



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1160935 A

4(51) C 07 D 223/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3435639/23-04

(22) 13.05.82

(31) Р 3119874.0

(32) 19.05.81

(33) ФРГ

(4b) 07.06.85. Бюл. № 21

(72) Манфред Рейффен, Иоахим Геидер, Норберт Гауэль, Фолькгард Аустель, Вольфганг Эберлейн, Клаус Ноль, Гельмут Пипер, Герд Крюгер, Иоганнес Кек (ФРГ), Вальтер Кобингер и Кристиан Диллине (Австрия)

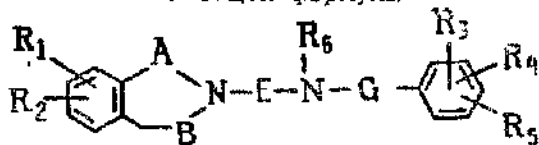
(71) Др. Карл Томэ ГмбХ (ФРГ)

(53) 547.891.2.07(088.8)

(56) Патент СССР № 659081, кл. C 07 C 93/06, 1979.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАЗЕПИНА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ С НЕОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ.

(57) 1. Способ получения производных бензазепина общей формулы



где А - группа $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, -CH=CH- , -NH-CO- или -C=N- , в которой R_7 - алкильная группа с числом атомов углерода 1-3,

В - метиленовая или карбонильная группа,

Е - этиленовая или α -пропиленовая группа;

Г - этиленовая группа,

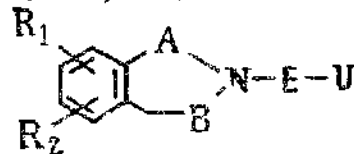
R_1 и R_2 - одинаковые или различные означают гидроксил, алкильные, алкокси- или фенилалкоксигруппы, в ко-

торых алкильная группа может содержать 1-3 атома углерода, или один из этих радикалов может означать также атом водорода, или оба радикала вместе могут образовать алкилендиоксигруппу с 1 или 2 атомами углерода,

R_3 и R_4 - одинаковые или различные, означают водород или галоген, гидроксил, алкильные или алкоксигруппы с числом атомов углерода 1-4, трифторметил, циано или один из этих радикалов может означать также нитрогруппу, или оба радикала вместе могут образовать алкилендиоксигруппу с 1 или 2 атомами углерода,

R_5 - атом водорода, алкокси-, амин-, диалкиламино-, алкоксикарбонил-, амино- или трифторэтиламиногруппа,

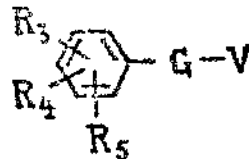
R_6 - водород, алкил с 1-3 атомами углерода, бензил или аллил, и их кислотно-аддитивных солей с неорганическими кислотами, отличающийся тем, что, соединение общей формулы



где А, В, Е, R_1 и R_2 имеют указанные значения;

U - атом галогена, группа -NH- , где R_6 имеет указанное значение,

R_6 или вместе с атомом водорода в положении β радикала Е - атом кислорода, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



(19) SU (11) 1160935 A

где G , R_3 , R_4 и R_5 имеют указанные значения;

V - атом галогена или группа $-NH$, где R_6 имеет указанное значение,

причем V отлично от U ,

с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что реакцию проводят в среде растворителя.

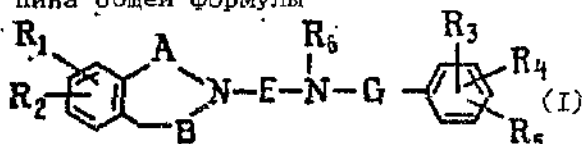
3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии основания.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре в пределах от температуры кипения используемого растворителя до 140°C .

1

2

Изобретение относится к области получения новых производных бензазепина общей формулы



где A - группа $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$, или $C=N-$, в которой R_7 - алкильная группа с числом атомов углерода 1-3;

B - метиленовая или карбонильная группа;

E - этиленовая, и-пропиленовая группа;

G - этиленовая группа;

R_1 и R_2 - одинаковые или различные, означают гидроксил, алкильные, алкокси- или фенилалкоксигруппы, в которых алкильная часть может содержать 1-3 атомов углерода, или один из этих радикалов может означать также атом водорода или оба радикала вместе могут образовать алкилендиоксигруппу с 1 или 2 атомами углерода;

