом азота не может быть в положении d', и N₁ и N₂, кроме того, могут быть бензольными кольцами, когда X является атомом селена, **отличающийся** тем, что азепинон формулы (II):



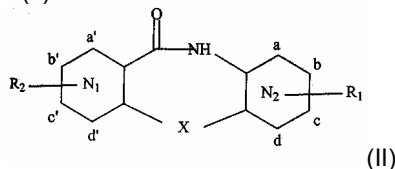
в которой X, R₁ и R₂ имеют указанные выше значения, N₁ и N₂ каждый означает бензольное или пиридиновое кольцо, при нагревании подвергают взаимодействию с N-метилпиперазином в присутствии раствора TiCl₄ в анизолье и выделяют целевой продукт.

9. Способ получения производных метилпиперазинаzepина формулы (I):

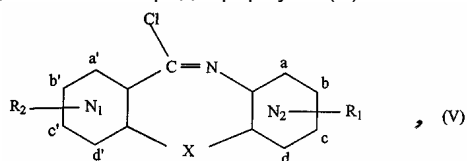


в которой X означает атом кислорода, серы или селена, или группу NH или NR₃, где R₃ является группой -COH, -COCF₃ или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или неразветвленным, R₁ - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, R₂ - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или нераз-

ветвленный, N_1 является бензольным кольцом и N_2 является пиридиновым кольцом или наоборот, при условии, что если R_1 и R_2 являются водородом и X является атомом серы, кислорода или группой NH , то N_1 является пиридиновым и N_2 является бензольным кольцом, причем пиридиновый атом азота не может быть в положении d' , и N_1 и N_2 , кроме того, могут быть бензольными кольцами, когда X является атомом селена, **отличающийся** тем, что азепаинон формулы (II):

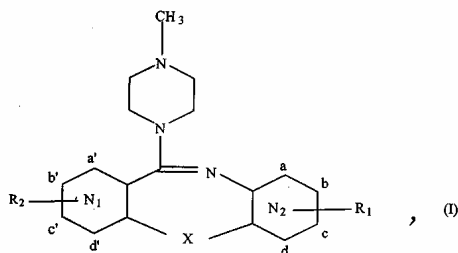


обрабатывают соединением $OPCl_3$ в присутствии диметилформамида с получением соответствующего иминохлорида формулы (V):

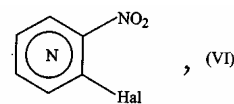


который подвергают взаимодействию с N-метилпиперазином в среде толуола и выделяют целевой продукт.

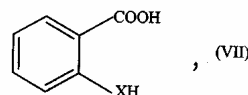
10. Способ получения производных метилпиперазина формулы (I):



в которой X означает атом кислорода, серы или селена, или группу NH или NR_3 , где R_3 является группой $-CONH$, $-COCF_3$ или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или неразветвленным, R_1 - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, R_2 - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, N_1 является бензольным кольцом и N_2 является пиридиновым кольцом или наоборот, при условии, что если R_1 и R_2 являются водородом и X является атомом серы, кислорода или группой NH , то N_1 является пиридиновым и N_2 является бензольным кольцом, причем пиридиновый атом азота не может быть в положении d' , и N_1 и N_2 , кроме того, могут быть бензольными кольцами, когда X является атомом селена, **отличающийся** тем, что подвергают взаимодействию ортогалогеннитропиридин формулы (VI):

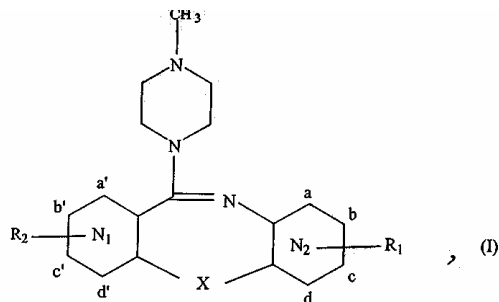


где Hal - атом галогена, с бензокарбоновой кислотой формулы (VII):



где X имеет указанное выше значение, полученную кислоту обрабатывают диазометаном с получением соответствующего нитроэфира, который восстанавливают на катализаторе Pd/C с получением аминоэфира, который нагревают с N-метилпиперазином в присутствии $TiCl_4$ в среде анизола и выделяют целевой продукт.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью на уровне центральной или периферической нервной системы, содержащая активное начало в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом и, при необходимости, с другими терапевтическими агентами, **отличающаяся** тем, что в качестве активного начала она содержит производное метилпиперазина формулы (I):

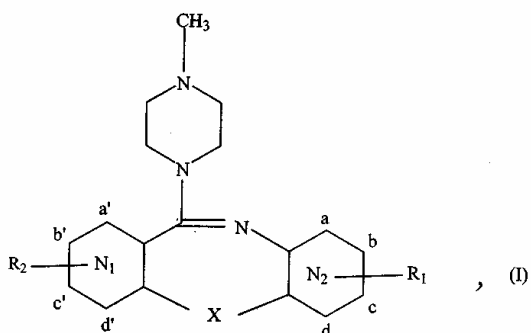


в которой X означает атом кислорода, серы или селена, или группу NH или NR_3 , где R_3 является группой $-CONH$, $-COCF_3$ или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или неразветвленным, R_1 - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, R_2 - атом водорода, атом галогена или алкил с 1-4 атомами углерода, разветвленный или неразветвленный, N_1 является бензольным кольцом и N_2 является пиридиновым кольцом или наоборот, при условии, что если R_1 и R_2 являются водородом и X является атомом серы, кислорода или группой NH , то N_1 является пиридиновым и N_2 является бензольным кольцом, причем пиридиновый атом азота не может быть в положении d' , и N_1 и N_2 , кроме того, могут быть бензольными кольцами, когда X является атомом селена.

Настоящее изобретение относится к новым производным метилпиперазина и к их не-

токсичным солям, а также к способу получения этих соединений и их применению в терапии.

