



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41342 (13) C2

(51) 7 C07D281/10, A61K31/55

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) 2,3,4,5-ТЕТРАГІДРО-1,4-БЕНЗОТІАЗЕПІНИ, ЇХ СТЕРЕОІЗОМЕРИ АБО ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ**

(21) 95062705

(22) 06.11.1993

(24) 17.09.2001

(31) 9223441.8, 9223443.4

(32) 09.11.1992, 09.11.1992

(33) GB, GB

(86) PCT/EP93/03123, 06.11.1993

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

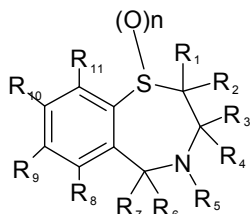
(72) Хоуслі Джон Росіндейл, GB, Джеффері Джеймс Едвард, GB, Ніколь Кеннет Джон, GB, Сарджент Брюс Джеремі, GB

(73) ДЗЕ БУТС КОМПАНІ ПЛС, GB

(56) WO 92/12148, 1992.

EP 0368063, 1990

(57) 1. 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіни общей формулы II:



II

их стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли, где

n=0 или 1,

R₁, R₂, R₆ и R₇ каждый представляет собой H, R₃ и R₄ независимо представляют H или метил или вместе представляют имино, метилимино, фенилимино, гидроксимино или метоксимино группу,R₅ представляет H или метил или, когда R₃ и R₄ независимо представляют H или метил, то R₅ представляет H, метил, формил, ацетил, пропионил, бензоил, метилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил,R₈ представляет H, метил, фтор или хлор, иR₉, R₁₀ и R₁₁ каждый представляет H,

при условии, что:

i) R₁-R₁₁ не все представляют H,ii) когда n=0 и R₁-R₄ и R₆-R₁₁ представляет H, то R₅ не является бензоилом или ацетилом, иiii) когда n=0 или 1, и R₁-R₃ и R₅-R₁₁ каждый представляет водород, то R₄ не является метилом.

2. 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін общей формулы II по пункту 1, выбранный из:

6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-1-оксида,

6-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

4-формил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-1-оксида,

4-ацетил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-1-оксида,

4-этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

6-хлор-3-гидроксимино-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

3-гидроксимино-6-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

3-метилимино-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна, или

6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей.

3. 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін общей формулы II по пункту 1, выбранный из:

6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-1-оксида,

6-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

4-формил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

6-хлор-3-гидроксимино-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна, или

6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей.

4. 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін общей формулы II по пункту 1, выбранный из:

4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепіна,

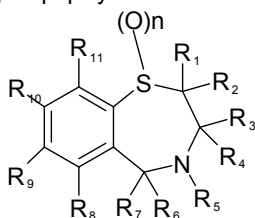
4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-1-оксида,

(19) UA (11) 41342 (13) C2

4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксида,
 или
 6-фтор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей.

5. 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин общей формулы II по пункту 1, представляющий собой 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, его стереоизомеры или его фармацевтически приемлемые соли.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая противосудорожным действием, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель и активный ингредиент, **отличающаяся** тем, что в качестве активного ингредиента она содержит терапевтически эффективное количество соединения общей формулы I:



где $n=0, 1$ или 2 ,

R_1 и R_2 независимо представляют Н или алкил с 1-4 атомами углерода (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами),
 R_3 и R_4 независимо представляют Н, алкил с 1-4 атомами углерода или вместе представляют группу формулы $=NR_{12}$, где

R_{12} представляет Н, гидроксильную группу, алкил с 1-4 атомами углерода, фенил или алкокси с 1-4 атомами углерода, причем каждый алкил, фенил и алкокси необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

R_5 представляет: а) Н, б) алкил с 1-4 атомами углерода, в) группу формулы $-COR_{13}$, где R_{13} представляет Н, алкил с 1-4 атомами углерода или фенил, когда R_3 и R_4 представляют Н или алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), или д) группу формулы $-S(O)_pR_{14}$, где $p=1$ или 2 и R_{14} - алкил с 1-4 атомами углерода или фенил, когда R_3 и R_4 представляют Н или алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), причем каждый алкил и фенил необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

R_6 и R_7 каждый представляет водород,

R_8 - R_{11} независимо представляют Н, галоген, циано, нитро, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алканойл с 1-4 атомами углерода, карбокси, алканойлокси с 1-4 атомами углерода, карбамоил (необязательно замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода) или сульфамойл (необязательно замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода), причем каждый алкил, алкокси, алканойл или алканойлокси необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

его стереоизомеры или его фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что

и) когда $n=0$, то по крайней мере один из R_1 - R_{11} иной, чем Н.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, **отличающаяся** тем, что содержит в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где:

$n=0$ или 1 ,

R_1 и R_2 представляют независимо Н или метил, R_3 и R_4 представляют независимо Н или метил или вместе представляют имино, метилимино, фенилимино, гидроксимино или метоксимино, R_5 представляет Н или метил, а когда R_3 и R_4 представляют Н или метил, то R_5 представляет водород, метил, формил, ацетил, пропионил, бензоил, метилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил,

R_6 и R_7 представляют Н, и

один из R_8 - R_{11} представляет Н, фтор, хлор, бром, йод, метил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), метокси (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), нитро, циано, карбокси, ацетил, диметилкарбамоил или диметилсульфамойл, а остальные из R_8 - R_{11} представляют Н,

его стереоизомеры или его фармацевтически приемлемые соли.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6, **отличающаяся** тем, что содержит в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где

$n=0$ или 1 ,

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 каждый представляет Н, R_3 и R_4 представляют Н или вместе представляют метилимино, фенилимино, гидроксимино или метоксимино,

R_5 представляет Н или метил, а когда R_3 и R_4 представляют Н, то R_5 представляет Н, метил, формил, ацетил, пропионил, бензоил, метилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил,

R_8 представляет Н, метил, фтор или хлор,

R_9 - R_{11} все представляют Н,

его стереоизомеры или его фармацевтически приемлемые соли.

9. Фармацевтическая композиция по п. 6, **отличающаяся** тем, что содержит в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения формулы I, выбранного из:

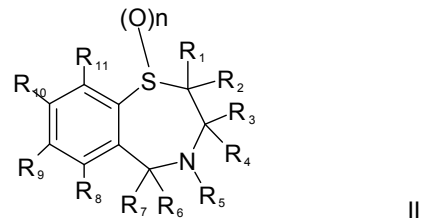
6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксида,
 6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 4-формил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксида,
 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,
 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксида,
 4-ацетил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазеина,

4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксида,
 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксида,
 6-фтор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-метил-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 4-этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-4-этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 3-гидроксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-3-гидроксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 3-гидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 3-метилимину-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,
 6-хлор-3-фенилимину-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина,

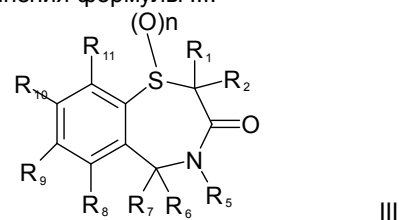
их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей.

10. Соединение формулы II по любому из пунктов 1-5, проявляющее противосудорожную активность.