R_3 и R_4 - одинаковые или различные, означают водород или галоген, гидроксил, алкильные или алкокси-группы соответственно с числом атомов углерода 1-4, трифторметил, циано или один из этих радикалов может означать также нитрогруппу или оба радикала вместе означают алкилендиоксигруппу с 1 или 2 атомами углерода;

R_5 - атом водорода, алкокси-, амино-, диалкиламино-, алкоксикарбониламино- или трифторэтиламиногруппа

R_6 - водород, алкил с 1-3 атомами углерода, бензил или аллил, и их кислотноаддитивных солей, в частности их физиологически усваиваемых кислотно-аддитивных солей, с неорганическими кислотами, обладающих фармакологическими свойствами, а именно понижающим кровяное давление действием, в особенности понижающим частоту сердечных сокращений.

Цель изобретения - разработка, на основе известного метода, способа получения новых соединений, обладающих ценными и улучшенными фармакологическими свойствами.

Пример 1. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

А. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

131,5 г (0,6 моль) 7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она суспендируют в 900 мл диметилсульфоксида и размешивая добавляют 80,8 г (0,72 моль) трет-бутилата калия. По истечении 10 мин полученный раствор при охлаждении льдом вкапывают в 77 мл (0,72 моль) 1-бром-3-хлорпропана, в 300 мл диметилсульфоксида. По истечении 1 ч вливают в ледяную воду. Через короткое время маслянистый осадок кристаллизуется. Осадок отсасывают, растворяют в ацетоне, осаждают повторно водой, отсасывают и сушат.

Выход 155,5 г (87,3% от теории), т.пл. $101-103^\circ\text{C}$.

Б. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

5,9 г (0,02 моль) 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 11,7 г (0,06 моль) N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламина нагревают в течение 3 ч до 100°C, охлаждают и растворяют в уксусном эфире/воде. Органическую фазу отделяют, три раза промывают 1%-ной уксусной кислотой и два раза экстрагируют 2 н. соляной кислотой путем встряхивания. Солянокислый экстракт подщелачивают и экстрагируют хлористым метиленом. Растворитель экстракта удаляют в вакууме, остаток растворяют в ацетоне и гидрохлорид осаждают эфирной соляной кислотой.

Выход 6,9 г (70,3% от теории), т.пл. 191-191°C (разл.).

Пример 2. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

А. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепина-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1 путем реакции обмена 7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-она с 1-бром-3-хлорпропаном (выход 50% от теории) или аналогично примеру 4 путем каталитического гидрирования 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана.

Выход 88% от теории, т.пл. 84-85°C.

Б. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламином.

Выход 75,2% от теории, т.пл. 135-137°C (разл.).

Пример 3. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-метоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(4-метоксифенил)-этиламином.

Выход 76,2% от теории, т.пл. 139-142°C.

Пример 4. Гидрохлорид 1-(7,8-метилendioкси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

А. 1-(7,8-Метилendioкси-1,3-дигидро-2H-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 7,8-метилendioкси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-она (т.пл. 195°C (разл.) с 1-бром-3-хлорпропаном.

Выход 72,1% от теории, т.пл. 75-79°C.

Б. Гидрохлорид 1-(7,8-метилendioкси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-метилendioкси-1,3-дигидро-2H-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламином.

Выход 77,2% от теории, т.пл. 185-187°C.

Пример 5. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

22 г (0,075 моль) N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламина с 7,2 г (0,036 моль) 2-(3,4-диметоксифенил)-этилхлорида нагревают в течение 20 ч до 140°C. После растворения реакционного продукта в хлористом метилене раствор промывают один раз 2 н. раствором едкого натра и два раза водой, сушат над сульфатом натрия и сгущают. Остаток очищают путем хроматографии на колонне с силикагелем (размер зерен 0,063-0,2 мм, элюат - хлористый метилен/метанол 10:1). Полученный таким образом продукт растворяют в ацетоне и эфирной соляной кислотой осаждают дигидрохлорид.

Выход 8,0 г (45% от теории), т.пл. 135-136°C (разл.).

Пример 6. Дигидрохлорид 1-(8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

А. 1-(8-Метокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 8-метокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она (т.пл. 189-190°C) с 1-бром-3-хлорпропаном.

Выход 23% от теории, ИК-спектр (хлористый метилен): 1655 см^{-1} (СО).

Б. 1-(8-Метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают путем каталитического гидрирования 1-(8-метокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана.

Выход 67% от теории, ИК-спектр (хлористый метилен): 1645 см^{-1} (СО).