Новые метилпиперазиназепины изобретения соответствуют общей формуле (I):



в которой X является атомом кислорода, серы или селена, или группой HN или NR₃, где R₃ является

группой $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CF}_3 \end{smallmatrix}$ или алкилом с 1-4 атома-

ми углерода, разветвленным или нет; R₁ является атомом водорода, атомом галоида или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или нет;

R₂ является атомом водорода, атомом галоида или алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или нет;

N₁ является бензольным ядром и N₂ является пиридиновым ядром или наоборот при условии, если R₁ и R₂ являются водородом и X является серой, кислородом или группой NH, а N₁ является пиридиновым циклом, а N₂ бензольным ядром, причем пиридиновый азот не может находиться в положении d', и N₁ и N₂, кроме того, могут быть оба бензольным ядром, если X является атомом селена.

Некоторые представители производных метилпиперазиназепина этого типа описаны в литературе. В этом отношении можно, в частности, упомянуть статьи Дюпона с сотр., Acta, cryst., C43, 716-718, 1987, где описаны кислородсодержащие производные, Хоффманна с сотр. патент США №4163785/1979, где описаны серосодержащие производные и Чакрабартти с сотр., Journal of Medicinal Chemistry, т.32, №10, 2375-2381, 1989, описывающие азотсодержащие производные. Однако в отличие от производных настоящего изобретения ни одно из производных метилпиперазиназепина этого типа, описанных до настоящего времени в литературе, не обладали интересной фармакологической активностью.

Как уже говорилось ранее, производные метилпиперазиназепина настоящего изобретения соответствуют общей формуле (I). В приведенной выше общей формуле под алкилом с 1-4 атомами углерода, разветвленным или нет, понимают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. Термин галоид охватывает хлор, фтор, йод и бром.

Предпочтительными классами соединений формулы (I) являются, например, те, в которых R₁ является атомом водорода, атомом хлора, атомом фтора и метилом, и те, в которых R₂ является атомом водорода или атомом хлора. Особенно предпочтительным классом этих соединений являются те, у которых R₁ является водородом, хлором, фтором или метилом и одновременно R₂ является водородом или хлором.

Производными формулы (I), которые могут находиться в форме нетоксичных солей, являются, в частности, соли неорганических кислот, такие как хлоргидраты, бромгидраты, фосфаты, сульфаты, или органических кислот, такие как ацетаты, цитраты, малеаты, фумараты и метансульфонаты.

Примерами производных согласно изобретению являются:

11-/4-метилпиперазин-1-ил/-5Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,5-дiazепин,

6-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин,

фумарат 8-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепина,

малеат 5-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазефина,

фумарат 8-хлор-5-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазефина,

фумарат 5-/4-метилпиперазин-1-ил/-8-метилпиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазефина,

фумарат 6-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазефина,

фумарат 8-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазефина,

6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

8-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

6-/4-метилпиперазин-1-ил/-8-метил-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

9-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

8-фтор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

5-формил-11-/4-метилпиперазин-1-ил/-5Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,5-дiazепин,

11-формил-5-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-дiazепин,

11-трифторметилкарбонил-5-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-дiazепин,

11-формил-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

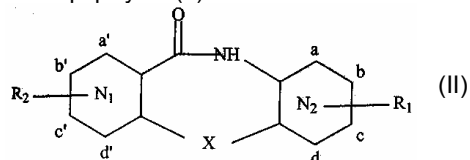
10-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/4,3-в/бензо-1,4-дiazепин,

5-/4-метилпиперазин-1-ил/дibenзо(в,ф)-1,4-селеназебин,

6-/4-метилпиперазин-1-ил/дипиридо/2,3-в:3',2'-f/1,4-тиазебин,

6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11-метил-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazебин.

Новые соединения согласно изобретению могут быть получены в соответствии с общим способом, являющимся объектом настоящего изобретения, из известного или легко синтезируемого азепинона формулы (II).



в которой X, R₁ и R₂ имеют указанные ранее значения, а N₁ и N₂ каждый является бензольным или пиридиновым ядром.

В этом отношении ниже приведены некоторые азепиноны, уже описанные в литературе:

5,11-дигидро-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-он,
 6,11-дигидро-5Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-5-он,
 5,10-дигидро-11Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,4-дiazепин-11-он,
 5,11-дигидро-11-метил-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-он,
 5Н, 6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин-5-он,
 5Н, 6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазепин-6-он,
 5, 11-дигидро-8-метил-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-он,
 9-хлор-5, 11-дигидро-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-он,
 10Н, 11Н-дibenзо/в, f/1,4-селеназепин-11-он.
 Последний азепинон, а именно 10Н, 11Н-dibenзо/в, f/1,4-селеназепин-11-он также может быть получен из 2,2'-дibромбензанилида. Для этого в колбу загружают, например, 150 мл диметилформамида, 0,015 моля селена, 0,050 моля натрия. Смесь нагревают до 100°C при перемешивании в течение 4 часов. Когда все растворится, прибавляют 0,025 моля 2,2'-дibромбензанилида и оставляют при перемешивании в течение 20 часов при 100–110°C.

Раствор выливают в смесь соляной кислоты и льда. Отфильтровывают осадок. Полученный продукт обрабатывают кипящим спиртом и фильтруют. Производное перекристаллизовывают из смеси диметилформамида и воды. Точка плавления 275°C.

Ниже приводятся синтезы некоторых оригинальных азепинов, еще не описанных в литературе.

Приготовление 1.

8-хлор-5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин-5-он/формула II: $X = O$, $R_1 = Cl$ в положении b, $R_2 = H$, $N_1 =$ пиридин с N в положении d', $N_2 =$ бензол/.

Раствор 0,1 моля хлоргидрида 2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты выливают понемногу в раствор 0,2 моля 2-амино-4-хлорфенола в 150 мл тетрагидрофурана. Оставляют при перемешивании и кипячении с обратным холодильником 1 час. Разбавляют 1 л воды. Собирают образовавшийся осадок, промывают и сушат. Сырой продукт используют как таковой для дальнейшей работы. Оксазепин получают обработкой амида теоретическим количеством этилата натрия в абсолютном спирте. При выпаривании растворителя выделяется натриевая соль. При кипячении последней с обратным холодильником в течение 3–4 часов в диметилформамиде получают желаемую циклизацию. Концентрируют смесь отгонкой ДМФ в вакууме и оставляют кристаллизоваться при 0°C. Выделенный продукт промывают холодным метанолом и кристаллизуют из смеси ДМФ/метанол. Точка плавления 300°C.

