



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70984

(13) C2

(51) 7 C07D498/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНИ ЯК АНТАГОНІСТИ ВАЗОПРЕСИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

2

(21) 2001075136

(22) 21.12.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/US99/30423, 21.12.1999

(31) 60/116,358

(32) 19.01.1999

(33) US

(31) 09/468,650

(32) 21.12.1999

(33) US

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Хоекстра Вілліам Дж., US, Дяткін Олексій Б.,

US, Мар'яноф Брюс Е., US, Меттьюс Джей М., US

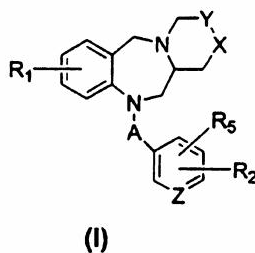
(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТІКЕЛ, ІНК., US

(56) US 5 516 774 A 14.05.1996

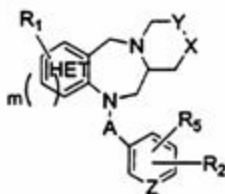
US 5 521 173 A 28.05.1996

US 3 763 184 A 02.10.1973

(57) 1. Сполука формули (I) або (II):



(I)



(II)

де

m - ціле число від 0 до 1;

за умови, що коли m дорівнює 0 або 1, тоді

“HET” у сполучі формули (II) є стабільною п'яти- або шестичленною моноциклічною ароматичною кільцевою системою, котра складається із вугле-

цевих атомів та одного гетероатома, де гетеро- атом вибирають із групи, що складається із N, O або S, що може займати будь-яку позицію у кільці, внаслідок чого кінцева кільцева система є стабіль- ною;

A вибирають із групи, що складається із –C(O)–, SO₂ та CH₂;

Y вибирають із групи, що складається із CH₂ та СН як частини олефіну;

X вибирають із групи, що складається із CH₂, СН як частини олефіну, NR₃, S та O;

за умови, що коли Y є CH₂, X є (CH₂)₂;

Z вибирають із групи, що складається із N та СН;

R₁ вибирають із групи, що складається із водню, алкілу, алкокси, галогену, аміноалкілу та нітро;

Ar вибирають із нафтилу, де нафтил є заміщеним, при потребі, одним – трьома замісниками, що ви- бирають незалежно із C₁–C₈ алкілу, C₁–C₈ алкокси,

фторованого C₁–C₈ алкілу, фторованого C₁–C₈ ал- кокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁–C₄

алкіламіно, C₁–C₄ діалкіламіно, де алкільні групи можуть бути однаковими або різними; або фенілу,

де феніл є заміщеним, при потребі, одним – трьо- ма замісниками, що вибирають незалежно із C₁–C₈

алкілу, C₁–C₈ алкокси, фторованого C₁–C₈ алкілу, фторованого C₁–C₈ алкокси, C₁–C₈ аралкілу (де, при

потребі, алкільна або арильна частини є незалеж- но заміщеними, і алкільна частина може бути за-

міщена принаймні одним атомом фтору, і/або ари- льна частина може бути незалежно заміщена

одним – двома замісниками, що вибирають із га- логену, C₁–C₄ алкілу, C₁–C₆ алкілтію або гідрокси-

лу), C₁–C₈ аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алко-

ксичастина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути

незалежно заміщена одним – двома замісниками, що вибирають із галогену, C₁–C₄ алкілу, C₁–C₆ ал-

кілтію або гідроксиду), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁–C₈ алкіламіно, C₁–C₄ діалкіламіно

(де алкільні групи можуть бути однаковими або різними), C₁–C₈ алкілсульфонілу, C₁–C₈ алкілтію,

C₁–C₈ алкілсульфінілу, гетероарилу, другого фені- лу (де другий феніл є заміщеним, при потребі, од- ним – двома замісниками, що вибираються неза-

лежно із C₁–C₄ алкілу, C₁–C₄ алкокси, фторованого C₁–C₄ алкілу, фторованого C₁–C₄ алкокси, галогену,

ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁–C₄ алкіламіно, C₁–

(13) C2

(11) 70984

(19) UA

C₄ діалкіламіно (де алкільні групи можуть бути однаковими або різними), C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтію або C₁-C₄ алкілсульфінілу; R₂ вибирають із групи, що складається із водню, NR₄COAr, NR₄CO-гетероарилу, NR₄Ar, CH=CH-Ar, CF=CH-Ar, CH=CF-Ar, CCl=CH-Ar, CH=CCl-Ar, CH=CH-гетероарилу, CF=CH-гетероарилу, CH=CF-гетероарилу, -CCl=CH-гетероарилу, CH=CCl-гетероарилу, OCH₂-Ar, OCH₂-гетероарилу, SCH₂-Ar та NR₄CH₂Ar;

R₃ вибирають із групи, що складається із водню, ацилу, алкілу, алкоксикарбонілу, алкілсульфонілу та арилсульфонілу;

R₄ вибирають із групи, що складається із водню та C₁-C₄ алкілу;

R₅ вибирають із групи, що складається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, хлору, фтору, гідрокси, діалкіламіно (де алкільні групи можуть бути однаковими або різними), трифторометилу та трифторометокси;

та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що "HET" вибирають із групи, котра складається із тіофену, фурану, піролу та піридину;

А є -C(O)-;

Ar є нафтилом, де нафтил є заміщеним, при потребі, одним – трьома замісниками, що вибирають незалежно із трифторометилу, трифторометокси, -NH-C₁-C₄ алкілу або -N-[C₁-C₄ алкіл]₂ (де алкільні групи можуть бути однаковими або різними);

R₂ є NR₄COAr;

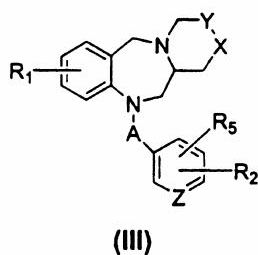
R₄ вибирають із групи, що складається із водню та метилу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що R₄ - водень;

та її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п.1 формули (III):



яка відрізняється тим, що

R₁ вибирають із групи, що складається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, галогену, аміно C₁-C₄ алкілу та нітро;

R₂ є NHCOAr;

R₃ вибирають із групи, що складається із водню, ацилу, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкілсульфонілу та арилсульфонілу;

R₅ вибирають із групи, що складається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, хлору, фтору, трифторометилу та трифторометокси;

та її фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 4, яка відрізняється тим, що X вибирають із CH₂, CH як частини олефіну, O або S;

Z є CH;