В. Дигидрохлорид 1-(8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2В путем реакции обмена 1-(8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламинном.

Выход 14% от теории, т.пл. 118-121°C.

Пример 7. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3-хлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 5 из N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламина и 2-(4-амино-3-хлорфенил)-этилбромидом. Масло.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3380, 3480 (NH_2); 1645 (СО).

УФ-спектр (этанол), нм: $\lambda_{\text{макс}}$ 238 (0,16); 280-290 (0,05).

Пример 8. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-этил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 5 из N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-этиламина и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этилхлорида. Масло.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3390, 3480 (NH_2); 1650 (СО).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 240 (0,13); 280-290 (0,05).

Пример 9. 1-[7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 5 из N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламина и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этилхлорида. Т.пл. 94-104°C.

Пример 10. 1-[7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 5 из N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламина и 2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-этилхлорида. Т.пл. 108-112°C.

Пример 11. 1-[7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 1В из 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-N-метилэтиламина. Масло.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3390, 3480 (NH_2); 1655 (СО).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 238 (плечо, 0,25); 280 (0,1); 303 (0,12).

Пример 12. 1-[7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-этил-N-[2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2В из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-N-этилэтиламина. Масло.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3380, 3480 (NH_2); 1645 (СО).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 240 (плечо, 0,13); 280-290 (0,04).

Пример 13. 1-[7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетра-

гидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-N-метилэтиламина. Т.пл. 94-104°C.

Пример 14. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-изопропил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-N-изопропилэтиламина. Т.пл. гидрохлорида меньше 90°C (спекание начиная с 70°C).

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3390, 3480 (NH_2); 1650 (CO).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 238 (0,13), 280-290 (0,05).

Пример 15. Гидрохлорид 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[1-метил-2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-1-метил-N-метилэтиламина. Т.пл. 118-128°C (разл.).

Пример 16. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этиламина. Т.пл. 236-241°C.

Пример 17. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3-хлор-5-метилфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3-хлор-5-метилфенил)-N-метилэтиламина. Т.пл. 60°C (спекание, плавление при 73°C).

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3390, 3480 (NH_2); 1650 (CO).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 237 (0,14); 280-290 (0,05).

Пример 18. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-ме-

тил-N-[2-(3,5-дихлор-4-оксифенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(3,5-дихлор-4-оксифенил)-N-метилэтиламина. Т.пл. 225°C.

Пример 19. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3-хлор-5-фтор-4- β,β,β -трифторэтиламинофенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(3-хлор-5-фтор-4- β,β,β -трифторэтиламинофенил)-N-метилэтиламина. $m/e = 545/547$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$; 546,03).

Пример 20. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3-хлор-5-фторфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3-хлор-5-фторфенил)-N-метилэтиламина. $m/e = 463/365$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_3$; 463,99).

Пример 21. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-N-метилэтиламина. Масло.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3410, 3510 (NH_2); 1650 (CO); 1610, 1520 (C=C); 2800 (N-алкил); 2830 (OCH_3).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 241 (0,33), 285 (0,10), 310 (0,08).

Пример 22. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3-циан-5-фторфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и N-метил-[2-(4-амино-3-циан-5-фторфенил)-этил]-амина.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3400, 3490 (NH_2); 2830 (OCH_3), 2220 (CN); 1650 (CO).

Пример 23. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-бензил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(3,4-диметоксифенил)-N-бензилэтиламина.

Выход 51% от теории, т.пл. 102°C (разл.).

Пример 24. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 2-(3,4-метилendioксифенил)-N-метилэтиламина.

Выход 48% от теории, т.пл. 160-162°C.

Пример 25. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-(N-бензилметил-амино)-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и N-метил-бензиламина.

Выход 92% от теории, т.пл. 208-209°C.

Пример 26. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-4-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-бутана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-4-хлорбутана и N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламина.

Выход 85% от теории, т.пл. 162-164°C.

Пример 27. Гидрохлорид 1-(8-пропокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-этана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(8-пропокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлорэтана и N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламина.

Выход 31% от теории, т.пл. 155-157°C.

Пример 28. Изомерная смесь 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4- и 2-нитрофенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и N-метил-2-(4- и 2-нитрофенил)-этиламина.

Выход 70% от теории.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 1655 (CO); 1510 и 1345 (NO_2).