Приготовление 2.

5Н,6Н-8-метилпиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин-5-он/формула II: $X=O$, $R_1 = CH_3$ в положении b, $R_2 = H$, $N_1 =$ пиридин с N в положении d', $N_2 =$ бензол/.

Это вещество получают по методике приготовления 1, но используя в качестве исходных веществ 2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту и 2-амино-4-метилфенол. Точка плавления 203°C.

Приготовление 3.

8-хлор-5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазепин-6-он/формула II: $X = O$, $R_1 = H$, $R_2 = Cl$ в положении b', $N_1 =$ бензол, $N_2 =$ пиридин с N в положении d/.

Готовят сложный фенольный эфир 5-хлорсалициловой кислоты, нагревая при кипячении с обратным холодильником 0,1 моля фенола и 0,1 моля 5-хлорсалициловой кислоты в присутствии избытка $OPCl_3$ в течение 2 часов. Реактив отгоняют в вакууме. Полученную пастообразную массу постепенно обрабатывают водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Точка плавления 89°C.

Нагревая в расплаве до прекращения реакции 0,05 моля полученного выше сложного эфира с 0,1 моля 3-амино-2-хлорпиридина, получают целевое соединение. Массу поглощают 30 мл этанола и тщательно растирают до получения фильтрующего осадка. После отделения продукт промывают этанолом и перекристаллизовывают из диоксана или из смеси ДМФ/метанол. Точка плавления 280°C.

Приготовление 4.

5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин-6-он/формула II: $X = S$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 =$ бензол, $N_2 =$ пиридин с N в положении d/.

Способ 1:

а) получение 2-/фенилтио/пиридин-3-карбоновой кислоты.

Диспергируют 0,2 моля тиофенола и 0,2 моля гидроксида натрия (50%-ного) в 50 мл пропиленгликоля. К этой смеси прибавляют 0,1 моля 2-хлорпиридинкарбоновой кислоты и нагревают до кипения. По окончании реакции выпаривают растворитель. Остаток поглощают водой и устанавливают pH 7. Экстрагируют избыток тиофенола хлорформом. Водную фазу очищают активированным углем и подкисляют. Продукт осаждается в виде белого порошка. Точка плавления 164°C.

в) полученное выше соединение превращают в азид при взаимодействии полученного выше хлоргидрида кислоты. Хлорангидрид кислоты выливают в избыток охлажденного раствора азидата натрия. По окончании прибавления продолжают перемешивание в течение 1/4 часа и разбавляют водой. Продукт выделяют и используют после сушки как таковой в последующей реакции. Циклизацию соединения проводят по следующей методике. Прибавляют понемногу 1 г сырого азидата к раствору $AlCl_3$ в орто-дихлорбензоле при 120°C и при перемешивании. Выдерживают температуру в течение 0,5 часа. Затем смесь поглощают хлороформом и экстрагируют 0,1 Н соляной кислотой. Кислую фазу повторно экстрагируют несколько раз хлороформом. Объединяют хлороформные фазы, сушат и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают ацетоном и оставляют на 2 часа на холоду. Осадок собирают фильтрованием. Точка плавления 206–208°C.

Способ 2:

Нагревают в расплаве 0,01 моля 3-амино-2-хлорпиридина до прекращения реакции с 0,01 моля 2-тиосалициловой кислоты. После охлаждения осадок поглощают 30 мл этанола. Кипятят несколько минут, потом дают остыть. Отфильтровывают осадок, промывают этанолом и сушат. Точка плавления 205–208°C.

Приготовление 5.

5Н,6Н-пиридо/4,3-в/бензол-1,4-тиазепин-6-он/формула II: X = S, R₁ = R₂ = H, N₁ = бензол, N₂ = пиридин с N в положении b/.

Нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение нескольких часов 0,1 моля тиаосалициловой кислоты и 0,01 моля 3-амино-4-хлорпиридина в присутствии орто-дихлорбензола. По окончании реакции удаляют растворитель. Остаток поглощают небольшим количеством воды и устанавливают pH 5–6. Соединение экстрагируют хлороформом. Выпаривают хлороформные экстракты. Остаток поглощают бикарбонатной водой и перемешивают 0,5 часа. Отфильтровывают суспензию соединения и промывают водой. Точка плавления 244°C.

Приготовление 6.

8-хлор-5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин-6-он/ формула II: X = S, R₁ = H, R₂ = Cl в положении b', N₁ = бензол, N₂ = пиридин с азотом в положении d/.

Соединение получают по методике, описанной в Приготовлении 4, способ 1. Точка плавления 314°C.

Приготовление 7.

5Н,6Н-дигидро/2,3-в:3',2'-/1,4-тиазепин-5-он/формула II: X = S, R₁ = R₂ = H, N₁=N₂ = пиридин с N в положении d и d'/.

Получают хлорангидрид кислоты из 1,575 г 2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты при взаимодействии с тионилхлоридом. После выпаривания избытка реагента остаток обрабатывают 200 мл диоксана и понемногу выливают в раствор 3,12 г 3-амино-2-меркаптопиридина в 50 мл диоксана при хорошем перемешивании. Продолжают перемешивание 1/4 часа, потом разбавляют в 5 раз водой. Все переходит в раствор и среда является слабокислой, в некоторых случаях удаляют осадок. Устанавливают pH 7 бикарбонатом и дают кристаллизоваться. Полученный продукт сушат в сушильном шкафу и перекристаллизовывают из толуола при необходимости. Точка плавления 183°C.