11. Способ получения соединений формулы II по любому из пп. с 1 по 5



где R₁, R₂, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и n принимают значения, определенные в п. 1, R₃ и R₄ оба представляют H, и R₅ представляет водород, включающий восстановление соединения формулы III:



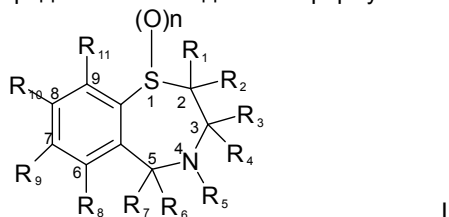
где R₁, R₂ и R₆-R₁₁ и n принимают значения, определенные в п. 1 и

R₅ представляет водород, восстанавливающим агентом.

12. Способ по п. 11, **отличающийся** тем, что дополнительно включает ацилирование соединения формулы II, где R₃ и R₄ оба представляют водород и R₅ представляет водород, хлорангидридом кислоты, ангидридом или кислотой с получением соединения формулы II, где R₅ представляет группу формулы -COR₁₃, где R₁₃ представляет водород, алкил с 1 или 2 атомами углерода или фенил.

Настоящее изобретение относится к производным 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепинов, к содержащим их фармацевтическим композициям, к способам их получения и к их применению в лечении припадков и/или неврологических расстройств, таких, как эпилепсия, и/или в качестве нейропротекторных средств для предотвращения от таких болезненных состояний, как паралич.

В частности, в соответствии с настоящим изобретением предлагаются соединения формулы I



где

n=0, 1 или 2,

R₁, R₂, R₆, R₇ независимо представляют H или алкил с 1-4 атомами углерода (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами)

R₃ и R₄ независимо представляют H или алкил с 1-4 атомами углерода, или вместе представляют группу формулы =NR₁₂, где R₁₂ - H, гидроксильный, алкил с 1-4 атомами углерода, фенил или алкокси с 1-4 атомами углерода, причем каждый алкил, фенил и алкокси необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

R₆ представляет: (a) H, (b) алкил с 1-4 атомами углерода, (c) группу формулы -COR₁₃, где R₁₃ - H, алкил с 1-4 атомами углерода или фенил, когда R₃ и R₄ представляют H или алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами) или (d) группу формулы -S(O)_pR₁₄, где p=1 или 2 и R₁₄ - алкил с 1-4 атомами углерода или фенил

когда R₃ и R₄ представляют H или алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, причем каждый алкил и фенил необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

R_8 и R_{11} независимо представляют H, галоген, циано, нитро, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алканоил с 1-4 атомами углерода, карбокси, алканоилокси с 1-4 атомами углерода, карбамоил (необязательно замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода) или сульфамойл (необязательно замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода), причем каждый алкил, алкокси, алканоил и алканоилокси необязательно замещен одним из фармацевтически приемлемые соли, при условии: что

(I) когда $n=0$, то по крайней мере один из радикалов R_1 - R_{11} - иной, чем H,

(II) когда $n=0, 1$ или 2 , R_1, R_2 и R_3 - независимо H или алкил, R_4 и R_6 - оба H, R_5 - H, алкил или алканоил и один радикал R_8 или R_9 и один из радикалов R_9 - R_{10} - отдельно H, галоген, нитро, алкил, алкокси или трифторметил, а остальные из радикалов R_8 - R_{11} - H, то R_7 - иной, чем алкил, которые полезны в лечении припадков и/или неврологических расстройств, таких, как эпилепсия, и/или как нейрорепарационные средства для предотвращения от таких состояний, как паралич.

Соединения формулы I, где $n=0$, R_1 - R_4 , R_6 - R_8 и R_{11} - все, H, R_5 - H, или ацетил и R_9 и R_{10} - оба метокси, известны из Szabo et al, Chem Ber, с. 2904-2913 (1986).

Соединения формулы I, где $n=0$ или 2 , R_1 - R_6 , R_{10} - R_{11} - все H, R_7 - метил и R_9 и R_{10} - оба метокси, известны из J. Org Chem. 30 (8), с. 2812-2818 (1965) (Англия).

Соединения формулы I, где $n=0$, R_1, R_2, R_5, R_6 и R_7 - все H, R_3 - неразветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, R_4 - неразветвленный алкил с 2-4 атомами углерода и R_8 - R_{11} - независимо H, галоген, нитро, алкил с 1-4 атомами углерода (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), известны как промежуточные продукты при получении соединений, заявленных в заявке WO 93/16055 (Wellcome) на международный патент (см. формулу XIV на с. 18).

Соединения формулы I, где $n=0, 1$ или 2 , R_1, R_2 и R_3 - независимо H или алкил с 1-4 атомами углерода, R_4 и R_6 - оба H, R_5 - H, алкил с 1-4 атомами углерода или алканоил с 1-5 атомами углерода, R_7 - алкил с 1-4 атомами углерода и один из R_8 или R_9 и один из R_{10} или R_{11} - независимо H, галоген, нитро, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода или трифторметил, а остальные из радикалов R_8 - R_{11} - H, известны из заявки 4916-M (Hoffmann la Roche) на патент Франции (соответствующей, кроме всего прочего, патенту Австралии AU 409345) и, как утверждается, обладают фармацевтической активностью как противосудорожные средства. В заявке нет никаких фармацевтических данных, подтверждающих это утверждение.

Соединения формулы I, где $n=0$, R_1 - R_4 , R_6 - R_8 , R_{10} и R_{11} - все H, R_5 - H, или бромацетил и R_9 - H или алкокси с 1-3 атомами углерода, известны как промежуточные продукты при получении соединений, заявленных в заявке WO 92/12143 (Kaneko) на международный патент (см. с. 4, 5 и 7) (которая соответствует EP 0565721).

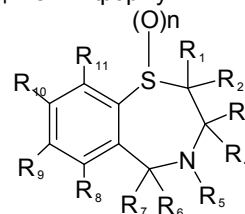
Соединения формулы I, где $n=0$ или 1 , R_1 - R_4 , R_6 и R_7 - независимо H или алкил с 1-4 атомами углерода, R_5 - H, алкил с 1-4 атомами углерода

или алканоил с 1-5 атомами углерода и один из R_8 или R_9 и один из R_9 или R_{10} - отдельно H, галоген, циано, нитро, алкил с 1-4 атомами углерода, алканоил с 1-5 атомами углерода или алканоилокси с 1-4 атомами углерода, а оставшийся один из R_8 и R_9 - H, или хлор и оставшийся один из R_9 и R_{10} - H, известны, как катализаторы Фриделя - Крафта из заявки 0368063 (Bayer) на европейский патент (приоритет заявления от DE 3837574 и DE 3837575 и соответствует US 4990707).

Соединения формулы I, где $n=0$, R_1 - R_3 и R_6 - R_{11} - все H, R_5 - H или бензоил, известны из Boudet et al, C.R. Acad. Sci. Paris Series 282 с. 249-251 (26 января 1976 г.).