Спектр ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$) δ , ч./млн., 8,10 ($\delta(I=9 \text{ Гц})$, 2Н (аром.), 4-нитросоединение); 7,83 ($\delta(I=7 \text{ Гц})$, 2Н (аром.), (2-нитросоединение).

Пример 29. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-5-метил-1,3-дигидро-2Н-3,4-бенздиазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-5-метил-1,3-дигидро-2Н-3,4-бенздиазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламина.

Выход 24,2% от теории, т.пл. 106°C.

Пример 30. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-окси-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

А. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2,3-эпоксипропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она с эпихлоргидрином.

Выход 94,5 % от теории.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 2830, (CONH_2); 1660 (CO).

Б. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-окси-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]амино}-пропан.

8,25 г (0,03 моль) 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2,3-эпоксипропана растворяют в 100 мл метанола и смешивают с 5,85 г (0,03 моль) N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламина и кипятят в течение 3 ч с обратным

холодильником. Метанол отгоняют в вакууме и остаток очищают на колонне с силикагелем хлористым метиленом +1% этанолом.

Выход 7,8 г (55,2% от теории).

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3600 (ОН), 1650 (СО).

Найдено, %: С 66,16, Н 7,26, Н 5,80.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ (470,6).

Вычислено, %: С 66,36, Н 7,28, Н 5,95.

Пример 31. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-нитрофенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(4-нитрофенил)-этиламинном.

Выход 56,5% от теории. Т.пл. 182°C.

Пример 32. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3-нитро-4-ацетиламинофенил)-этил]-амин]-пропана.

0,3 г (1,18 ммоль) N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламина и 0,34 г (1,3 ммоль) 2-(3-нитро-4-ацетиламинофенил)-этилбромида в 5 мл хлорбензола и 0,1 мл пиридина кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают и выделенный пиридингидробромид отсасывают. Фильтрат упаривают в вакууме и остаток очищают над оксидом алюминия (нейтрально, активность II) хлористым метиленом и 0,5%-ным этанолом в качестве растворителя. Полученное таким образом масло растворяют в ацетоне и эфирной соляной кислотой осаждают дигидрохлорид.

Выход 230 мг (57,7% от теории), т.пл. 170°C.

Пример 33. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-фторфенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(4-фторфенил)-этиламинном.

Выход 68,7% от теории, т.пл. 203°C.

Пример 34. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(2,6-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(2,6-дихлорфенил)-этиламинном.

Выход 70,5% от теории, т.пл. 147°C.

Пример 35. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 2Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-дихлорфенил)-этиламинном.

Выход 57,6% от теории, т.пл. 161°C.

Пример 36. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-этан.

А. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлорэтан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлор-2-бромэтаном.

Выход 20% от теории, т.пл. 114°C.

Б. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-этан.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлорэтана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламинном.

Пример 37. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

А. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 7,8-диметоксифенил)-этиламинном.

пин-2,4-диона (т.пл. 235°C (разл)) с 1-бром-3-хлорпропаном.

Выход 26% от теории, ИК-спектр (KBr): 1660 cm^{-1} (CO).

Б. Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этил-амином.

Выход 35% от теории т.пл. 163-164°C.

Пример 38. 1-(7-Бензилокси-8-окси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан.

А. 1-(7,8-Диокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

8,9 г (0,03 моль) 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана растворяют в 100 мл хлористого метилена и при -60°C смешивают с 2,1 мл трибромида бора. Реакционную температуру медленно повышают до 20°C и при этой температуре перемешивают еще в течение 10 ч. Путем добавки 100 мл воды и перемешивания в течение 1 ч смолистый осадок переводят в кристаллическую форму. Осадок отсасывают и промывают водой и хлористым метиленом. Для очистки кристаллизат смешивают с ацетоном и отсасывают.

Выход 7,3 г (90,2% от теории), т.пл. 177-178°C.

Б. 1-(7,8-Окси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 1-(7,8-бензилокси-8-окси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

19 г (0,07 моль) 1-(7,8-диокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и 10,6 г карбоната калия в 250 мл диметилсульфоксида смешивают с 19,5 г (0,154 моль) бензилхлорида. Смесь в течение двух дней размешивают при комнатной температуре, вливают в ледяную воду и несколько раз экстра-

гируют уксусным эфиром. Органические экстракты три раза промывают водой, сушат над сульфатом магния и сгущают в вакууме. Отделение изомеров осуществляют на колонне с силикагелем хлористым метиленом и 3%-ным ацетоном в качестве растворителя.