Ar є фенілом, де феніл є заміщеним, при потребі, одним – трьома замісниками, що вибирають незалежно із C₁-C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈ алкілу, фторованого C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним – двома замісниками, що вибирають із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтію або гідроксилу), C₁-C₈ аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкокси частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним – двома замісниками, що вибирають із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтію або гідроксилу), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₈ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно (де алкільні групи можуть бути однаковими або різними), C₁-C₈ алкілсульфонілу, C₁-C₈ алкілтію, C₁-C₈ алкілсульфінілу, гетероарилу, другого фенілу (де другий феніл є заміщеним, при потребі, одним – двома замісниками, що вибирають незалежно із C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, фторованого C₁-C₄ алкілу, фторованого C₁-C₄ алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно [де алкільні групи можуть бути однаковими або різними], C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтію або C₁-C₄ алкілсульфінілу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що вибрана із групи, котра включає

10-[4-[[2-біфеніл]карбоніл]аміно]бензоїл]-10,11-дигідро-5Н-піперидино[2,1-с][1,4]бензодіазепін;

10-[4-[[2-біфеніл]карбоніл]аміно]бензоїл]-10,11-дигідро-5Н-(тетрагідропіридино)[2,1-с][1,4]бензодіазепін;

(RS)-2-феніл-N-[4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

(S)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

(S)-2-(4-гідроксифеніл)-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

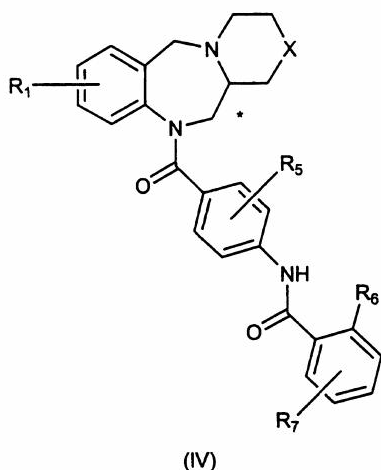
(S)-2-феніл-4-гідрокси-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

(S)-2-(3-гідроксифеніл)-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

(S)-2-феніл-5-гідрокси-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

(RS)-2-(4-метилфеніл)-4-фторо-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]бензодіазепін-11(12Н)ілкарбоніл]феніл]бензамід;

(RS)-2,6-диметил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-



де

R₁ вибирають із групи, що складається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, галогену, аміно C₁-C₄ алкілу та нітро;

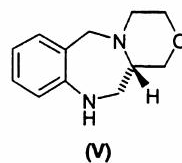
R₅ вибирають із групи, що складається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, хлору, фтору, трифторометилу та трифторометокси;

R₆ вибирають із групи, що складається із фенілу (де феніл є заміщеним, при потребі, одним – двома замісниками, що вибирають незалежно із C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, фторованого C₁-C₄ алкілу, фторованого C₁-C₄ алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно [де алкільні групи можуть бути однаковими або різними], C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтіо, або C₁-C₄ алкілсульфінілу); аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним – двома замісниками, що вибирають із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтіо або гідроксилу), та аралкокси (де, при потребі, алкокси частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним – двома замісниками, що вибирають із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтіо або гідроксилу); та

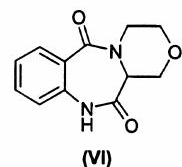
R₇ вибирають незалежно із групи, що включає водень, фтор, хлор, гідроксил, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкокси та їх комбінації, де R₇ являє одну – чотири незалежно вибраних групи;

та її фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука формули (V):



9. Сполука формули (VI):



10. Фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п.1.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що її одержують шляхом змішування сполуки за п.1 та фармацевтично прийнятного носія.

12. Фармацевтична композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що її одержують шляхом гранулювання сполуки за п.1 та фармацевтично прийнятного носія.

13. Спосіб лікування стану, який вибирають із гіпертензії, застійної серцевої недостатності, серцевої недостатності, коронарного вазоспазму, серцевої ішемії, цирозу печінки, ниркового вазоспазму, ниркової недостатності, церебрального набряку та ішемії, удару, тромбозу або затримки води, у суб'єкта, який потребує такого лікування, у якому суб'єкту призначають терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

14. Спосіб за п.13, який відрізняється тим, що зазначений стан є застійною серцевою недостатністю.

15. Спосіб за п.14, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки складає від приблизно 0,1 до приблизно 300 мг/кг/добу.

16. Спосіб лікування стану, який вибирають із гіпертензії, застійної серцевої недостатності, серцевої недостатності, коронарного вазоспазму, серцевої ішемії, цирозу печінки, ниркового вазоспазму, ниркової недостатності, церебрального набряку та ішемії, удару, тромбозу або затримки води, у суб'єкта, який потребує такого лікування, у якому суб'єкту призначають терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 7.

17. Спосіб за п.16, який відрізняється тим, що зазначений стан є застійною серцевою недостатністю.

18. Спосіб за п.17, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки складає від приблизно 0,1 до приблизно 300 мг/кг/добу.

Дана патентна заявка оголошує пріоритет попередньої патентної заявки сер. №60/116358 від 19 січня 1999р., на яку в даному тексті зроблено посилання.

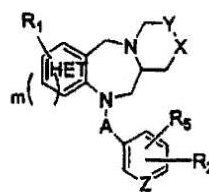
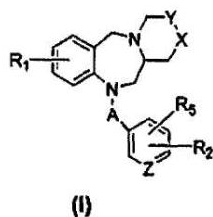
Даний винахід стосується нових трициклічних антагоністів вазопресинових рецепторів. Більш конкретно, сполуки даного винаходу переривають зв'язування пептидного гормону вазопресину зі

своїми рецепторами і тому придатні для лікування станів, що включають підвищений судинний опір та серцеву недостатність.

Вазопресин є нонапептидним гормоном, що виділяється головним чином із задньої долі гіпофіза. Даний гормон діє через зв'язані з мембраною V-1 та V-2 рецепторні підтипи. Функції вазопресину включають скорочення матки, сівового міхура та гладких м'язів; стимулювання глікогенового розщеплення у печінці; виділення кортикотропіну із передньої долі гіпофіза; індукування агрегації тромбоцитів; та модулювання поведінкових і стресових реакцій центральної нервової системи. V-1 рецептор діє як медіатор скорочення гладких м'язів, печінково-глікогенолітичних ефектів вазопресину та ефектів вазопресину, пов'язаних з центральною нервовою системою. V-2 рецептор, що знайдений, мабуть, лише у нирках, впливає на антидіуретичні дії вазопресину через стимулювання аденілатциклази.