Соединения формулы I, где $n=0$, R_1 - R_3 и R_6 - R_{11} - все H, R_4 - H или метил и R_5 - дихлорацетил, где $n=1$ или 2 , R_1 - R_3 и R_5 - R_{11} - все H и R_4 - H или метил и соли соединений формулы I, где $n=1$ или 2 , R_1 - R_{11} - все H и соль является гидрохлоридом, известны из Indian J. Chem., 7(9), с. 862-5 (Англия) (вместе с Chem. Abs., 71, 124391 p (1969) и Chem. Abs. Sth. Coll. Subst. Ind. p 4452).

Далее в настоящем изобретении предлагают новые соединения формулы II



II

$n=0, 1$ или 2 ,

R_1, R_2, R_6 , и R_7 независимо представляют H или алкил с 1-4 атомами углерода (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами)

R_3 и R_4 независимо представляют H или алкил с 1-4 атомами углерода, или вместе представляют группу формулы $=NR_{12}$, где R_{12} - H, гидроксиль, алкил с 1-4 атомами углерода, фенил или алкокси с 1-4 атомами углерода, причем каждый алкил, фенил и алкокси необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

R_5 представляет: (a) H, (b) алкил с 1-4 атомами углерода, (c) группу формулы $-COR_{13}$, где R_{13} - H, алкил с 1-4 атомами углерода или фенил, когда R_3 и R_4 представляют H или алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами) или (d) группу формулы $-S(O)_p R_{14}$, где $p=1$ или 2 и R_{14} - алкил с 1-4 атомами углерода или фенил, когда R_3 и R_4 представляют H или алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), причем каждый алкил и фенил необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

R_8 и R_{11} независимо представляют H, галоген, циано, нитро, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алканоил с 1-4 атомами углерода, карбокси, алканоилокси с 1-4 атомами углерода, карбамоил (необязательно замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода) или сульфамойл (необязательно замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода), причем каждый алкил, алкокси, алканоил и алканоилокси необязательно замещен одним или несколькими галогенами,

их стереоизомерами и,

их фармацевтически приемлемые соли,
при условии, что

(А) когда $n=0$, R_1-R_4 , R_6-R_8 и R_{11} - все H, R_5 - H или ацетил и R_9 - метокси, то R_{10} - иной, чем метокси,

(В) когда $n=0$ или 2, R_1-R_6 , R_8 и R_{11} - все H, R_7 - метил и R_9 - метокси, то R_{10} - иной, чем метокси,

(С) когда $n=0$, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_7 - все H, R_3 - неразветвленный алкил и R_8-R_{11} - независимо H, галоген, нитро, алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами) или алкокси (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), то R_4 - иной, чем неразветвленный алкил с 2-4 атомами углерода,

(D) когда $n=0$, 1 или 2, R_1 , R_2 и R_3 - независимо H или алкил, R_4 и R_6 - оба H, R_5 - H, алкил или алканоил, один из R_8 или R_9 и один из R_{10} или R_{11} - независимо H, галоген, нитро, алкил, алкокси или трифторметил, а остальные из R_8-R_{11} - H, то R_7 - иной, чем алкил,

(Е) когда $n=0$, R_1-R_4 , R_6-R_8 и $R_{10}-R_{11}$ - все H, R_5 - H, или бромацетил, то R_9 - иной, чем H или алкокси с 1-3 атомами углерода,

(F) когда $n=0$ или 1, R_1-R_4 , R_6 и R_7 - независимо H или алкил и один из R_8 или R_9 и один из R_{10} или R_{11} - отдельно H, галоген, циано, нитро, алкил, алкокси, алканоил или алканоилокси, а оставшийся один из R_8 или R_9 - H или хлор и оставшийся один из $R_{10}-R_{11}$ - H, то R_5 - иной, чем H, алкил или алканоил,

(G) когда $n=0$, и R_1-R_4 и R_6-R_{11} - все H, то R_5 - иной, чем H или бензоил,

(H) когда $n=0$, R_1-R_3 и R_6-R_{11} - все H, и R_4 - H или метил, то R_5 - иной, чем дихлорацетил, когда $n=1$ или 2, и R_1-R_3 и R_5-R_{11} - все H, то R_4 - иной, чем H или метил, и когда $n=1$ или 2, и R_1-R_{11} - все H, то соль соединения формулы I - иная, чем гидроксид.

Предпочтительными соединениями формулы I или II являются те, в которых (с упомянутыми выше условиями (I) и (II):

$n=0$ или 1,

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 - независимо H или метил,

R_3 и R_4 - независимо H или метил, или вместе представляют имино, метилимино, фенилимино, гидроксимино или метоксимино,

R_5 - H или метил, а когда R_3 и R_4 - H или метил, то R_5 - формил, ацетил, пропионил, бензоил, метилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил

один из радикалов R_8-R_{11} - H, фтор, хлор, бром, йод, метил (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами), метокси (необязательно замещенный одним или несколькими галогенами) нитро, циано, карбокси, ацетил, диметилкарбамоил, или диметилсульфамоил, а остальные из радикалов R_8-R_{11} - H их стереоизомеры, и

их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительными соединениями формулы I или II являются те, в которых (с упомянутыми выше условиями (I) и (II):

$n=0$ или 1,

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 - H, R_3 и R_4 - H или вместе - метилимино, фенилимино, гидроксимино или метоксимино,

R_5 - H или метил, а когда R_3 и R_4 - H, то R_5 - формил, ацетил, пропионил, бензоил, метилсульфинил, метилсульфонил, или этилсульфонил

R_8 - метил, фтор или хлор

R_9-R_{11} - все H,

их стереоизомеры и

их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретными соединениями формулы I или II, в которых $n=0$, являются:

6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-4'-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-формил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-2,4-бензотиазепин,

4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-ацетил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-4-пропионил-2,3,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-бензоил-6-хлор-2,3,4,4'-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-фтор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-метил-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

4-этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-4-этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

3-гидроксимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-3-гидроксимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

3-гидроксимино-6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

3-метоксимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-3-метоксимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

3-метилимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин,

6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин

их стереоизомеры, и

их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретными соединениями формулы I или II, в которых $n=1$, являются:

6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид,

4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид,

4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид,

4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид,

6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид,

их стереоизомеры и

их фармацевтически приемлемые соли.

Понятно, что группа, содержащая цепь из трех или более атомов углерода, может быть неразветвленной или разветвленной. Используемый в описании термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Некоторые соединения формулы I или II могут образовывать соли с органическими и неорганическими кислотами. Ссылка ниже на соединения формулы I или II включает все такие соли соединений формулы I или II, которые фармацевтически приемлемы. Особенно подходящими солями соединений формулы I или II являются, например, соли неорганических кислот, например гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, нитраты, сульфаты и фосфаты, соли органических кислот, например, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты, сукцинаты, бензоаты, памоаты, пальмитаты, метилсульфаты, додеканоаты и соли с кислотами аминокислотами, такими, как глутаминовая кислота. Понятно, что такие соли, если они фармацевтически приемлемы, могут быть использованы для лечения вместо соответствующих соединений формулы I или II. Такие соли получают взаимодействием соединения формулы I или II с подходящей кислотой традиционным способом.

Некоторые соединения формулы I или II или их соли могут существовать в более чем одной кристаллической форме, и настоящее изобретение охватывает каждую кристаллическую форму и их смеси.