Прибавляют 0,01 ммоль амидного производного в суспензии 0,012 моля трет-бутилата натрия в 50 мл ДМФ. Кипятят с обратным холодильником в течение 10–20 часов, выпаривают ДМФ в вакууме и поглощают остаток 50 мл воды. Отфильтровывают осадок, промывают водой и сушат. После сушки его обрабатывают эфиром и тщательно растирают. После фильтрации и сушки продукт при необходимости может быть перекристаллизован из ДМФ. Точка плавления 305°C.

Приготовление 8.

8-хлор-5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин-6-он/формула II: X = NH, R₁ = Cl в положении b, R₂ = H, N₁ = бензол, N₂ = пиридин с N в положении d/.

1) Обрабатывают 0,01 моля 5-хлор-2-нитробензойной кислоты 20 мл SOCl₂ и несколькими каплями ДМФ при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Отгоняют избыток SOCl₂, остаток поглощают 20 мл диоксана. Этот раствор понемногу прибавляют к раствору 0,015 моля 3-амино-2-хлорпиридина в 20 мл диоксана. После часа перемешивания смесь разбавляют пятикратным объемом воды. Отфильтровывают осадок, промывают холодной водой. При необходимости продукт перекристаллизовывают из изопропанола. Точка плавления 190°C.

2) Растворяют 0,01 моля нитропроизводного в 25 мл концентрированной HCl. К этому раствору прибавляют понемногу 11 г SnCl₂ · 2H₂O растворенного в 20 мл концентрированной HCl. Затем раствор выдерживают в течение часа на водяной бане. После охлаждения осадок отфильтровывают, поглощают 10%-ным NaOH и экстрагируют хлороформом. Хлороформную фазу сушат и концентрируют до малого объема в присутствии петролейного эфира 100–140. Кристаллический продукт фильтруют и промывают петролейным эфиром 40–60. Точка плавления 173°C.

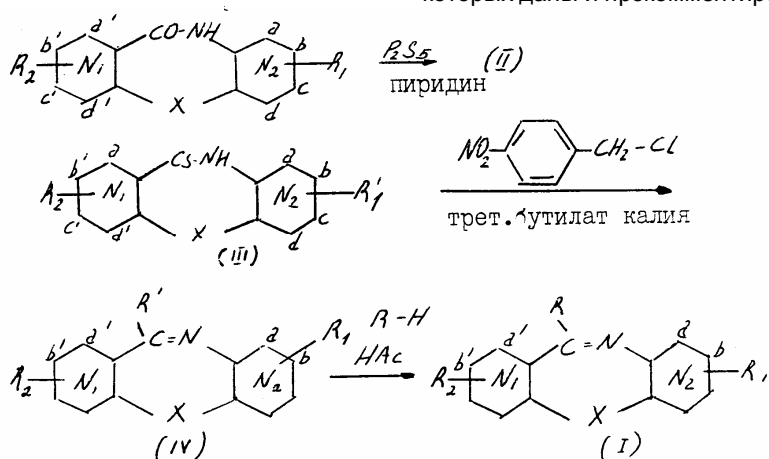
3) Растворяют 0,01 моля аминокислотного производного, полученного в 2), в 18 мл монометилового эфира диэтиленгликоля. Прибавляют 0,2 мл 5%-ной HCl. Смесь нагревают до 130°C при перемешивании. После 2–3 часов нагревания получают суспензию. По окончании реакции смесь охлаждают и фильтруют. Выделенный продукт промывают холодным метанолом и перекристаллизовывают из диоксана при необходимости. Точка плавления 296°C.

Приготовление 9.

5,1-дигидро-8-фтор-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дизазепин-6-он/формула II: X = NH, R₁ = F в положении d', R₂ = H, N₁ = бензол, N₂ = пиридин с N в положении d/.

Это соединение получают по способу Приготовления 8, но исходя из 5-фтор-2-нитробензойной кислоты и 3-амино-2-хлорпиридина. Точка плавления 270°C.

Общий способ получения метилпиперазин-зепиновых формулы (I) изобретения из азепиновых формулы (II) может быть осуществлен в соответствии с тремя вариантами реализации, схемы которых даны и прокомментированы ниже.

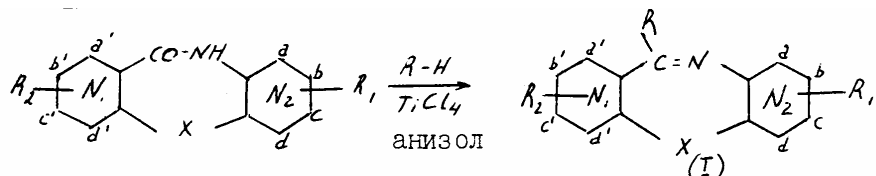


R' = пара-нитробензил R = N-метилпиперазинил.

Из азепинона (II) синтезируют соответствующий тион (III) при действии P₂S₅ в пиридине. Выделяют сырой продукт, используют его как таковой и прибавляют трет-бутилат калия и паранитробен-

зилхлорид для получения тиозфира (IV). Соединение формулы (I) получают при взаимодействии тиозфира в присутствии N-метилпиперазина и ледяной уксусной кислоты. (Смотри в этом отношении Ханзиккер с сотр., *Helv. Chim. Acta*, 50, 1588, 1967).

Схема В:

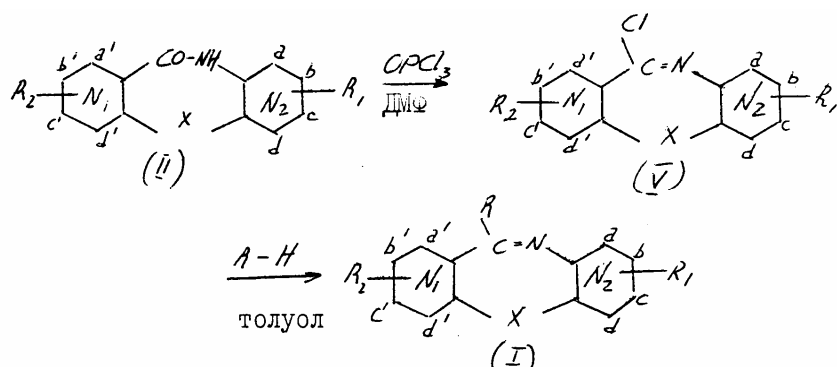


R=N-метилпиперазинил

Смешивают азепинон (II) с N-метилпиперазином в присутствии раствора TiCl₄ в анизоле. Эта смесь позволяет получить при перемешивании и

нагревании соединение (I) изобретения (Смотри в этом отношении Чакрабарти Дж. К. с сотр., *J. Med. Chem.*, 878, 1980 и Пресс Дж. с сотр., *J. Med. Chem.* 22, 725, 1979).