Підвищені рівні вазопресину у плазмі відіграють, певно, деяку роль у патогенезі застійної серцевої недостатності. (P.A. Van Zwieten, *Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, 1990, 7, 49). Як прогрес у напрямі лікування застійної серцевої недостатності, антагоністи нонапептидного вазопресинового V-2 рецептора індукували акварез низького осмотичного тиску та знижений периферичний опір у собак у притомному стані із застійною серцевою недостатністю (H. Ogawa, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3547). У деяких патологічних станах рівні вазопресину у плазмі можуть бути невідповідним чином завищені щодо даного осмотичного тиску, що спричиняє ниркову затримку води та гіпонатріємію. Гіпонатріємія, що асоціюється зі станами набрякості (цироз, застійна серцева недостатність, ниркова недостатність), може супроводжуватись синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH). Лікування уражених SIADH щурів антагоністом вазопресинового V-2 скоректувало існуючу у них гіпонатріємію (G. Fujisawa, *Kidney Int.* 1993, 44(1), 19). Завдяки, почасти, скорочувальній дії вазопресину у V-1 рецепторів в судинній сітці антагоністи вазопресинового V-1 знижують тиск крові, що може розглядатись як потенційне лікування гіпертензії. Таким чином, антагоністи вазопресинового рецепторів можуть бути корисними як терапевтичні засоби у станах гіпертензії, застійної серцевої недостатності/серцевої недостатності, коронарного вазоспазму, серцевої ішемії, цирозу печінки, ниркового вазоспазму, ниркової недостатності, церебрального набряку та ішемії, удару, тромбозу та затримки води.

Даний винахід спрямований на сполуки, що характеризуються наступними загальними формулами (I) та (II):



де m є ціле число від 1 до 2, таке, що "HET" у сполуці формули (II) є стабільною п'яти- або шестичленною моноциклічною ароматичною кільцевою системою, котра складається із вуглецевих атомів та одного гетероатому, де даний гетероатом вибирається із N, O або S, що може приєднуватись до будь-якого гетероатому або вуглецевого атома, внаслідок чого кінцева кільцева система є стабільною; наприклад, тіофен, фуран, пірол або піридин;

A вибирається із $-C(O)-$, SO_2 або CH_2 , краще, A є $-C(O)-$;

X вибирається із CH_2 або CH як частина олефіну;

X вибирається із CH_2 , CH як частина олефіну, NR_3 , S або O;

за умови, що коли Y є CH_2 , X є $(CH_2)_2$;

Z вибирається із N або CH;

R_1 вибирається із водню, алкілу, алкокси, галогену, аміноалкілу або нітро; Ar вибирається із нафтилу, де нафтил є заміщений, при потребі, одним - трьома замісниками, що вибираються незалежно із C_1-C_8 алкілу, C_1-C_8 алкокси, фторованого C_1-C_8 алкілу (краще, трифторометилу), фторованого C_1-C_8 алкокси (краще, трифторометоксиду), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C_1-C_4 алкіламіно (краще, $-NH-C_1-C_4$ алкілу), C_1-C_4 діалкіламіно (краще, $-N-[C_1-C_4$ алкіл] $_2$, де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними); або фенілу, де феніл є заміщений, при потребі, одним - трьома замісниками, що вибираються незалежно із C_1-C_8 алкілу, C_1-C_8 алкокси, фторованого C_1-C_8 алкілу, фторованого C_1-C_8 алкокси, C_1-C_8 аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_6 алкілтію або гідроксиду), C_1-C_8 аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкокси частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_6 алкілтію або гідроксиду), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C_1-C_8 алкіламіно, C_1-C_4 діалкіламіно (де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними), C_1-C_8 алкілсульфонілу, C_1-C_8 алкілтію, C_1-C_8 алкілсульфінілу, гетероарилу, другого фенілу (де другий феніл є заміщений, при потребі, одним - двома замісниками, що вибираються незалежно із C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкокси, фторованого C_1-C_4 алкілу, фторованого C_1-C_4 алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C_1-C_4 алкіламіно, C_1-C_4 діалкіламіно (де дані алкільні

групи можуть бути однаковими або різними), C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтію, або C₁-C₄ алкілсульфінілу;

R₂ вибирається із водню, NR₄COAr, NR₄CO-гетероарилу, NR₄Ar, CH=CH-Ar, CF=CH-Ar, CH=CF-Ar, CC1=CH-Ar, CH=CC1-Ar, C≡N - гетероарилу, CF=CH-гетероарилу, C≡N - F-гетероарилу, - CC1=CH-гетероарилу, CH≡C 1-гетероарилу, OCH₂-Ar, OCH₂-гетероарилу, SCH₂-Ar або NR₄CH₂Ar; краще, R₂ є NR₄COAr; ще краще, R₂ є NHCOAr;

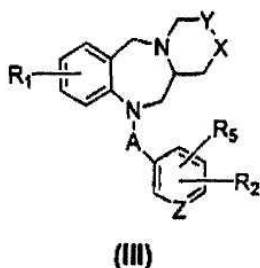
R₃ вибирається із водню, ацилу, алкілу, алкоксикарбонілу, алкілсульфонілу або арилсульфонілу;

R₄ вибирається із водню або C₁-C₄ алкілу; краще, R₄ є воднем або метилом; ще краще, R₄ є воднем та

R₅ вибирається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, хлору, фтору, гідрокси, діалкіламіно (де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними), трифторометилу або трифторометокси; та їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки даного винаходу є антагоністами вазопресинових рецепторів, корисні як акваретики, і загалом, придатні для лікування серцево-судинних захворювань.

Один варіант даного винаходу включає сполуку формули (III):



де R₁ вибирається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, галогену, аміно C₁-C₄ алкілу або нітро; R₂ є NHCOAr;

R₃ вибирається із водню, ацилу, алкілу, алкоксикарбонілу, алкілсульфонілу або арилсульфонілу; та

R₅ вибирається із водню, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, хлору, фтору, гідрокси, діалкіламіно, трифторометилу або трифторометокси;

усі інші змінні відповідають визначенням вище; та її фармацевтично прийнятні солі.

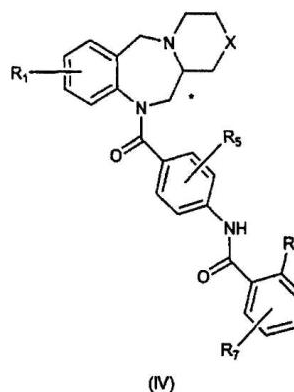
У даний винахід входить сполука, де X вибирається із CH₂, CH як частина олефіну, S або O; Z є CH;

Ar є фенілом, де феніл є заміщений, при потребі, одним - трьома замісниками, що вибираються незалежно із C₁-C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈ алкілу, фторованого C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтію або гідроксилу), C₁-C₈ аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкокси частина може бути заміще-

на принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтію або гідроксилу), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₈ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно (де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними), C₁-C₈ алкілсульфонілу, C₁-C₈ алкілтію, C₁-C₈ алкілсульфінілу, гетероарилу, другого фенілу (де другий феніл є заміщений, при потребі, одним - двома замісниками, що вибираються незалежно із C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, фторованого C₁-C₄ алкілу, фторованого C₁-C₄ алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно [де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними], C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтію, або C₁-C₄ алкілсульфінілу;

і всі інші змінні відповідають визначенням вище; та її фармацевтично прийнятні солі.