Некоторые соединения формулы I или II или их соли могут также существовать в форме сольватов (например, гидратов), и настоящее изобретение охватывает каждый сольват и их соли смеси.

Для специалистов в данной области понятно, что некоторые соединения формулы I или II содержат один или несколько хиральных центров. Так, например, соединения формулы I или II, в которых $n=1$, имеют хиральный центр у атома серы, соединения формулы I или II, в которых R_1 и R_2 не одинаковы, содержат хиральный центр у атома углерода в положении 2, соединения формулы I или II, в которых R_3 и R_4 не одинаковы, имеют хиральный центр у атома углерода в положении 3 и соединения формулы I или II, в которых R_6 и R_7 не одинаковы, имеют хиральный центр у атома углерода в положении 5. Соединение формулы I или II, имеющее только один хиральный центр может существовать в двух энантиомерных формах. Настоящее изобретение охватывает каждый энантиомер соединений формулы I или II и смеси энантиомеров.

Энантиомеры могут быть получены известными для специалистов в данной области способами. Такие способы обычно включают:

разделение через образование диастереоизомерных солей или комплексов, которые могут

быть разделены, например, путем кристаллизации,

образование диастереоизомерных производных или комплексов, которые могут быть разделены, например, путем кристаллизации, газожидкостной хроматографии или жидкостной хроматографии с последующим выделением в свободном виде требуемого энантиомера из отделенного производного,

избирательное образование производных одного энантиомера реакцией с энантиомер-специфическим реагентом, например ферментативной этерификацией, окислением или восстановлением, последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров, или

газожидкостную хроматографию или жидкостную хроматографию в хиральной окружающей среде, например на хиральном носителе, таком, как диоксид кремния, со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя.

В соответствии с другим вариантом можно синтезировать конкретный энантиомер путем асимметрического синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или превратить один энантиомер в другой путем асимметрического превращения.

Когда соединение формулы I или II содержит более одного хирального центра, оно может существовать в диастереоизомерных формах. Диастереоизомерные пары могут быть разделены известными для специалистов в данной области техниками способами, например путем хроматографии или кристаллизации, и отдельные энантиомеры в каждой паре могут быть отделены так, как описано выше. Настоящее изобретение охватывает каждый диастереоизомер соединений формулы I или II и смеси диастереоизомеров.

Понятно, что при превращении активной части путем выполнения описанных выше методик разделения может потребоваться превращение данного продукта обратно в активную часть.

Некоторые соединения формулы I или II могут существовать в различных таутомерных формах или в виде различных геометрических изомеров, например, когда R_3 и R_4 вместе представляют группу формулы $=NP_{12}$. Настоящее изобретение охватывает каждый таутомер и/или геометрический изомер и их смеси.

Некоторые соединения формулы I или II могут существовать в цвиттерионной форме, и настоящее изобретение охватывает каждую цвиттерионную форму и их смеси.

Настоящее изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или наполнителем. Такие фармацевтические композиции могут быть использованы как нейропредохранительные средства для предохранения от таких состояний, как паралич и/или для лечения припадков и/или неврологических нарушений, таких, как эпилепсия. Конкретными соединениями, которые могут быть включены в композиции в соответствии с настоя-

щим изобретением, являются соединения, указанные в данном описании в качестве примеров.

Используемый далее термин "активное соединение" означает одно или несколько соединений формулы I или II. При терапевтическом применении активное соединение может быть введено в организм перорально, ректально, или парентерально, предпочтительно перорально. Поэтому лечебные композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть выполнены в любой известной лекарственной форме для таких способов введения. Композиции могут быть изготовлены известным для специалистов в данной области техники образом в формах, обеспечивающих регулируемое высвобождение (например, быстрое или длительное высвобождение) активного соединения. Фармацевтически приемлемые наполнители, пригодные для использования в таких композициях, хорошо известны в области фармации. Композиции могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99% по массе активного соединения и обычно изготовлены в виде единичной дозы. Единичная доза активного компонента предпочтительно составляет от примерно 1 мг до примерно 1000 мг. Используемые в изготовлении этих композиций наполнители и вспомогательные вещества известны в области фармации.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно вводят перорально в известных фармацевтических формах для такого введения. Лекарственные формы, пригодные для перорального введения, могут содержать таблетки, драже, капсулы, пилюли, гранулы, порошки, элексиры, сиропы, растворы и водные или масляные суспензии.

Твердые лекарственные формы для перорального введения, например таблетки, могут быть изготовлены путем смешивания активного соединения с одним или несколькими следующими компонентами:

инертные наполнители, например лактоза, порошковый сахар, фармацевтического сорта крахмал, каолин, маннит, фосфат кальция или сульфат кальция,

разрыхляющие вещества, например кукурузный крахмал, метилцеллюлоза, агар, бантонит, целлюлоза, древесные продукты, альгиновая кислота, кизельгуровая смола, цитрусовый жом, карбоксиметилцеллюлоза или лаурилсульфат натрия,

смазывающие вещества, например стеарат магния, борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин или полиэтиленгликоль,

связывающие вещества, например крахмал, желатин, сахара (такие, как сахароза, меласса или лактоза) или природные или синтетические смолы (такие, как смола акации, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, вески, микрокристаллическая целлюлоза или поливинилпирролидон),

красящие вещества, например традиционные фармацевтически приемлемые красители, подслащивающие и ароматизирующие вещества,

консерванты, и

другие необязательные компоненты, известные в области изготовления пероральных лекарственных форм известными способами, такими, как таблетирование.

Твердые пероральные лекарственные формы могут быть изготовлены известным специалистам в данной области техники способом с обеспечением постепенного высвобождения соединений в соответствии с настоящим изобретением. Например, таблетки или драже могут быть при необходимости снабжены внешними покрытиями, наносимыми известными способами, например, путем использования ацетилфталилцеллюлозы и/или гидроксипропиометиофталилцеллюлозы.

Капсулы или капсулы с крышечкой, например твердые или мягкие желатиновые капсулы, содержащие активное соединение с добавленными вспомогательными веществами или без них, например жирное масло, могут быть изготовлены традиционными способами и при необходимости могут быть снабжены известным образом внешними покрытиями. Содержимое мягких и твердых желатиновых капсул может быть приготовлено известными способами с обеспечением постепенного высвобождения активного соединения. В зависимости от природы активного соединения нужными могут оказаться твердые пероральные лекарственные формы с внешним покрытием, содержащие композиции в соответствии с настоящим изобретением. Для покрытия или другого видоизменения физической формы пероральной лекарственной формы могут быть использованы различные материалы, например шеллак и/или сахар.

Жидкие пероральные лекарственные формы, содержащие композиции в соответствии с настоящим изобретением, могут быть изготовлены в виде элексиров, растворов, суспензий, или сиропов, например водных суспензий, содержащих активное соединение в водной среде в присутствии нетоксичного суспендирующего вещества, такого, как натрий-карбоксиметилцеллюлоза или масляных суспензий, содержащих соединение в соответствии с настоящим изобретением в подходящем растительном масле, например арахисовом или подсолнечном. Жидкие пероральные лекарственные формы могут содержать также подслащивающие вещества, ароматизирующие вещества и/или консерванты.