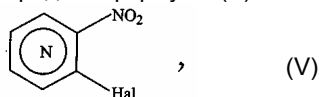
Схема С:



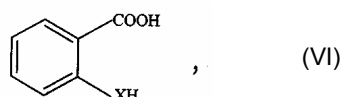
R = N-метилпиперазинил.

Азепинон (II) обрабатывают POCl₃ и ДМФ, чтобы получить соответствующий иминохлорид (V), который без выделения вводят в реакцию и последующую конденсацию с N-метилпиперазином в толуоле, чтобы получить соединение (I) /Смотри в этом отношении Ханзиккер с сотр., *Helv. Chim. Acta*, 49/5/, 1938, 1966/.

Можно также синтезировать соединения изобретения без использования азепинона (II) как исходного или промежуточного продукта, как будет показано далее в рамках синтеза метилпиперазиназемина Примера 21, из продукта реакции орто-галоиднитропиридина формулы (V).



в которой Hal является атомом галоида, таким как Cl, F, I или Br, и бензолкарбоновой кислоты формулы (VI):



в которой X имеет указанные ранее значения.

Соли метилпиперазиназеминов формулы I могут быть получены по хорошо известным на практике способам. Обычно эти соли могут быть получены при взаимодействии эквимолекулярного количества метилпиперазиназемина с кислотой в

адекватном растворителе, как, например, в спирте, потом, при необходимости, для осаждения соли добавляют другой растворитель, смешивающийся с первым и в котором соль нерастворима, например, простой эфир, или нейтрализуют эфирный раствор кислоты или основания основанием или кислотой. Использование кислоты являются или органическими кислотами или неорганическими кислотами. В качестве неорганических кислот используют предпочтительно соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, хлорную кислоту и т.п. Органические кислоты являются или карбоновыми кислотами или сульфоновыми кислотами, например, уксусной, лимонной, малеиновой, фумаровой, пропионовой, гликолевой, молочной, аскорбиновой, янтарной, винной, фенилуксусной, бензойной, п-аминобензойной, антралиновой, п-оксибензойной, салициловой, метансульфоновой, этансульфоновой, глюкуроновой и т.п.

Ниже приводятся детальные примеры получения некоторых производных метилпиперазиназеминов согласно изобретению.

Пример 1.

11-/4-метилпиперазин-1-ил/-5Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,5-дiazепин / формула I: X = NH, R₁ = R₂ = =H, N₁ = пиридин с N положением b', N₂ = бензол/.

Способ А:

1) Обрабатывают 0,01 моля 5,10-дигидро-11Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,5-дiazепин-11-она избытком P₂S₅ в пиридине при кипячении с обратным холодильником. После нескольких часов наг-

ревания удаляют избыток реагентов и растворителя. Остаток осторожно обрабатывают льдом. Выделяют образовавшийся осадок и используют как таковой для дальнейшей работы.

2) Прибавляют 5,2 г тиолактама к суспензии трет-бутилата калия в 80 мл диоксана (приготовленной следующим образом: 1,64 г калия растворяют в 40 мл трет-бутанола, после окончания выделения газов удаляют растворитель и остаток поглощают 80 мл диоксана). Смесь час кипятят с обратным холодильником. Затем прибавляют 4,1 г пара-нитробензилхлорида. Кипятят с обратным холодильником 4 часа. Удаляют растворитель. Остаток поглощают хлороформом и промывают щелочью. Хлороформную фазу сушат и выпаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир/ацетон. Точка плавления 127°C.

3) Кипятят с обратным холодильником 4,3 г тиоэфира, полученного в 2), в течение 24 часов в присутствии 10 мл N-метилпиперазина и 0,1 мл ледяной уксусной кислоты. После выпаривания досуха остаток поглощают разбавленной уксусной кислотой. При необходимости фильтруют осадок. Фильтрат обесцвечивают обработкой активированным углем. Осаждают основание добавлением концентрированного гидрата окиси аммония, фильтруют, промывают водой и сушат. Продукт может быть перекристаллизован из смеси ди-хлорметан/гексан. Точка плавления 216°C.

Способ В:

Перемешивают 0,01 моля 5,10-дигидро-11Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,5-дiazепин-11-она в 10 мл N-метилпиперазина. При перемешивании осторожно добавляют к суспензии diaзепинона раствор 1,2 мл $TiCl_4$ в 5 мл анизола. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании при 120°C в течение 2–3 часов. Смесь охлаждают и поглощают ледяной водой. pH раствора должно быть щелочным. Тогда продукт экстрагируют ди-хлорметаном. После выпаривания растворителя очищают остаток на колонке с кизельгуром (элюент: ацетон/петролейный эфир 40-60:9/1). После удаления элюента перекристаллизовывают продукт из гексана. Точка плавления 216°C.

Пример 2.

6-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин/ формула I: $X = S$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в положении d/}$.

Обрабатывают 3 г 5Н, 6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин-6-она избытком оксихлорида фосфора и 5 каплями N,N-диметиланилина при кипячении с обратным холодильником в течение 20 часов. Раствор обрабатывают безводным толуолом и выпаривают досуха. Остаток поглощают 50 мл безводного толуола и прибавляют избыток N-метилпиперазина. Потом эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2–4 часов. Сразу по окончании реакции удаляют растворитель. Окрашенную массу обрабатывают хлороформом и промывают два раза водой. Хлороформную фазу обесцвечивают углем и сушат. После концентрирования до малого объема смесь пропускают через колонку с оксидом кремния (Woelm act III). Элюируют ацетоном. Сразу после отделения различные фазы, содержащие целевой продукт, выпаривают досуха. Остаток перекристаллизовы-

вают из петролейного эфира 100–140. Точка плавления 134°C.