Один варіант даного винаходу включає сполуку формули (IV):



де R₆ вибирається із групи, що складається із фенілу (де даний феніл є заміщений, при потребі, одним - двома замісниками, що вибираються незалежно із C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, фторованого C₁-C₄ алкілу, фторованого C₁-C₄ алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно [де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними], C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтію, або C₁-C₄ алкілсульфінілу); аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору [краще, одним], і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену [краще, фтору або хлору], C₁-C₄ алкілу [краще, C₁-C₂ алкілу], C₁-C₆ алкілтію [краще, C₁-C₄] або гідроксилу), та аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкокси частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору [краще, одним], і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену [краще, фтору або хлору], C₁-C₄ алкілу [краще, C₁-C₄ алкілу], C₁-C₆ алкілтію [краще, C₁-C₄] або гідроксилу); та

R₇ вибирається незалежно із групи, що включає водень, фтор, хлор, гідроксил, C₁-C₆ алкіл (краще, C₁-C₄, і ще краще, C₁-C₂), C₁-C₆ алкокси (краще, C₁-C₄, і ще краще, C₁-C₂) та їх комбінації, де R₇ може являти одну - чотири незалежно виб-

(RS)-3,5-дихлоро-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-

тетрагідро-6H-[1,4]тіазино[4,3-а] [1,4]-безодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід;

(RS)-2-метил-3-йодо-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6H-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід;

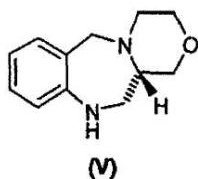
(RS)-2-фторофеніл-N-[4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6H-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід;

(S)-2-феніл-N-[3-диметиламіно-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6H-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід;

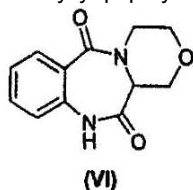
(S)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6H-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Інший варіант даного винаходу включає проміжну сполуку формули (V):



Інший варіант даного винаходу включає проміжну сполуку формули (VI):



Ілюстрацією даного винаходу слугує фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та будь-яку зі сполук, що описані вище. Ілюстрацією даного винаходу слугує фармацевтична композиція, що одержана шляхом змішування будь-якої зі сполук, котрі описані вище, та фармацевтично прийнятного носія. Ілюстрацією даного винаходу слугує спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування будь-якої зі сполук, котрі описані вище, та фармацевтично прийнятного носія.

Прикладом даного винаходу слугує спосіб лікування застійної серцевої недостатності у суб'єкта, що потребує такого лікування, котрий включає призначення даному суб'єкту терапевтично ефектної кількості будь-якої зі сполук або фармацевтичних композицій, що описані вище.

Подальшим прикладом даного винаходу слугує спосіб лікування застійної серцевої недостатності, в якому терапевтично ефективна кількість даної сполуки складає від приблизно 0,1 до приблизно 300мг/кг/добу.

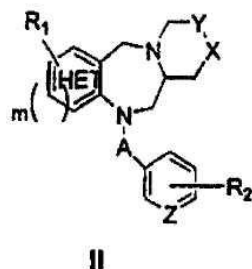
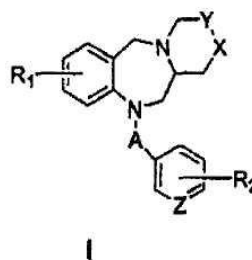
Додатковою ілюстрацією даного винаходу слугує спосіб лікування стану, котрий вибирається із гіпертензії, застійної серцевої недостатності, серцевої недостатності, коронарного вазоспазму, серцевої ішемії, цирозу печінки, ниркового вазоспазму, ниркової недостатності, церебрального набряку та ішемії, удару, тромбозу або затримки води, у суб'єкта, який потребує такого лікування, що включає призначення даному суб'єкту терапевтично ефектної кількості будь-якої зі сполук або фармацевтичних композицій, що описані вище.

Краще, коли терапевтично ефективна кількість сполуки, що призначена для лікування будь-якого із зазначених станів, складає від приблизно 0,1 до приблизно 300мг/кг/добу.

Даний винахід також включає застосування будь-якої зі сполук, що описані вище, для виготовлення медикаментів для лікування стану, котрий вибирається із гіпертензії, застійної серцевої недостатності, серцевої недостатності, коронарного вазоспазму, серцевої ішемії, цирозу печінки, ниркового вазоспазму, ниркової недостатності, церебрального набряку та ішемії, удару, тромбозу або затримки води, у суб'єкта, який потребує такого лікування.

Детальний опис винаходу

Даний винахід запроваджує трициклічні бензодіазепінові сполуки, що корисні як антагоністи вазопресину. У більш конкретному викладі, сполуки формул (I) та (II) інгібують зв'язування вазопресину з V-1 та V-2 рецепторами і тому придатні для лікування станів із підвищеним судинним опором. Приклади станів із підвищеним судинним опором включають, але не обмежуються цим, застійну серцеву недостатність, набряк, стани затримки води і таке інше. Більш конкретно, даний винахід спрямований на сполуки формул (I) та (II):



та їх фармацевтично прийнятні солі;

де A, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ та m є такі як визначено вище.

Трициклічні бензодіазепінові сполуки даного винаходу є антагоністами вазопресинового рецептора, і у варіанті, якому віддається перевага, є перорально активними. Як продемонстровано на результатах фармакологічних досліджень, що описані нижче, дані сполуки виявляють здатність блокувати зв'язування вазопресину з рекомбінантними V-1 та V-2, і знижують аргініно-вазопресиновий підвищений кров'яний тиск у тваринних моделях.

Сполуки даного винаходу можуть також бути присутніми у формі фармацевтично прийнятних солей. Для використання у медицині солі сполук даного винаходу являють собою нетоксичні "фармацевтично прийнятні солі". Проте інші солі можуть бути корисними у виготовленні сполук згідно

з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Типові органічні або неорганічні кислоти включають, але не обмежуються цим, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, хлорну, сірчану, азотну, фосфорну, оцтову, пропіонову, гліколеву, молочну, бурштинову, малеїнову, фумарову, яблучну, винну, лимонну, бензойну, мигдалеву, метансульфонову, гідроксietансульфонову, бензолсульфонову, шавлеву, памову, 2-нафталінсульфонову, р-толуолсульфонову, циклогексансульфамінову, саліцилову, сахарінову або трифторооцтову кислоту.

Якщо сполуки згідно з даним винаходом мають принаймні один хіральний центр, вони можуть відповідно існувати як енантіомери. Коли дані сполуки мають два або більше хіральних центри, вони можуть додатково існувати як діастереомери. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші входять в обсяг даного винаходу. Крім того, деякі кристалічні форми даних сполук можуть існувати як поліморфи і як такі, як мається на думці, також включені у даний винахід. Крім того, деякі сполуки можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати, як мається на думці, також включені в обсяг даного винаходу.