Активное соединение может быть приготовлено в форме гранул или порошков с вспомогательными веществами и наполнителем или без них. Больной может принимать гранулы или порошки внутрь непосредственно или перед приемом может добавлять их к подходящему жидкому носителю (например, воде). Гранулы или порошки могут содержать разрыхлители (например, фармацевтически приемлемую щипучую пару, образованную из кислоты и карбонатной или бикарбонатной соли) для облегчения растворения лекарственной формы в жидкой среде.

Каждая из описанных выше пероральных лекарственных форм может содержать от примерно 1 мг до примерно 1000 мг активного соединения.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в организм больного ректально в известных фармацевтических

формах для такого введения, например в форме суппозитория с твердыми жировыми основами с использованием полусинтетического глицерида, масла какао или полиэтиленгликоля.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть также введены парентерально (например, путем внутривенной инъекции) в известных фармацевтических формах для такого введения, например в форме стерильных суспензий в водной или масляной среде или в форме стерильных растворов в подходящем растворителе.

Активное соединение может быть также введено путем непрерывной инфузии либо из внешнего источника (например, внутривенное вливание), либо из источника, помещенного в организм больного. Внутренние источники включают имплантированные резервуары, содержащие – вводимое соединение, которое непрерывно высвобождается, (например, путем осмоса) или имплантат. Имплантаты могут быть жидкими, такими, как суспензия или раствор в фармацевтически приемлемом масле вводимого соединения (например, в форме весьма умеренно водорастворимого производного, такого, как соль или сложный эфир додеканоата). Имплантаты могут быть твердыми в виде имплантированного носителя (например, синтетической смолы или воскообразного материала) для вливаемого соединения. Носитель может представлять собой одно тело, содержащее все соединение, или группу отдельных тел, каждое из которых содержит часть доставляемого в организм соединения. Количество активного соединения, находящегося во внутреннем источнике, должно быть таким, чтобы терапевтически эффективное количество соединения доставлялось в течение длительного периода времени.

При изготовлении некоторых лекарственных форм может быть выгодным использование активного соединения или фармацевтических композиций, содержащих активное соединение, в виде частиц очень малого размера, например таких, как получают размолотом на струйной мельнице.

В вышеописанных композициях активное соединение может быть при необходимости объединено с другими совместимыми фармакологически активными компонентами.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается также применение соединений формулы I или II для получения лекарственного средства для лечения припадков и/или неврологических нарушений, таких, как эпилепсия, и/или для защиты нервной системы с целью предохранения от таких состояний, как паралич.

И еще в соответствии с настоящим изобретением предлагается способ лечения припадков и/или неврологических нарушений, таких, как эпилепсия, и/или способ защиты нервной системы с целью предохранения от таких состояний, как паралич, который содержит введение в организм нуждающегося в этом больного терапевтически эффективного количества соединений формулы I или II и/или фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество соединений формулы I или II. Таким образом, соединения формулы I или II пригодны для предотвращения припадков и/или неврологических

нарушений, таких как эпилепсия, и/или как нейро-предохранительные средства для предохранения от таких состояний, как паралич.

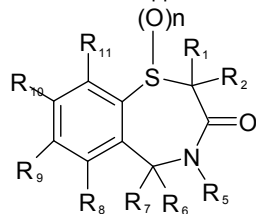
Хотя точное количество активного соединения, выводимого при указанных выше способах лечения, зависит от многих факторов, например тяжести состояния, возраста и предшествующей истории болезни пациента и всегда основано на выборе лечащего врача, подходящая суточная доза соединения формулы I или II для введения в организм человека обычно составляет от примерно 1 мг до примерно 5000 мг, а более целесообразно от примерно 5 мг до примерно 1000 мг, и вводится в виде однократной дозы или отдельных доз, вводимых один или несколько раз в течение дня. Предпочтительным является пероральное введение.

Соединения формулы I или II могут быть использованы в дополнительной терапии вместе с одним или несколькими другими соединениями, проявляющими активность при лечении припадков и/или неврологических нарушений, таких, как эпилепсия, и/или как нейропредохранительными средствами для предохранения от таких состояний, как паралич. Понятно, что термин "терапия", используемый в данном описании, охватывает профилактическое применение соединений формулы I или II и фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы I или II, например в качестве нейропредохранительных средств для предохранения от таких состояний, как паралич, или для предотвращения эпилептических припадков. Соединения формулы I или II и фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I или II, могут быть использованы для обеспечения местного и/или системного терапевтического эффекта.

Терапевтическая активность соединений формулы I или II была продемонстрирована посредством испытаний на стандартных лабораторных животных. Такие испытания включают, например, описанные ниже испытания противосудорожной активности на мышах.

Ниже описаны способы получения соединений формулы I или II. Эти способы также составляют часть настоящего изобретения.

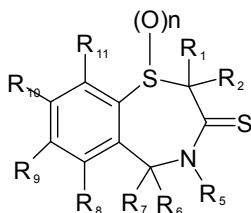
Соединения формулы I или II, когда R₃ и R₄ – оба H и R₅ – H или алкил, могут быть получены путем восстановления соединения формулы III



III

где R₅ – H или алкил, восстанавливающим агентом, например, литийалюминийгидридом или комплексом борана с диметилсульфидом. Соединения формулы III известны и могут быть получены так, как описано в заявке WO 92/21668 на международный патент.

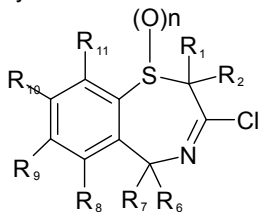
Соединения формулы I или II, когда R₃ и R₄ вместе представляют группу формулы =NR₁₂, могут быть получены взаимодействием соединений формулы IV



IV

с соединением формулы $R_{12}NH_2$.

Соединения формулы I или II, когда R_3 и R_4 вместе представляют группу формулы $=NR_{12}$ и R_5 - H, могут быть получены взаимодействием соединений формулы V



V

с соединением формулы $R_{12}NH_2$.

Соединения формулы I или II, когда R_3 и R_4 вместе представляют алкоксиимино, могут быть получены взаимодействием соединений формулы I или II, где R_3 и R_4 вместе представляют гидроксимино, с алкилирующим агентом, таким, как алкилсульфат.

Соединения формулы I или II, когда R_3 и R_4 - H, или алкил и R_5 - алкил, могут быть получены алкилированием соединений формулы I или II, где R_5 - например H, с использованием алкилирующего агента, такого, как алкилгалогенид или восстановительным алкилированием альдегидом или кетоном и муравьиной кислотой или восстанавливающим агентом, таким, как цианборгидрид натрия, или восстановлением соединения формулы I или II, где R_5 - группа формулы $-COR_{13}$.

Соединения формулы I или II, когда R_5 - группа формулы $-COR_{13}$, могут быть получены ацилированием соединений формулы I или II, где $n=0$ или 2 и R_5 - H, например, хлорангидридом формулы $R_{13}COCl$, ангидридом кислоты формулы $(R_{13}CO)_2O$ или кислотой формулы $R_{13}CO_2H$.