Пример 3.

Фумарат 8-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,4-тиазепин/ формула I: $X = S$, $R_1 = =H$, $R_2 = Cl$ в b', $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в положении d/}$.

Исходя из 5Н, 6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазепин-6-она получают метилпиперазиназепиновое основание, указанное в названии, согласно способу примера 2. После выпаривания хлороформных фракций растворяют остаток в минимальном количестве кипящего спирта. Прибавляют эквимолекулярное количество фумаровой кислоты, предварительно растворенной в горячем спирте. Раствор охлаждают. Если продукт не кристаллизуется при стоянии, прибавляют эфир для кристаллизации. После отстоя получают белый порошок, который отделяют и промывают эфиром. Точка плавления 198°C.

Пример 4.

Малеат 5-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин/формула I: $X = O$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{пиридин с N в положении d'}$, $N_2 = \text{бензол}$.

Продукт получают из 5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин-5-она и по методике примера 2. Хлороформные фракции затем выпаривают досуха. Остаток поглощают метилэтилкетонем. Прибавляют эквимолекулярное количество малеиновой кислоты, растворенной в метилэтилкетоне, потом безводный простой эфир. Продукт кристаллизуется. Его выделяют и промывают эфиром. Точка плавления 206°C.

Пример 5.

Фумарат 8-хлор-5-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин/ формула I: $X = O$, $R_1 = Cl$ в положении b, $R_2 = H$, $N_1 = \text{пиридин с N в положении d'}$, $N_2 = \text{бензол}$.

Из оксазепина, описанного в Приготовлении 1, и используя методику примера 2, выделяют соединение в виде фумарата также, как и в примере 3. Точка плавления 260°C.

Пример 6.

Фумарат 5-/4-метилпиперазин-1-ил/-8-метилпиридо/2,3-в/бензо-1,5-оксазепин/ формула I: $X = O$, $R_1 = CH_3$ в b, $R_2 = H$, $N_1 = \text{пиридин с N в положении d'}$, $N_2 = \text{бензол}$.

Из оксазепина, описанного в Приготовлении 2, и используя методику примера 2, выделяют соединение в виде фумарата, также, как в примере 3. Точка плавления 235°C.

Пример 7.

Фумарат 6-/4-метилпиперазин-1-ил/-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазепин/ формула I: $X = O$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = =\text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в положении d/}$.

Исходя из 5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазепин-6-она и используя методику примера 2, выделяют соединение в виде фумарата. Точка плавления 183°C.

Пример 8.

Фумарат 8-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазефина/ формула I: $X = O$, $R_1 = H$, $R_2 = Cl$ в положении b', $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в положении d/}$.

Исходя из 8-хлор-5Н,6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-оксазепин-6-она Приготовления 3, получают

соединение по способу примера 2. Соединение выделяют в виде фумарата также, как в примере 3. Точка плавления 250°C.

Пример 9.

6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = NH$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в положении d/}$.

Исходя из 5,11-дигидро-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-она, проводят конденсацию согласно способу В примера 1. Точка плавления 141°C.

Пример 10.

8-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = NH$, $R_1 = Cl$ в b', $R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в d/}$.

Исходя из тiazепинона Приготовления 8, получают целевой продукт, согласно условиям работы, описанным в примере 1, способ В. Точка плавления 180°C.

Пример 11.

6-/4-метилпиперазин-1-ил/-8-метил-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = NH$, $R_1 = CH_3$ в b', $R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в d/}$.

Исходя из 5,11-дигидро-8-метил-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-она, получают соединение, указанное в заглавии, согласно методике примера 1, способ В. Точка плавления 157°C.

Пример 12.

9-хлор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = NH$, $R_1 = Cl$ в c', $R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в d/}$.

Исходя из 9-хлор-5,11-дигидро-6Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин-6-она, получают продукт, указанный в названии, по методике примера 1, способ В. Точка плавления 186°C.

Пример 13.

8-фтор-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = NH$, $R_1 = F$ в b', $R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в d/}$.

Исходя из дiazепинона Приготовления 9, получают соединение, указанное в заглавии, по методике примера 1, способ В. Точка плавления 188°C.

Пример 14.

5-формил-11-/4-метилпиперазин-1-ил/-5Н-пиридо/4,3-в/бензо-1,5-дiazепин/ формула I: $X = N - C \begin{smallmatrix} O \\ // \\ H \end{smallmatrix}$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{пиридин с N в b'}$, $N_2 = \text{бензол/}$.

Исходя из соединения примера 1. Охлаждают 15 мл уксусного ангидрида и прибавляют туда понемногу при перемешивании 7 мл 99%-ной муравьиной кислоты. Смесь нагревают в течение 15 минут при 50°C, потом охлаждают на ледяной бане. Прибавляют 0,02 моля соединения примера 1, оставляют при перемешивании на ночь.

Смесь обрабатывают льдом, подщелачивают и экстрагируют дихлорметаном. Сушат и концентрируют в вакууме, перекристаллизовывают из гексана. Точка плавления 196°C.

Пример 15.

11-формил-5-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-дiazепин/ формула I: $X =$

$= N - C \begin{smallmatrix} O \\ // \\ H \end{smallmatrix}$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{пиридин с N в d'}$, $N_2 = \text{бензол/}$.

Исходя из соединения, описанного в статье Чакрабартти с сотр. J. Med. Chem., 32, №10, 2375–2381, 1981, и проводят формилирование по методике примера 14. Точка плавления 194°C.

Пример 16.

11-трифторметилкарбонил-5-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,5-дiazепин/ формула I: $X =$ $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{пиридин с N в d'}$, $N_2 = \text{бензол/}$.