Выход 7-оксисоединения 6 г (23,8% от теории), т.пл. 163-165°C.

Выход 8-оксисоединения 4,5 г (17,9% от теории), т.пл. 185-186°C.

В 1-(7-бензилокси-8-окси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7-бензилокси-8-окси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-4-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламинном.

Выход 75,4% от теории, т.пл. 128-129°C.

Пример 39. 1-(7-Окси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7-окси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-2-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этил-амином. Выход 47,2% от теории, т.пл. 157-158°C.

Пример 40. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметилфенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметилфенил)-этиламинном.

Выход 54,3% от теории, т.пл. 170-172°C.

Пример 41. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-трет-бутилфенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(4-трет-бутилфенил)-этиламинном.

Выход 49,4% от теории, т.пл. 146-149°C.

Пример 42. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-бутоксифенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(4-н-бутоксифенил)-этиламино.

Выход 55,3% от теории, т.пл. 67-69°C.

Пример 43. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(2,4,6-триметоксифенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(2,4,6-триметоксифенил)-этиламино.

Выход 57,8% от теории.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} , 1650 (CO), 1520 (аромат. C=C).

Найдено, %: C 61,75, H 7,52, N 5,18, Cl 7,34.

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ HCl (523,2).

Вычислено, %: C 62,00, H 7,51, N 5,35, Cl 6,77.

Пример 44. Гидрохлорид 1-(7,8-диметил-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

А. 1-(7,8-Диметил-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 7,8-диметил-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она (т.пл. 220-224°C) с 1-бром-3-хлорпропаном.

Выход 99% от теории, т.пл. 62-64°C.

В. Гидрохлорид 1-(7,8-диметил-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметил-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламино.

Выход 70,9% от теории, т.пл. 105-107°C.

Пример 45. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-

-3-ил)-2-метил-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропан.

А. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-метил-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она с 1-бром-2-метил-3-хлорпропаном.

Выход 97,5% от теории, т.пл. 45-47°C.

Б. 1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-метил-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-метил-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламино.

Выход 36% от теории, т.пл. 30-32°C.

Пример 46. 1-(6,9-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропан.

А. 1-(6,9-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 6,9-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она (т.пл.: 188-191°C) с 1-бром-3-хлорпропаном.

Выход 27% от теории, т.пл. 97-99°C.

Б. 1-(6,9-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(6,9-диметокси-

-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламино.

Выход 90% от теории.

ИК-спектр (хлористый метилен): 1658 см^{-1} (CO).

Спектр-ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$), δ , ч./млн.: 2,2 (синг. 3Н (NCH_3)); 3,7-3,8 (4с, 12Н (OCH_3)), 6,25 [d (I=9 Гц). 1Н (олефин)].

Пример 47. Гидрохлорид 1-(8,9-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

А. 1-(8,9-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Получают аналогично примеру 1А путем реакции обмена 8,9-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-она (т.пл. 165-168°C) с 1-бром-3-хлорпропаном.

Выход 45% от теории, т.пл. 67-71°C.

Б. Гидрохлорид 1-(8,9-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(8,9-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламинном.

Выход 64% от теории, т.пл. 64-68°C.

Пример 48. Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4,5-триметоксифенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 3Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-метил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-этиламинном.

Выход 44% от теории, т.пл. 131°C (разл.).

Пример 49. Изомерная смесь 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(2- и 4-нитрофенил)-этил]-амино]-пропана.

Получают аналогично примеру 1Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана и N-метил-2-(2- и 4-нитрофенил)-этиламина.

Выход 72% от теории, ИК-спектр (хлористый метилен): 1659 см⁻¹ (СО).

Пример 50. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 2Б из 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропана и двуокиси селена.

Т.пл. 118-130°C. $m/e=493/495$ (C₂₄H₂₈N₂O₄; 494,43).

Пример 51. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3-амино-4-хлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 9 путем реакции обмена N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламина и 2-(3-амино-4-хлорфенил)-этилхлорида. Масло.

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 238 (0,26), 285 (0,13); 304 (0,06).

ИК-спектр (дихлорметан), см⁻¹: 3390 и 3480 (NH₂); 1650 (СО); 2830 (ОСН₃); 2795 (СН₃-N<); 1520 и 1620 (C=C).

Пример 52. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(2-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино]-пропан.

Получают аналогично примеру 1Б путем реакции обмена 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропана с N-[2-(2-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-метиламинном. Масло.