Соединения формулы I или II, когда R_5 - группа формулы $-S(O)_pR_{14}$, могут быть получены взаимодействием соединений формулы I или II, где R_5 - H, с сульфонилирующим агентом, таким, как сульфонирующий агент, таким, как сульфенилхлорид формулы $R_{14}SO_2Cl$, или с сульфонилирующим агентом, таким, как сульфенилхлорид формулы $R_{14}SOCl$. Например, соединения формулы I или II, когда R_5 представляет группу $-SO_2Me$, могут быть получены взаимодействием соединений формулы I или II, где R_5 - H, с метансульфонилхлоридом.

Соединения формулы I или II, когда $n=1$, могут быть получены путем окисления соединений формулы I или II, где $n=0$, например, с использованием периодата натрия или 3-хлорнадбензойной кислоты.

Соединения формулы I или II, когда $n=2$, могут быть получены путем окисления соединений формулы I или II, где $n=0$, или 1, например, с использованием надуксусной или 3-хлорнадбензойной кислоты.

Соединения формулы IV могут быть получены взаимодействием соединений формулы III с реа-

гентами, такими, как пентасульфид фосфора или реактив Лоиссона [который представляет собой известное соединение 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид].

Соединения формулы V могут быть получены взаимодействием соединений формулы III с хлорирующим агентом, например пентахлоридом фосфора или фосфорилхлоридом.

Противосудорожная активность соединений формулы I или II была продемонстрирована следующими фармакологическими испытаниями.

Во-первых, путем наблюдения способности соединения формулы I или II противодействовать судорожным припадкам, вызванные введением (+)-бикукуллина. Далее это испытание называется как "BICM".

При BICM-испытаниях группы мышей-самок весом от 25 до 30 граммов имели свободный доступ к пище и воде за один час до введения испытуемого соединения формулы I или II. Испытуемое соединение вводили перорально одной или несколькими дозами в 1%-ном водном растворе метилцеллюлозы. Часом спустя вводили внутривенно в хвостовую вену (+) - бикукуллин с дозой 0,55 мг/кг. Обычно считается, что такая доза (+)-бикукуллина должна вызвать у мышей припадок.

В течение следующих двух минут наблюдали за животными и регистрировали процент животных, у которых припадки были подавлены. При этом чем выше противосудорожная активность соединения, тем выше был записанный процент при BICM-испытании. При наличии результатов с более чем одной дозой значение для дозы, подавляющей припадки у 50% животных (ED_{50}), вычисляли из прямолинейного графика регрессии процента животных, у которых припадки были подавлены в зависимости от введенной дозы соединения формулы I или II.

Второе испытание на противосудорожную активность включало наблюдение способности соединения подавлять у мышей припадки, вызванные максимальным электрошоком. Далее это испытание называется как "MESM".

При MESM-испытаниях группы мышей-самцов массой от 25 до 30 граммов имели свободный доступ к пище и воде за один час до введения испытуемого соединения формулы I или II. Испытуемое соединение вводили перорально одной или несколькими дозами в 1%-ном водном растворе метилцеллюлозы. Спустя час на мышей воздействовали ударом электрического тока длительностью 1,0 секунда через ушные электроды. Электрический удар имел силу 99 м, частоту 50 Гц и длительность импульса 0,4 мс. Обычно считается, что такой удар вызывает у мышей припадок.

В течение следующих двух минут наблюдали за животными и регистрировали процент животных, у которых припадки были подавлены. При этом чем выше противосудорожная активность соединения, тем выше был зарегистрирован процент при MESM-испытании. При наличии результатов с более чем одной дозой значение для дозы, подавляющей припадки у 50% животных (ED_{50}) вычисляли из прямолинейного графика регрессии процента животных, у которых припадки были подавлены, в зависимости от введенной дозы соединения формулы I или II.

Было установлено, что соединения формулы I или II, описанные далее в примерах 1-31, проявляют противосудорожную активность при по крайней мере одном из испытаний BICM и MESM.

Далее настоящее изобретение проиллюстрировано на следующих ниже неограничивающих примерах. Конечный продукт каждого примера характеризовали по данным одного или нескольких из следующих анализов: элементного анализа, инфракрасной спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса и/или жидкостной хроматографии. Температуры даны в градусах Цельсия.

Пример 1

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (5,01 г) в сухом тетрагидрофуране (400 мл) добавляли 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-он (9,8 г, получен так, как описано в примере II заявки WO 92/21668 на международный патент). После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение пяти минут и охлаждали. Избыток литийалюминийгидрида разлагали добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия. Смесь фильтровали и из фильтрата удаляли растворитель путем выпаривания. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, подкисляли газообразным хлороводородом, и осажденный гидрохлорид 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиаземина собирали путем фильтрации и перекристаллизовывали из этанола. Выход 6,5 г (т. пл. 244-246°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 8,2 мг/кг.

Пример 2

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (5,01 г) в сухом тетрагидрофуране (400 мл) добавляли 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-он (9,8 г, получен так, как описано в примере II заявки WO 92/21668 на международный патент). После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 минут и затем охлаждали. Избыток литийалюминийгидрида разлагали добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия. Смесь фильтровали, и из фильтрата выпаривали растворитель, получив в результате 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин в виде масла.

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиаземина (2,88 г, получен так, как описано в предшествующем абзаце) в дихлорметане (75 мл) добавляли по каплям с охлаждением раствор периодата натрия (3,09 г) в воде (25 мл). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 10 часов. Удаляли из смеси растворитель путем выпаривания под пониженным давлением. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (95:5) дихлорметана и этанола дала 1-оксид 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиаземина, который перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 2,15 г (т. пл. 125-126°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 2,7 мг/кг.

Пример 3

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (5 г) в сухом тетрагидрофуране (500 мл) добавляли 6-фтор-4,5-дигидро-1,4-бензо-

тиазепин-3(2H)-он, (9 г, получен так, как описано в примере 5 заявки WO 92/21668 на международный патент). После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение десяти минут и охлаждали. Избыток литийалюминийгидрида разлагали добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия. Смесь фильтровали, и из фильтрата удаляли растворитель путем выпаривания, получив в результате масло, которое растворяли в диэтиловом эфире и подкисляли газообразным хлороводородом. Осажденный гидрохлорид 6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиаземина собирали путем фильтрации и перекристаллизовывали из этанола. Выход 7,43 г (т. пл. 265-268°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 17,7 мг/кг.

Пример 4

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (3,38 г) в сухом тетрагидрофуране (340 мл) добавляли 6-метил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-он (6 г, получен так, как описано в примере 13 заявки WO 92/21668 на международный патент). После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение десяти минут и охлаждали. Избыток литийалюминийгидрида разлагали добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия. Смесь фильтровали, и из фильтрата удаляли растворитель путем выпаривания. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, подкисляли газообразным хлором-водородом, и осажденный гидрохлорид 6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиаземина собирали путем фильтрации и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2,87 г (т. пл. 248-250°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 66,5 мг/кг.

Пример 5

К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (0,6 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) медленно добавляли при комнатной температуре раствор 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (5,33 г, получен так, как описано в примере 11 заявки WO 92/21668 на международный патент) в сухом диметилсульфоксиде (60 мл). После завершения добавления смесь перемешивали 30 минут перед добавлением по каплям метилиодида (6 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, добавляли воду (160 мл) и полученную массу экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой, и удаляли из него растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием смеси (9,8:0,2) дихлорметана и этилацетата в качестве элюента дала 6-хлор-4-метил-4,5-дигидро-1,4-бензотиаземина-3(2H)-он. Выход 3,8 г (т. пл. 122-125°C).