Термін "суб'єкт" у даному тексті стосується тварин, краще, ссавців, ще краще, людей, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Під виразом "терапевтично ефективна кількість" у даному тексті мається на думці така кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну реакцію у тканинній системі, тварині або людині, котру очікує дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клініцист, яка включає послаблення симптомів хвороби або розладу, що піддаються лікуванню.

Якщо окремо не зазначено, в даному тексті терміни алкіл та алкокси, коли вони застосовуються окремо або як частина групи замісника, включають групи з прямими та розгалуженими ланцюгами, циклічні (зі звислими вуглецевими ланцюгами або без таких) групи, що мають від 1 до 8 вуглецевих атомів, або будь-яку кількість у зазначених межах. Наприклад, алкіл радикали включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, sec-бутил, t-бутил, n-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, n-гексил, 2-гексил та 2-метилпентил. Алкокси радикали є кисневими ефірами, що утворені із попередньо описаних алкільних груп з прямими та розгалуженими ланцюгами або циклічними алкільних груп. Циклоалкіл та циклоалкокси групи містять 3-8 кільцевих вуглеців, краще, 5-7 кільцевих вуглеців. Подібно до цього, алкеніл та алкініл групи включають алкени та алкіни з прямими та 14 розгалуженими ланцюгами або циклічними алкени та алкіни, що мають 1-8 вуглецевих атомів, або будь-яку кількість у зазначених межах.

Терміни "Ar" та "арил" у даному тексті є синонімами і стосуються незаміщеної або заміщеної ароматичної групи, такої як феніл та нафтил. Коли Ar або арильна група є заміщеною, вона може містити 1-3 замісника, котрі вибираються незалежно із C₁-C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈

алкілу (наприклад, трифторометилу), фторованого C₁-C₈ алкокси (наприклад, трифторометокси), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно (тобто, -NH-C₁-C₄ алкілу), C₁-C₄ діалкіламіно (тобто, -N[C₁-C₄ алкіл]₂, де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними), або фенілу, де феніл є заміщений, при потребі, одним - трьома замісниками, що вибираються незалежно із C₁-C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈ алкілу, фторованого C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтію або гідроксилу), C₁-C₈ аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкокси частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору, і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₆ алкілтію або гідроксилу), галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₈ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно (де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними), C₁-C₈ алкілсульфонілу, C₁-C₈ алкілтію, C₁-C₈ алкілсульфінілу, гетероарилу, другого фенілу (де другий феніл є заміщений, при потребі, одним - двома замісниками, що вибираються незалежно із C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, фторованого C₁-C₄ алкілу, фторованого C₁-C₄ алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно [де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними], C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтію, або C₁-C₄ алкілсульфінілу).

Термін "HET" або "гетероарил" у даному тексті репрезентує стабільну незаміщену або заміщену п'яти- або шестичленну моноциклічну ароматичну кільцеву систему, або дев'яти чи десятичленну бензо-злиту гетероароматичну кільцеву систему, котра складається із вуглецевих атомів та з від одного до трьох гетероатомів, що вибираються із N, O або S. Дана гетероарильна група може бути приєднана до будь-якого гетероатома або вуглецевого атома, внаслідок чого утворюється стабільна структура. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, тіофеніл, фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразоліл, піроліл, тiazоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, бензопіразоліл, індоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл або хінолініл. Гетероарильні групи, яким віддається перевага, включають піридиніл, тіофеніл, фураніл та хінолініл. Коли дана гетероарильна група є заміщеною, вона може мати один-три замісника, що вибираються незалежно із C₁-C₈ алкілу, галогену, арилу, гетероарилу, алкокси, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, нітро, гідрокси.

Під терміном "аралкіл" мається на думці алкільна група, що заміщена арильною групою (наприклад, бензил, фенілетил). Подібно до цього, термін "аралкокси" відповідає алкокси групі, що заміщена арильною групою (наприклад, бензилокси). Термін аміноалкіл стосується алкільної групи,

що заміщена аміногрупою (тобто, -алкіл-NH₂). Термін "алкіламіно" стосується аміногрупи, що заміщена алкільною групою (тобто, -NH-алкіл). Термін "діалкіламіно" стосується аміногрупи, що двічі заміщена алкільними групами, де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними (тобто, -N-[алкіл]₂). Під терміном "алкілтіо" мається на думці алкілтіолефірна група (тобто, -S-алкіл).

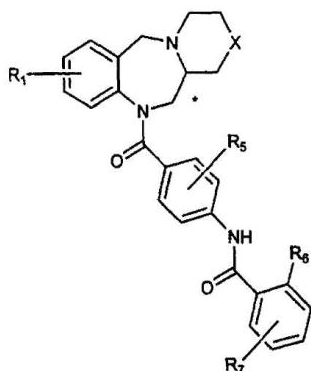
Під терміном "ацил" у даному тексті мається на думці органічний радикал, що має 2-6 вуглецевих атомів (розгалужений або прямий ланцюг), одержаний із органічної кислоти шляхом вилучення гідроксильної групи.

Термін "галоген" включає йод, бром, хлор та фтор.

У тих випадках, коли терміни "алкіл" або "арил", або будь-який із їх префіксних коренів з'являються у назві замісника (наприклад, аралкіл, діалкіламіно), їх слід інтерпретувати як такі, що включають обмеження, подані вище для "алкіл" та "арил". Позначені номери вуглецевих атомів (наприклад, C₁-C₆) мають незалежно стосуватись кількостей вуглецевих атомів в алкільній або циклоалкільній складовій або алкільної частини більшого замісника, в якому алкіл має вигляд його префіксного кореня.

Припускають, що визначення будь-якого замісника або змінної у конкретному місцеположенні в молекулі не залежить від їх визначень в інших місцеположеннях даної молекули. Зрозуміло, що замісники та схеми заміщення у сполуках даного винаходу можуть вибиратись звичайним фахівцем у даній галузі у такий спосіб, щоб забезпечити хімічну стабільність даних сполук та їх легкий синтез з використанням як відомих способів, так і способів, що викладені у даному винаході.

Один варіант даного винаходу включає сполуку формули (IV):



(IV)

де R₆ вибирається із групи, що складається із фенілу (де даний феніл є заміщений, при потребі, одним - двома замісниками, що вибираються незалежно із C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкокси, фторованого C₁-C₄ алкілу, фторованого C₁-C₄ алкокси, галогену, ціано, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно, C₁-C₄ діалкіламіно [де дані алкільні групи можуть бути однаковими або різними], C₁-C₄ алкілсульфонілу, C₁-C₄ алкілтіо, або C₁-C₄ алкілсульфінілу); аралкілу (де, при потребі, алкільна або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкільна частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору [краще, одним], і/або ариль-

на частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену [краще, фтору або хлору], C₁-C₄ алкілу [краще, C₁-C₂ алкілу], C₁-C₆ алкілтіо [краще, C₁-C₄] або гідроксилу), та аралкокси (де, при потребі, алкокси або арильна частини є незалежно заміщеними, і алкокси частина може бути заміщена принаймні одним атомом фтору [краще, одним], і/або арильна частина може бути незалежно заміщена одним - двома замісниками, що вибираються із галогену [краще, фтору або хлору], C₁-C₄ алкілу [краще, C₁-C₂ алкілу], C₁-C₆ алкілтіо [краще, C₁-C₄] або гідроксилу); та

R₇ вибирається незалежно із групи, що включає водень, фтор, хлор, гідроксил, C₁-C₆ алкіл (краще, C₁-C₄, і ще краще, C₁-C₂), C₁-C₆ алкокси (краще, C₁-C₄, і ще краще, C₁-C₂) та їх комбінації, де R₇ може являти одну - чотири незалежно вибраних груп.