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 240 (0,34); 285 (0,14); 306 (0,10).

ИК-спектр (дихлорметан), см⁻¹: 2810 (N-алкил), 2840 (O=CH₃); 1655 (C=O); 1520 и 1620 (C=C).

Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензазепин-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана. Т.пл. 270-271°C (разл.).

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(4-метоксифенил)-этил]-амино]-пропана. Т.пл. 175-177°C.

Гидрохлорид 1-(7,8-метилendioкси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино]-пропана. Т.пл. 210-212°C.

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенил)-этил]-амино]-пропана. Т.пл. 191-193°C.

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-[2-(3,4-диметоксифе-

нил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 152-154°C.

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-аллил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 153-155°C.

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-N-пропил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 80°C (разл.).

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 196-197°C.

Дигидрохлорид 1-(7-бензилокси-8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 117-120°C.

Пример 53. Гидрохлорид 1-(7-окси-8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Получают аналогично примеру 52 из гидрохлорида 1-(7-бензилокси-8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана путем каталитического дебензилирования. Выход 45,2% от теории.

Найдено, %: С 63,15, Н 7,57, N 5,64.

$C_{25}H_{34}N_2O_5 \cdot HCl$ (479,0)

Вычислено, %: С 62,69, Н 7,36, N 5,85.

Пример 54. 1-(7-Метокси-8-окси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан.

Получают аналогично примеру 52 из 1-(7-метокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана путем каталитического дебензилирования.

Выход 29,4% от теории.

ИК-спектр (хлористый метилен). 1640 cm^{-1} (C=O).

Найдено, %: С 67,50, Н 7,97, N 6,18.

$C_{25}H_{34}N_2O_5$ (442,56)

Вычислено, %: С 67,85, Н 7,72, N 6,38.

Дигидрохлорид 1-(7,8-диметил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Т.пл. 154-157°C.

1-(7,8-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-метил-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан. Т.пл. 30-32°C.

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-метил-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 99-101°C.

1-(6,9-Диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан.

ИК-спектр (хлористый метилен):

1658 cm^{-1} (C=O)

Спектр-ЯМР $CDCl_3/D_2O$, δ , ч./млн.: 2,2 (синг. 3Н (NCH₃)); 3,7-3,8 (4с, 12Н (OCH₃)), 6,25 [д (I=9 Гц), 1Н (олефин)].

Гидрохлорид 1-(6,9-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 73-76°C.

Гидрохлорид 1-(8,9-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 64-68°C.

Гидрохлорид 1-(8,9-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 131-133°C.

Дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4,5-триметоксифенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 131°C (разл.).

Пример 55. 1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-аминофенил)-этил]-амино}-пропан.

4,85 г (0,0107 моль) 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-ацетиламинофенил)-этил]-амино}-пропана в течение 34 ч при 40°C размешивают с 80 мл метанольной соляной кислоты. После сгущения раствора осадок растворяют в хлористом метиле, экстрагируют раствором бикарбоната натрия и промывают водой. Органическую фазу сушат, сгущают в ваку-

уме и получаемое масло сушат в вакууме при 50°C.

Выход 88% от теории.

1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1,3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино}-пропан. Т.пл. 163-166°C.

1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-диметиламино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино}-пропан. 10

ИК-спектр (хлористый метилен): 1650 см^{-1} (CO).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 15 227 (плечо, 0,16); 280 (0,12).

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 20 236-241°C.

1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-этил-N-[2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-этил]-амино}-пропан. 25

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3380, 3480 (NH_2); 1645 (CO).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 240 (плечо, 0,13); 280-290 (0,04).

1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-амино-3-хлор-5-фторфенил)-этил]-амино}-пропан. 30

$m/e = 463/365$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_3$; 463,99).

1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-амино-3-хлор-5-метилфенил)-этил]-амино}-пропан. Т.пл. 60°C (спекание, плавление при 73°C). 35

ИК-спектр (хлористый метилен), 40 3390, 3480 см^{-1} (NH_2); 1650 (CO).

УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 237 (0,14); 280-290 (0,05).

1-(7,8-Диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1,3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан. Т.пл. 116-117°C. 45

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(2-ацетиламинофенил)-этил]-амино}-пропана. 50 Т.пл. 102-105°C (разл).

Гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-ацетиламинофенил)-этил]-амино}-пропана. Т.пл. 88-93°C (разл). 55

1-(7,8-Дигидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан.