6-Хлор-4-метил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-он (3,8 г) добавляли к перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (1,92 г) в сухом тетрагидрофуране (160 мл). После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 минут и охлаждали. Избыток литийалюминийгидрида разлагали добавлением насыщенного водного раствора суль-

фата натрия. Смесь фильтровали, и из фильтрата удаляли растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (9,5:0:5) дихлорметана и этанола дала масло (2,62 г) которое растворяли в диэтиловом эфире и подкисляли газообразным хлороводородом. Осажденный гидрохлорид 6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанола и диэтилового эфира. Выход 2,38 г (т. пл. 209-211°C).

При описанном выше испытании BICM доза 100 мг/кг этого соединения подавляли припадку у 50% подвергнутых испытанию мышей.

Пример 6

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (6,3 г) в сухом тетрагидрофуране (400 мл) добавляли 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-он (12 г, получен так, как описано в примере 1 заявки WO 92/21668 на международный патент). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение десяти минут и охлаждали. Избыток литийалюминийгидрида разлагали добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия. Смесь фильтровали, и из фильтрата удаляли растворитель путем выпаривания, получив в результате 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин в виде масла, которое использовали без дальнейшей очистки. Выход 9,4 г.

Смесь 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (4,56 г) муравьиной кислоты (20 мл) и толуола (60 мл) нагревали с обратным холодильником при 90°C в течение 4 часов и затем при 120°C еще 3 часа. Удаляли из смеси растворитель путем выпаривания под пониженным давлением. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 4-формил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 3,73 г (т. пл. 84-87°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 17,9 мг/кг.

Пример 7

Раствор 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,5 г получен так, как описано в первом абзаце описанного выше примера 6) в уксусном ангидриде (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой осушали, и удаляли из него растворитель путем выпаривания, получив в результате 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин соединение известно как катализатор Фриделя - Крафта из примера 46 EP 0368063 (Bayer). Продукт перекристаллизовывали из гексана. Выход 1,55 г (т. пл. 69-70°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 65,7 мг/кг.

Пример 8

К перемешиваемому раствору 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,03 г, получен так, как описано выше в примере 7) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при охлаждении от 0°C до -2°C раствор 3-хлорнадбензойной кислоты (1,03 г) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали 16 минут, за-

тем промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель под пониженным давлением. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (9:1) дихлорметана и этанола дала 4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина-1-оксид, который перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 0,67 г (т. пл. 156-157°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 37,8 мг/кг.

Пример 9

Раствор 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,6 г аналогично его гидрохлориду в приведенном выше примере 1) в уксусном ангидриде (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой осушали, и удаляли из него растворитель путем выпаривания, получив в результате 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина, который перекристаллизовывался из гексана. Выход 1,68 г (т. пл. 79-81°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 4,6 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 48,5 мг/кг.

Пример 10

К перемешиваемому раствору 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,34 г, получен так, как в приведенном выше примере 9) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при охлаждении от 0°C до -2°C раствор 3-хлорнадбензойной кислоты (1,14 г) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали 15 минут, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания под пониженным давлением. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (95:5) дихлорметана и этанола дала 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид, который перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 1,15 г (т. пл. 119-121°C).

При описанном выше испытании BICM ED₅₀ для этого соединения составляла 22,6 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 52,8 мг/кг.

Пример 11

Раствор 6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (2,04 г аналогично его гидрохлориду в приведенном выше примере 3) в уксусном ангидриде (22 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой осушали, и удаляли из него растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (97:3) дихлорметана и этанола дала 4-ацетил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин в виде масла. Выход 1,7 г.

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 21,5 мг/кг.

Пример 12

Раствор 6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (0,91 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 4) в уксусном ангидриде (10 мл) перемешивали при комнат-

ной температуре в течение часа. Реакционную смесь выливали в лед и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой осушали, и удаляли из него растворитель путем выпаривания, получив в результате 4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 0,93 г (т. пл. 71-73°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 49,4 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании доза 100 мг/кг этого соединения подавляла припадки у 50% подвергаемых испытанию мышей.

Пример 13

К перемешиваемому раствору 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (8,58 г, полученного так, как описано в приведенном выше примере 6) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор пропионилхлорида (2,39 г) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, промывали водой и осушали, после чего удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (98:2) дихлорметана и этанола дала 4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин в виде масла. Выход 2,9 г.

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 48,1 мг/кг.

Пример 14

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,99 г, полученного аналогично его гидрохлориду в приведенном выше примере 1) и триэтиламина (1,01 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор пропионилхлорида (0,92 г) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, промывали водой, осушали, и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывался из гексана. Выход 1,14 г (т. пл. 55-57°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 44,7 мг/кг.

Пример 15

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (4,5 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 1) и триэтиламина (2,82 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор бензоилхлорида (3,93 г) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывался из смеси этанола и воды. Выход 5,93 г (т. пл. 64-72°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 49,2 мг/кг.

Пример 16

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,99 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 1) и триэтиламина (1,01 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор метансульфинилхлорида (0,98 г) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (98:2) дихлорметана и этанола дала 6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана. Выход 2,1 г (т. пл. 82-84°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 19,6 мг/кг.

Пример 17

К перемешиваемому раствору 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (4,8 г) полученного так, как описано в первом абзаце приведенного выше примера 6) и триэтиламина (2,9 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор метансульфонилхлорида (3,3 г) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 3 г (т. пл. 98-100°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 40,8 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 51,6 мг/кг.

Пример 18

К перемешиваемому раствору 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (2 г, полученного так, как описано выше в примере 17) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при охлаждении от 0°C до -2°C раствор 3-хлорнадбензойной кислоты (1,4 г) в дихлорметане (200 мл). Реакционную смесь перемешивали 15 минут, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания под пониженным давлением. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (95:5) дихлорметана и этанола дала 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид, который перекристаллизовывали из этанола. Выход 1,65 г (т. пл. 195-197°C).

При описанном выше BISM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 27,4 мг/кг.

Пример 19

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (5,2 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 1) и триэтиламина (3,03 г 0,03 мл) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор метансульфонилхлорида (3,43 г) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной темпе-

ратуре в течение часа, промывали водой, сушили и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 6,06 г (т. пл. 85-86°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 41,3 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 19,5 мг/кг.

Пример 20

К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин (3,05 г, получено так, как описано в приведенном выше примере 19) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при охлаждении от 0°C до -20°C раствор хлорнадбзойной кислоты (2,26) в дихлорметане (150 мл). Реакционную смесь перемешивали 15 минут, промывали водой и осушали, после чего удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (95:5) дихлорметана и этанола дала 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-1-оксид, который перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 2,86 г (т. пл. 167-169°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 36,2 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 31,9 мг/кг.

Пример 21

К перемешиваемому раствору 6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (2,65 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 3) и триэтиламина (1,6 г) в дихлорметане (60 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор метансульфонилхлорида (1,83 г) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 6-фтор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 3,3 г (т. пл. 115-117°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 33,8 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 30,5 мг/кг.