Термін "композиція", як мається на думці у даному тексті, охоплює як продукт, що включає визначені інгредієнти у визначених кількостях, так і будь-який продукт, що є результатом, прямим або непрямым, комбінування зазначених визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Застосування даних сполук для лікування розладів, пов'язаних з підвищеним судинним опором, може бути визначено за допомогою способів, що описані в даному винаході. Тому даний винахід запроваджує спосіб лікування розладів, пов'язаних із судинним опором, у суб'єкта, що потребує такого лікування, котрий включає призначення будь-якої зі сполук, котрі описані в даному тексті, у кількості, що ефективна для лікування розладів, пов'язаних із судинним опором. Дана сполука може вводиться пацієнту, котрий потребує такого лікування, за будь-якою звичайною схемою, включаючи, але не обмежуючись цим, пероральне, назальне, сублінгвальне, окулярне, трансдермальне, ректальне, вагінальне та парентеральне (тобто підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньошкірне, внутрішньовенне і так далі) введення.

Даний винахід також запроваджує фармацевтичні композиції, що включають одну або більше сполук даного винаходу сумісно з фармацевтично прийнятним носієм.

Для одержання фармацевтичної композиції даного винаходу одну або більше сполук формули (I) або (II), або її сіль як активний інгредієнт ретельно змішують з фармацевтичним носієм згідно зі звичайними методиками виготовлення фармацевтичних композицій, де зазначений носій може набувати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, бажаної для застосування (наприклад, пероральної або парентеральної, такої як внутрішньом'язова). Придатні фармацевтично прийнятні носії добре відомі у даній галузі. Опис деяких таких фармацевтично прийнятних носіїв можна знайти у роботі Handbook of Pharmaceutical Excipients, що видана Американською Фармацевтичною Асоціацією та Фармацевтичним Товариством Великої Британії.

Способи складання фармацевтичних композицій описані у багатьох виданнях, таких як Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition. Revised and Expanded. Volumes 1-3, ed. By Lieber-

man et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volumes 1-2, ed. By Avis et al.; та Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volumes 1-2. ed. by Lieberman et al., що видані Marcel Dekker, Inc.

При виготовленні фармацевтичної композиції даного винаходу у рідкій дозовій формі для перорального, локального та парентерального призначення можуть застосовуватись будь-які звичайні фармацевтичні середовища або наповнювачі. Так, для рідких дозових форм, таких як суспензії (тобто колоїди, емульсії та дисперсії) та розчини, придатні носії та добавки включають, але не обмежуються цим, фармацевтично прийнятні змочувальні агенти, диспергатори, флокулянти, загусники, агенти, що контролюють рН (тобто буфери), агенти, що контролюють осмос, барвники, коригенти смаку та запаху, консерванти (тобто агенти для контролювання мікробного росту і так далі), і в цьому разі можуть застосовуватись рідкі наповнювачі. Не всі з перелічених вище компонентів потрібні для кожної рідкої дозової форми.

У твердих пероральних препаратах, таких як, наприклад, порошки, гранули, капсули, облатки, капсуляторки, пілюлі та таблетки (кожен з яких може бути негайної дії, уповільненої дії та тривалої дії), придатні носії та добавки включають, але не обмежуються цим, розріджувачі, гранулятори, мастила, зв'язуючі речовини, агенти, що сприяють ковзанню, агенти, що сприяють дезінтеграції, і таке подібне. Завдяки легкості вживання, таблетки та капсули являють собою найбільш зручні одиничні форми перорального дозування, і в цьому випадку застосовуються, очевидно, тверді фармацевтичні носії. При бажанні за допомогою стандартних методів таблетки можуть бути покриті цукром, желатином, іншими плівками або ентеросолюбильною оболонкою.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять на одиницю дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку і таке подібне кількість активного інгредієнта, що достатня для доставки ефективної дози як описано вище. Фармацевтичні композиції даного винаходу містять на одиницю дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку і таке подібне від приблизно 0,03 мг до приблизно 100 мг/кг (краще, від приблизно 0,1 до приблизно 30 мг/кг) і можуть призначатись при дозуванні від приблизно 0,1 до приблизно 300 мг/кг/добу (краще, від приблизно 1 до приблизно 50 мг/кг/добу, і ще краще, від приблизно 0,03 до приблизно 10 мг/кг/добу). Краще, коли для способу лікування розладів, пов'язаних із судинним опором, що описаний у даному винаході, з використанням будь-яких сполук, як визначено в даному тексті, форма дозування включає фармацевтично прийнятний носій, що містить від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг, краще, від приблизно 5 мг до приблизно 50 мг даної сполуки, і може бути будь-якою, котра придатна для вибраного способу застосування. Проте, дози можуть варіювати у залежності від вимог пацієнтів, серйозності даного стану хвороби, що піддається лікуванню, та типу використаної сполуки. Можуть застосовуватись як добові схеми уживання ліків, так і пост-періодичні.

Переважа віддається композиціям у таких одиничних дозових формах як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, коржики, стерильні парентеральні розчини або суспензії, мірні аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, пристрої для самоін'єкції або супозиторії; для перорального, інтраназального, сублінгвального, інтраокулярного, трансдермального, парентерального, ректального, вагінального, інгаляційного або інсуфляційного введення. Як альтернатива, дані композиції можуть бути у формі, що придатна для вживання раз на тиждень або раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль даної активної сполуки, така як деканат, може бути пристосована для створення депо-препарату для внутрішньом'язової ін'єкції.