ИК-спектр (хлористый метилен), см^{-1} : 3520 (OH); 1640 (CO).

Найдено, %: C 63,44, H 7,77, N 6,13.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (455,5)

Вычислено, %: C 63,28, H 7,74, N 6,15.

Соединения общей формулы (I) и их физиологически усваиваемые кислотно-аддитивные соли с неорганическими или кислотами ценными фармакологическими свойствами, в частности с незначительными побочными действиями, например незначительным антимукаринным действием, продолжительным, понижающим частоту сердечных сокращений, действием, а также действием, снижающим потребность сердца в O_2 .

Так, например, на их биологические свойства исследовали соединения:

А-дигидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана;

Б-гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана;

В-гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана;

Г - 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1,3-бензодиазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропан;

Д - гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана;

Е - 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил]-амино}-пропан;

Ж - гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-этил)-амино}-пропана;

З - гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(4-метоксифенил)-этил]-амино}-пропана;

И - гидрохлорид 1-(7,8-метиленидиокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бенз-

азепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана;

К - гидрохлорид 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-аллил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропана,

Л - гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,3-дигидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенил)-этил]-амино}-пропана,

результаты которых сравнивают с соответствующими свойствами известных соединений

М - гидрохлорид 1-(7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-2-бензазепин-1-он-2-ил)-3-{N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино}-пропана;

Н - гидрохлорид 1-(6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он-2-ил)-3-{N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино}-пропана.

Исследования проводят на следующие действия.

Действие предлагаемых соединений на частоту сердечных сокращений у кошек.

Исследование действия предлагаемых веществ на частоту сердечных сокращений проводят на 7 кошках обоего пола весом от 2,5 до 3,5 кг путем дачи вещества по дозе на животное. Для этого кошек подвергают наркозу нембуталом (30 мг/кг, внутривенно) и хлоралозой-уретаном (40 мг/мл хлоралозы + 200 мг/мл уретана по потребности). Исследуемое вещество вводят в виде водного раствора в скрытую вену или двенадцатиперстную кишку. Частоту сердечных сокращений регистрируют до и после дачи вещества с помощью тахографа Грасса из электрокардиограммы (грудное отведение) на полиграфе Грасса.

В табл.1 сведены результаты, получаемые при исследовании веществ, взятых в дозе 1,0 мг/кг (внутривенно).

Т а б л и ц а 1

Показатели	Вещество							
	А	Б	В	Г	Д	Е	М	Н
Снижение частоты сердечных сокращений, %	-55	-45	-44	-41	-45	-51	-8,2	-32,0
Период полураспада, мин	>120	>120	>90	80	>90	>120	13	<25

Действие предлагаемых соединений на частоту сердечных сокращений в предсердии у морской свинки.

Изолированные спонтанно бьющиеся предсердия морских свинок обоего пола весом 300-400 г исследуют в специальной ванне в растворе Тироде. Питательный раствор снабжают карбогеном (95% O₂+5% CO₂) и держат неизменно при 30°C. Сокращения регистрируют изометрически при помощи тензометра с омическим датчиком на по-

лиграфе Грасса. Исследуемые вещества вводят в спечаваны с органами продолжительностью по 60 мин в различных концентрациях.

На основании максимальных данных составляют кривые действия различных концентраций и из этих данных определяют те концентрации, которые снижают частоту сокращений на 30% (ЕС=60₃₀).

В табл.2 сведены полученные данные исследования.

Т а б л и ц а 2

Вещество	А	В	Г	Д	Е	Ж	З	И	К	Л
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

 $EC=60_{30}$,

мг/мл 0,030 0,097 0,058 0,066 0,014 0,014 0,0079 0,063 0,050 0,014

Острую токсичность исследуемых соединений испытывают на мышах (время наблюдения: 14 дн) после внутривенной дачи. 15

При испытании вещества А токсичность (LD_{50}) составляет 89 мг/кг внутривенно и 1350 мг/кг п.о.

На основании их фармакологических свойств получаемые согласно изобретения соединения пригодны для лечения синусовой тахикардии различных генез и для профилактики и лечения сердечных заболеваний, вызванных местным малокровием.

Составитель И.Бочарова

Редактор Н.Бобкова Техред Л.Кощобняк

Корректор Е.Сирохман

Заказ 3855/58

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Р-ушская наб., д.4/5

Филиал ИПИ "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4