Исходя из соединения, описанного в статье, указанной в примере 15. Перемешивают 0,02 моля соединения с 15 мл ангидрида трифторуксусной кислоты и несколькими каплями N,N-диметиланилина при хорошем охлаждении, потом кипятят с обратным холодильником в течение 5 минут и оставляют при перемешивании на ночь. Выливают на лед, подщелачивают, экстрагируют хлороформом. Очищают на колонке с оксидом кремния и концентрируют. Перекристаллизовывают из гексана. Точка плавления 183°C.

Пример 17.

11-формил-6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11Н-пиридо/2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X =$ $= N - C \begin{smallmatrix} O \\ // \\ H \end{smallmatrix}$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в d/}$.

Исходя из соединения примера 9 и проводят формилирование по методике примера 14. Точка плавления 202°C.

Пример 18.

10-/4-метилпиперазин-1-ил/пиридо/4,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = S$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в b/}$.

Исходя из тiazепинона Приготовления 5, получают соединение, указанное в названии, используя способ примера 2. Точка плавления 143–144°C.

Пример 19.

5-/4-метилпиперазин-1-ил/дibenзо/в,f/1,4-селеназепин/ формула I: $X = Se$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = N_2 = \text{бензол/}$.

Исходя из 10Н, 11Н-дibenзо/в,f/1,4-селеназепин-11-она и получают соединение, указанное в заглавии, используя способ примера 2. Точка плавления 107°C.

Пример 20. 6-/4-метилпиперазин-1-ил/дипиридо/2,3-в:3', 2'-f/1,4-дiazепин/ формула I: $X = S$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = N_2 = \text{пиридин с N в d в d'}$.

Продукт получают из соединения Приготовления 7, используя способ примера 2. Точка плавления 170°C.

Пример 21.

6-/4-метилпиперазин-1-ил/-11-метил-11Н-пиридо/ 2,3-в/бензо-1,4-дiazепин/ формула I: $X = N - CH_3$, $R_1 = R_2 = H$, $N_1 = \text{бензол}$, $N_2 = \text{пиридин с N в положении d/}$.

Кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов 0,02 моля 2-хлор-3-нитропиридина, 0,01 моля N-метилантраиловой кислоты, 5 г безводного K_2CO_3 и 50 мл сухого изопропанола. Пос-

ле выпаривания растворителя остаток поглощают водой и доводят до кипения в присутствии активированного угля. После охлаждения раствор подкисляют до pH 3. Продукт осаждается в виде желтого порошка, его отфильтровывают, промывают водой и сушат. Точка плавления 174°C.

Суспендируют в безводном эфире 0,005 моля полученной кислоты. Соединение этерифицируют диазометаном, который получают из 4 г нитрозо-метилмочевины при разложении его едким натром в присутствии эфира. Эфирный раствор диазометана понемногу приливают к эфирному раствору нитроокислоты. Сразу по окончании реакции выпаривают растворитель. Остаток поглощают раствором NaHCO_3 и экстрагируют два раза CHCl_3 . Хлороформный раствор сушат и концентрируют в присутствии петролейного эфира 100–140. Затем отфильтровывают кристаллический продукт и промывают петролевым эфиром 40–60. Точка плавления 71°C.

Каталитически восстанавливают 0,01 моля производного нитроэфира (растворенного в 150 мл этанола) на 1 г 10%-ного палладия на угле /Pd/C/ в гидрогенизаторе низкого давления. Через 2 часа реакция заканчивается и растворитель выпаривают. Остаток (аминоэфир) поглощают 50 мл анизол и переносят в колбу. Прибавляют 20 мл N-метилпиперазина. Смесь нагревают при перемешивании до 120°C. Осторожно приливают к смеси раствор 5 мл TiCl_4 в 10 мл анизол. Реак-

ционную смесь 12 часов кипятят с обратным холодильником. Затем смесь охлаждают и обрабатывают 10 мл изопропанола, 10 мл концентрированного гидрата окиси аммония и 2 г оксида кремния. Смесь фильтруют и собранный осадок промывают тщательно хлороформом. Фильтрат промывают один раз водой, потом экстрагируют 2н. HCl. Этот раствор обесцвечивают активированным углем и подщелачивают гидратом окиси аммония. Образовавшийся осадок экстрагируют хлороформом. Хлороформные фракции объединяют и концентрируют до малого объема. Полученный остаток очищают на колонке с кизельгуром, элюируя смесью 9/1 ацетона и петролейного эфира 40–60. Сразу после выделения перекристаллизовывают продукт из смеси дихлорметана и гексана. Точка плавления 146°C.

Соединения изобретения были изучены в соответствующих фармакологических тестах, чтобы показать активность на уровне центральной или периферической нервной системы. Были получены следующие результаты на веществах примеров 1, 10, 11, 17, 18 и 19. Они подтверждают антидепрессивную, антипсихотическую, анксиолитическую, нейролептическую или седативную активность соединений изобретения.

Ин витро: Тесты сродства к допаминэргическим рецепторам D₂ и мускаринэргическим рецепторам.

Код	Ингибирование, % (связывание ^3H -спирерона)	Ингибирование, % (связывание ^3H Q, B)
Клозапин	57,3	80,35
Клотиапин	94,6	38,05
Галоперидол	100	0
Пример 1	56,2	4,48
Пример 10	31,5	62,08
Пример 11	24,8	67,3
Пример 17	22,8	43,38
Пример 18	50,2	57,61
Пример 19	26,7	78,31

Допаминэргетические рецепторы D₂:

Характеристика опытами по замещению (^3H -спирерона).

Приготовление мембран:

Изымают мозг у самцов крыс Вистар (200–250 г). Полосатое тело быстро иссекают и гомогенизируют в 20 мл ледяного буфера (50 нМ Трис/HCl, pH = 7,4, 25°C), используя тефлоновый гомогенизатор. Гомогенат центрифугируют при 4°C и 10000g в течение 10 минут, донную часть два раза промывают ледяным буфером и повторно центрифугируют. Конечную донную часть суспендируют в ледяном буфере (50 нМ/HCl, pH = 7,4), содержащем 5 нМ MgSO_4 , 0,5 нМ EDTA. После повторной гомогенизации суспензию устанавливают на 1 мг белка/мл. Определяют количество белка по методу Лоури с сотр. /J. Biol. Chem. 193, 265–275 (1951), используя в качестве стандарта бычий сывороточный альбумин.