Для приготування твердих фармацевтичних композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішується з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними таблетковими інгредієнтами, такими як розріджувачі, зв'язуючі речовини, адгезиви, агенти, що сприяють дезінтеграції, мастила, агенти, що протидіють злипанню, та агенти, що сприяють ковзанню. Придатні розріджувачі включають, але не обмежуються цим, крохмаль (тобто кукурудзяний, пшеничний або картопляний крохмаль, що може бути гідролізований), лактозу (гранульовану, висушену розпиленням або безводну), цукрозу, розріджувачі на основі цукрози (кондитерський цукор, цукроза плюс приблизно 7-10 ваг.% інвертного цукру; цукроза плюс приблизно 3 ваг.% модифікованих декстринів; цукроза плюс інвертний цукор, приблизно 4 ваг.% інвертного цукру, приблизно 0,1-0,2 ваг.% кукурудзяного крохмалю та стеарат магнію), декстроза, цукрозу, інозитол, сорбітол, мікрокристалічна целюлоза (тобто мікрокристалічна целюлоза AVICEL™, що постачається корпорацією FMC), дикальцій фосфат, кальцій сульфат дигідрат, кальцій лактат тригідрат і таке подібне. Придатні зв'язуючі речовини та адгезиви включають, але не обмежуються цим, аравійську камедь, гуар, трагакант, желатин, глюкозу, крохмаль та целюлози (тобто метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і таке подібне), водорозчинні або диспергуючі зв'язуючі речовини (тобто альгінова кислота та її солі, магній алюміній силікат, гідроксиметилцелюлоза [тобто TYLOSE™, що постачається Hoechst Celanese], поліетиленгліколь, полісахаридні кислоти, бентоніти, полівінілпіролідон, поліметакрилати та прежелатинований крохмаль) і таке подібне. Придатні агенти, що сприяють дезінтеграції, включають, але не обмежуються цим, крохмалі (кукурудзяний, картопляний і так далі), натрій крохмаль гліколяти, прежелатиновані крохмалі, глини (магній алюміній силікат), целюлози (такі як структурована натрій карбоксиметилцелюлоза та мікрокристалічна целюлоза), альгірати, прежелатиновані крохмалі (тобто кукурудзяний крохмаль і так далі), смоли (тобто агар, гуар, плоди робінії, карайя, пектин та трагакант), структурований полівінілпіролідон і таке подібне. Придатні мастила та агенти, що протидіють злипанню, включають, але не обмежуються цим, стеарати (магнію, кальцію та натрію), стеаринову кислоту, талькові воски, стеарожир, борну кислоту, хлорид

натрію, DL-лейцин, карбовакс 4000, карбовакс 6000, олеат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, натрій лаурил сульфат, магній лаурил сульфат і таке подібне. Придатні агенти, що сприяють ковзанню, включають, але не обмежуються цим, тальк, кукурудзяний крохмаль, кремнезем (тобто CAB-O-SIL™ кремнезем, що постачається Cabot, SYLOID™ кремнезем, що постачається W.R. Grace/Davison, та AEROSIL™ кремнезем, що постачається Degussa) і таке подібне. Підсолоджувачі та ароматизатори можуть додаватись до жувальних твердих форм дозування для поліпшення смакових якостей даної пероральної форми дозування. На додаток, барвники та покриття можуть додаватись або наноситись на дані тверді форми дозування для легкості ідентифікації даних ліків або з естетичними цілями. Зазначені носії змішуються з фармацевтично активними речовинами для утворення точної відповідної дози активної речовини з відповідним терапевтичним профілем виділення.

Загалом, зазначені носії змішують з фармацевтично активними речовинами для утворення попередньої твердої композиції, що містить гомогенну суміш фармацевтично активної речовини даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі. Загалом, дану попередню композицію одержують за допомогою одного із трьох звичайних методів: (а) мокрого гранулювання, (б) сухого гранулювання та (с) сухого змішування. Коли зазначені попередні композиції називають гомогенними, мають на думці, що активний інгредієнт є рівномірно диспергованим по всій даній композиції, так що дана композиція може бути легко підрозділена на однаково ефективні дозові форми, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім дану попередню тверду композицію підрозділяють на одиничні дозові форми типу, розглянутого вище, що містять від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг активного інгредієнту даного винаходу. Таблетки або пілюлі, що містять дані нові композиції, можуть бути також складені як багатошарові таблетки або пілюлі для запровадження продуктів тривалого виділення або подвійного виділення. Наприклад, таблетка або пілюля подвійного виділення може включати внутрішній дозовий компонент та зовнішній дозовий компонент, останній у формі оболонки навколо першого. Зазначені компоненти можуть бути розділені ентросолюбильним шаром, котрий захищає від дезінтеграції у шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим у дванадцятипалу кишку або забезпечує затримку його виділення. Для таких ентросолюбильних шарів або покриттів може використовуватись різновид матеріалів, включаючи ряд полімерних матеріалів, таких як шелак, ацетати целюлози (тобто целюлоза ацетат фталат, целюлоза ацетат триметилат), полівініл ацетат фталат, гідроксипропіл метилцелюлоза фталат, гідроксипропіл метилцелюлоза ацетат сукцинат, сополімери метакрилату та етилакрилату, сополімери метакрилату та метилметакрилату і таке подібне. Таблетки тривалого виділення можуть також бути виготовлені нанесенням плівки або мокрим гранулюванням з використанням малорозчинних або нерозчинних речовин у розчині (котрі для мокрого гранулювання слугують зв'язу-

ючими агентами), або легкоплавких твердих речовин у розплавленій формі (котрі у мокрому гранулюванні можуть включати активний інгредієнт). Ці матеріали включають природні та синтетичні полімерні воски, гідровані олії, жирні кислоти та спирти (наприклад, бджолиний віск, карнаубський віск, цетиловий спирт, цетилстеариловий спирт і таке подібне), ефіри жирних кислот, металічні мила та інші прийнятні матеріали, що можуть застосовуватись для обмеження розчинності даного активного інгредієнта шляхом гранулювання, нанесення покриття, захоплення або іншими способами з метою одержання продукту пролонгованого або тривалого виділення.

Рідкі форми, в які можуть бути включені нові композиції даного винаходу для перорального застосування або для ін'єкцій, включають, але не обмежуються цим, водні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або олійні суспензії та ароматизовані емульсії з їстівними оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова або арахісова олія, так само як і еліксири та подібні фармацевтичні наповнювачі. Придатні суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як аравійська камедь, агар, альгінат (тобто пропілен альгінат, натрій альгінат і таке подібне), гуар, карайю, плоди робінії, пектин, трагакант та ксантанову смолу, целюлози, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза, їх комбінації, синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, карбомер (тобто карбоксиполіметилен) та поліетилеңгліколь; глини, такі як бентоніт, гекторит, атапульгіт або сепіоліт; та інші фармацевтично прийнятні суспендуючі агенти, такі як лецитин, желатин або подібне. Придатні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються цим, натрій докузат, натрій лаурил сульфат, полісорбат, октосинол-9, ноноксинал-10, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, поліоксамер 188, поліоксамер 235 та їх комбінації. Придатні дефлокулянти або диспергуючі агенти включають лецитини фармацевтичної чистоти. Придатні флокулянти включають, але не обмежуються цим, прості нейтральні електроліти (тобто хлорид натрію, хлорид калію і таке подібне), вискозарядні нерозчинні полімери та поліелектролітні речовини, водорозчинні двовалентні або тривалентні іони (тобто солі кальцію, галун або сульфати, цитрати та фосфати (котрі можуть бути застосовані у композиціях сумісно як рН буфери та флокулянти). Придатні консерванти включають, але не обмежуються цим, парабени (тобто метил, етил, пропіл та бутіл), сорбінову кислоту, тимеросал, солі четвертинного амонію, бензиловий спирт, бензойну кислоту, хлорогексидин глюконат, фенілетанол і таке подібне. Існує багато рідких наповнювачів, що можуть використовуватись у рідких фармацевтичних дозових формах, проте, даний рідкий наповнювач, що використовується у конкретній дозовій формі, має бути сумісним з даним (и) суспендуючим (и) агентом (ами). Наприклад, неполярні рідкі наповнювачі, такі як ефіри жирних кислот та олії, краще всього застосовувати з таки-