Пример 22

К перемешиваемому раствору 6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин (2 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 4) и триэтиламина (1,51 г) в дихлорметане (30 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор метансульфонилхлорида (1,69 г) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 6-метил-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-

ро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана. Выход 2,48 г (т. пл. 128-130°C).

При описанном выше BISM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 116,3 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 102,2 мг/кг.

Пример 23

К перемешиваемому раствору 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (4,29 г, полученного так, как описано в первом абзаце приведенного выше примера 6) и дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор этансульфонилхлорида (3,8 г) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием трихлорметана в качестве элюента дала 4-этилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 4,25 г (т. пл. 78-80°C).

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 22,3 мг/кг.

Пример 24

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (1,99 г, полученного так, как его гидрохлорид в приведенном выше примере 1) и триэтиламина (1,01 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор этансульфонилхлорида (1,28 г) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, промывали водой, осушали и удаляли из нее растворитель путем выпаривания. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 4-этилсульфонил-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывался из смеси этилацетата и гексана. Выход 2,53 г (т. пл. 126-128°C).

При описанном выше BICM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 90,4 мг/кг.

При описанном выше MESM-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 35,1 мг/кг.

Пример 25

Перемешиваемую смесь 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (1,79 г, полученного так, как описано в примере 1 заявки WO 92/21668 на международный патент) и реактива Лоиссона (2,22 г) в сухом толуоле (100 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов. Смеси позволяли охладиться до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали толуолом и высушивали, получив в результате 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-тион. Выход 1,78 г (т. пл. 215-219°C).

Смесь 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-тиона (1,56 г) гидроксиламингидрохлорида (0,83 г) и ацетата натрия (0,98 г) в сухом этаноле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение трех часов. Смесь охлаждали, и осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Очистка осадка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (95:5) дихлорметана и этанола дала 3-гидроксиимино-

2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из этанола. Выход 1,2 г (т. пл. 208-210°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 31,5 мг/кг.

Пример 26

Перемешиваемую смесь 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (4,27 г, полученного так, как описано в примере 2 заявки WO 92/21668 на международный патент) и реактива Лоиссона (4,90 г) в сухом толуоле (170 мл) нагревали с обратным холодильником в течение часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденный 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-тион отфильтровывали, промывали толуолом и высушивали. Выход 4,16 г (т. пл. 210-212°C).

Перемешиваемую смесь 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-тиона (3,90 г) гидроксиламиногидрохлорида (1,77 г) и ацетата натрия (2,09 г) в сухом этаноле (175 мл) нагревали с обратным холодильником в течение часа. Реакционную смесь охлаждали, и осажденный 6-хлор-3-гидроксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2,6 г (т. пл. 180-183°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании ED₅₀ этого соединения составляла 5,0 мг/кг.

Пример 27

Перемешиваемую смесь 6-метил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (3,26 г, полученного так, как описано в примере 13 заявки WO 92/21668 на международный патент) и реактива Лоиссона (3,93 г) в сухом толуоле (170 мл) нагревали с обратным холодильником в течение часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденный 6-метил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-тион отфильтровывали, промывали толуолом и высушивали. Выход 3,30 г (т. пл. 228-230°C).

Перемешиваемую смесь 6-метил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-тиона (3,13 г) гидроксиламингидрохлорида (1,56 г) и ацетата натрия (1,84 г) в сухом этаноле (175 мл) нагревали с обратным холодильником в течение часа. Реакционную смесь охлаждали и осажденный 3-гидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2,23 г (т. пл. 188-190°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 20,1 мг/кг.

Пример 28

К интенсивно перемешиваемой суспензии 3-гидроксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (2 г, полученного так, как описано в приведенном выше примере 25) в смеси 10%-ного водного раствора гидроксида натрия (4 мл) и этанола (150 мл) добавляли по каплям диметилсульфат (1,26 г). Реакционную смесь держали при комнатной температуре 24 часа, после чего экстрагировали дихлорметаном. Органический слой осушали, и удаляли из него растворитель путем выпаривания. Очистка твердого остатка путем флэш-хроматографии с использованием дихлорметана в качестве элюента дала 3-метоксиимино-2,3,4,5-

тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из гексана. Выход 1,51 г (т. пл. 101-102°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании ED₅₀ для этого твердо-соединения составляла 58,1 мг/кг.

Пример 29

К суспензии 6-хлор-3-гидроксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепина (2,29 г, полученного так, как описано в приведенном выше примере 26) в этаноле (150 мл) добавляли 10%-ный водный раствор гидроксида натрия (4 мл). Через 15 минут к смеси добавляли по каплям диметилсульфат (1,33 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 22 часа, после чего из нее удаляли растворитель путем выпаривания при пониженном давлении. Очистка путем хроматографии на силикагеле с использованием в качестве последовательных элюентов дихлорметана, а затем смеси (97:3) дихлорметана и этанола дала 6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из н-гексана. Выход 1,21 г (т. пл. 120-121°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании доза 100 мг/кг этого соединения подавляла припадки у 50% подвергаемых испытанию мышей.

Пример 30

Смесь 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (5,37 г), полученного так, как описано в примере 1 заявки WO 92/21668, на международный патент, и пентахлорида фосфора (6,3 г) в сухом толуоле нагревали при 50°C в течение двух часов. Осажденный продукт отфильтровывали, промывали толуолом и высушивали, получив в результате 3-хлор-2,5-дигидро-1,4-бензотиазепин. Выход 5,2 г (т. пл. 164-168°C). Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

3-Хлор-2,5-дигидро-1,4-бензотиазепин (5 г) и 33%-ый раствор метиламина в абсолютном этаноле (150 мл) нагревали с обратным холодильником в течение часа. Смесь охлаждали и фильтровали. Очистка остатка путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (1:1) этилацетата и этанола дала 3-метлимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из этанола. Выход 0,51 г (т. пл. 278-280°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 20,8 мг/кг.

Пример 31

К перемешиваемой суспензии 6-хлор-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (6,0 г, полученного так, как описано в примере 1 заявки WO 92/21668 на международный патент) в сухом толуоле (450 мл) добавляли частями пентахлорид фосфора (5,84 г). Затем реакционную смесь нагревали в масляной бане при 50-60°C в течение 5 1/2 часов. После охлаждения отфильтровывали неочищенный осадок 3,6-дихлор-2,5-дигидро-1,4-бензотиазепина и промывали его толуолом. Выход 4,85 г. Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

К перемешиваемому раствору 3,6-дихлор-2,5-дигидро-1,4-бензотиазепина (2,5 г) в сухом этаноле (65 мл) добавляли по каплям при комнатной

температуре раствор анилина (4,8 мл) в сухом этаноле (10 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 9 1/2 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и из фильтрата удаляли растворитель путем выпаривания под пониженным давлением. Маслянистый остаток разделяли на фракции путем хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси (50:1) хлороформа и эта-

нола. Очистка этих фракций, содержащих продукт, путем флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (2:3) этилацетата и гексана дала 6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин, который перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана. Выход 0,27 г (т. пл. 150-152°C).

При описанном выше ВИСМ-испытании ED₅₀ для этого соединения составляла 16,3 г.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