Опыт по связыванию.

Используют метод, разработанный Текоттом с сотр. (Biol. Psychiatry 21, 1114–1122 (1986). Оценивают связывание ^3H -спирерона по следующей смеси: 200 мкл мембранного препарата (0,1–

0,2 мг белка), 100 мкл (10^{-6} М) испытуемого вещества и 600 мкл буфера для конечного объема 1 мл. Контрольные трубки, взятые для контроля неспецифического связывания, содержат также 1 мкМ (+)-бутахламола. Содержимое (в трех повторях) затем инкубируют с 0,5 нМ ^3H -спирерона при 25°C в течение 60 минут. Манипуляцию прекращают, быстро фильтруя в вакууме суспензию через фильтр из стекловолокна CF/C. Фильтр три раза промывают 5 мл ледяного буфера. Измеряют радиоактивность на спектрометре с жидкой сцинтилляцией /ZKB Rack Beta 1219/. Результаты приведены как разница в процентах между контролем ($1\mu\text{M}$)(+)-бутахламола) и испытуемым веществом.

Характеристика мускариновых рецепторов:

Связи рецепторов:

Способ основан на методике, описанной Ямамура и Снайдером (Proc. Natl. Sci. USA, 71, 1725 (1974). После быстрого изъятия мозг крысы CFY (130–180 г) рассекают для удаления мозжечка. Другие ткани гомогенизируют с "Поттером" в растворе 0,32 М сахарозы, 50 мМ буфера Трис/HCl, pH 7,5. Концентрацию белка опреде-

ляют по методике Петерсона (Anal. Biochem, 83, 346 (1977)).

Опыт по связыванию проводили три раза при 25°C. Среда инкубации (1 мл) состоит из 60 мМ NaCl, буфера Трис/HCl pH 7,5 и 1,5 нМ $^3\text{H}/\text{QNB}/\text{Нью Инглэнд Ньюклеар}$, опред. активность: 1,18 ТВг/моль). Реакционную смесь выдерживают с гомогенатом в течение 60 минут, гомогенат содержит 250–400 мкг белка. Неспецифическое связывание осуществляется 10^{-5} М атропина. Прекращение манипуляции осуществляют быстрой фильтрацией через стеклянный фильтр Ватмана CF/C. Свободный лиганд также удаляют. Каждый образец промывают 2х10 мл холодного буфера. Фильтры сушат, переводят в толуольный раствор для сцинтилляции и помещают в счетчик с компьютером Паккард Трикарб жидкий сцинтиляционный счетчик/ на день. Связь с рецептором прямо пропорциональна концентрации белка до 700 мкг белка/мл.

Ин виво: Тест на антагонизм к апоморфину.

При 20 мг/кг большинство соединений снижает подвижность у животных и обладает седативным действием. В большинстве случаев соединения обладают активностью, интенсивность которой находится между активностью клозапина (20 мг/кг) (+) и активностью галоперидола (0,63 мг/кг) (+++++). Следующие результаты приводятся в качестве примера.

Пример 1	++
Пример 5	+
Пример 7	+
Пример 8	+++
Пример 10	+++
Пример 11	+++
Пример 12	+
Пример 13	+
Пример 19	++

Тест на каталепсию.

См., например, Грей У.Д., Остерберг А.Ч., Раух Ч.Е., Arch. Int. Pharmacod у n. 134, 198, 1981, и Костолл В., Оллей Дж. Neuropharmacology 10, 297, 1971.

Этот тест показывает уровень экстрапиримидальных эффектов, которые имеются у многих нейролептиков (побочный нежелательный эффект). Соединения изобретения провоцируют очень низкую каталепсию и, следовательно, кажутся лишенными этого побочного нежелательного действия. Однако некоторые продукты обладают слабой каталепсией:

Примеры 1 и 3: каталепсия при дозах выше 40 мг/кг.

Пример 4: слабый каталептический эффект, начиная с 20 мг/кг.

Клозапин; незначительный каталептический эффект, начиная с 20 мг/кг.

Объектом настоящего изобретения являются также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного составляющего одно или несколько соединений формулы (I), одних или с другими активными веществами подобного или другого действия, в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Эти фармацевтические композиции могут быть твердыми, например, таблетки с покрытием и без него, покрытие может быть в один или несколько слоев, облатки, капсулы, диспергируемые или растворимые порошки, суппозитории, или жидкими, например, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, препараты для парентерального введения, например, в виде аэрозоля.

Твердые композиции для орального применения могут быть приготовлены при смешивании одного или нескольких веществ согласно изобретению, например, с молочным сахаром, сахарным порошком, крахмалом, тальком, с продуктами, предназначенными для замедления или пролонгирования эффекта, например, ацетоталатом целлюлозы, стеаратами глицина, ионообменными смолами.

Суппозитории могут быть приготовлены при введении одного или нескольких веществ согласно изобретению в масло какао, например, или в любое другое подходящее вещество, например, моно-, ди- и триглицериды насыщенных жирных кислот.

Жидкие композиции могут быть приготовлены, например, при растворении, суспендировании или переводе в эмульсию в момент приготовления или непосредственно перед введением одного или нескольких веществ согласно изобретению и, кроме того, любого другого продукта, присутствие которого является желательным или необходимым, например, консервантов, таких как метил-п-оксибензоаты и пропил-п-оксибензоаты, загустители и эмульгаторы, например, производные целлюлозы и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитан, пищевые и ароматизирующие добавки, например, сахар, сахарин, сорбит, природные или синтетические эссенции, изотонизаторы, например, хлористый натрий, или буферы, например, фосфаты натрия, в дистиллированной воде, в других приемлемых гидроксилсодержащих жидкостях, таких как этанол, глицерин, некоторые гликоли, в смесях этих растворителей или в фармацевтически приемлемых маслах.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