ми суспендуєчими агентами як поверхнево-активні сполуки з низьким HLB (гідрофільно-ліпофільним балансом), стеаралконій гекторит, нерозчинні у воді смоли, нерозчинні у воді плівкоутворюючі полімери і таке подібне. Навпаки, полярні рідини, такі як вода, спирти, поліюли та гліколі краще використовувати з такими суспендуєчими агентами як поверхнево-активні речовини з більш високим HLB, глинисті силікати, смоли, водорозчинні целюлози, водорозчинні полімери і таке подібне. Для парентерального призначення бажані стерильні суспензії та розчини. Рідкі форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії та суспензії. Коли потрібне внутрішньовенне введення, використовують ізотонічні препарати, які загалом містять придатні консерванти.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть застосовуватись інтраназально, шляхом місцевого введення придатних інтраназальних носіїв, або трансдермально, з використанням наскірних бляшок, склад яких добре відомий фахівцям у даній галузі. При трансдермальній системі доставки введення терапевтичної дози за даною схемою дозування здійснюється, звичайно, безперервно, а не у переривчастий спосіб.

Сполуки даного винаходу можуть також застосовуватись у формі ліпосомних систем доставки, таких як невеликі одношарові везикули, великі одношарові везикули, багатшарові везикули і таке подібне. Ліпосоми можуть бути утворені з різних видів фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін, фосфатидилхоліні і таке подібне.

Сполуки даного винаходу можуть також доставлятися за допомогою моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, до яких приєднані молекули даної сполуки. Сполуки даного винаходу можуть також сполучатись з розчинними полімерами як цільовими носіями ліків. Такі полімери можуть включати, але не обмежуються цим, полівінілпіролідон, пірановий сополімер, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксигетиласпартамідфенол або поліетиленоксид - полілізін, заміщений пальмітоїловим залишком. Крім того, сполуки даного винаходу можуть сполучатись з класом полімерів, що піддаються біологічному розкладу, котрі корисні для досягнення контролюваного виділення лікарської речовини, наприклад, з гомополімерами та сополімерами (що відповідає полімерам, котрі містять дві або більше хімічно відмінних повторюваних одиниць) лактиду (який включає молочну кислоту, d-, 1- та мезолактид), гліколідом (включаючи гліколевую кислоту), ϵ -капролактоном, р-діоксаноном (1,4-діоксан-2-он), триметилен карбонатом (1,3-діоксан-2-он), алкільними похідними триметилен карбонату, δ -валеролактоном, β -бутиролактоном, γ -бутиролактоном, ϵ -декалактоном, гідроксибутиратом, гідроксивалератом, 1,4-діоксепан-2-оном (включаючи його дімер 1,5,8,12-тетраоксациклотетрадекан-7,14-діон), 1,5-діоксепан-2-оном, 6,6-диметил-1,4-діоксан-2-оном, поліортоефірами, поліацеталами, полігідропіранами, поліціаноакрилатами та структурованими або амфіпатичними блоксополімерами їх гідрофіль та сумішей.

Коли способи одержання сполук згідно з даним винаходом дають суміші стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені за допомогою звичайних методів, таких як препаративна хроматографія. Дані сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі, або за допомогою енантіоспецифічного синтезу чи шляхом розщеплення можуть бути одержані окремі енантіомери. Дані сполуки можуть, наприклад, бути розщеплені на окремі енантіомери за допомогою стандартних методів, таких як утворення діастереомерних пар шляхом солеутворення. Дані сполуки можуть бути також розщеплені шляхом утворення діастереомерних ефірів або амідів з наступним хроматографічним розділенням та вилученням побічної хіральної речовини. Як альтернатива, дані сполуки можуть бути розщеплені методом вискоефективної рідинної хроматографії з використанням хіральної колонки.

Під час проведення будь-якого процесу одержання сполук даного винаходу може виникнути потреба та/або бажання захистити чутливі або реакційні групи на будь-якій із відповідних молекул. Це може бути досягнуто за допомогою звичайних захисних груп, таких як описані у роботі Protective Groups in Organic Chemistry, ed. by J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991. Дані захисні групи можуть бути вилучені на будь-якій зручній наступній стадії з використанням відомих у цій галузі методів.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись у будь-якій із розглянутих вище композицій та згідно зі схемами дозування, що встановились у даній галузі для лікування у суб'єкта розладів, пов'язаних з судинним опором.

Добова доза фармацевтичної композиції даного винаходу може варіювати у широких межах від приблизно 0,01 до приблизно 30000 мг на дорослу людину за добу, проте краще, коли дана доза знаходиться у межах від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг на дорослу людину за добу. Для перорального вжитку дані композиції запроваджують, переважно, у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0 та 500,0 мг даного активного інгредієнта для симпатоматичного підбору дози для суб'єкта, що має лікуватись. Ефективна кількість даної лікарської речовини звичайно постачається при дозовому рівні від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 300 мг/кг ваги тіла за добу. Краще, коли ці межі складають від приблизно 0,03 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла за добу, і ще краще, від приблизно 0,03 до приблизно 10 мг/кг ваги тіла за добу. Дані сполуки можуть вживатись за схемою від 1 до 4 разів на добу.

Оптимальні дози для застосування можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі і будуть варіювати у залежності від конкретної сполуки, способу вживання, концентрації препарату та прогресу даного хворобливого стану. Крім того, слід урахувати чинники, які пов'язані з особливостями суб'єкта, що піддається лікуванню, такі як його вік, вага, харчування та час уживання. Це потребує додаткового коригування даної дози до відпо-

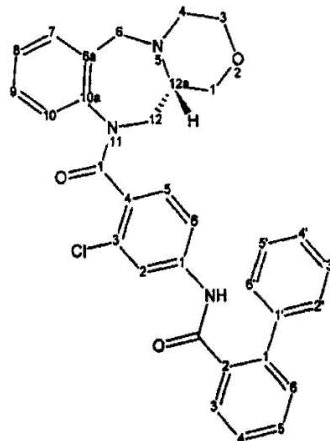
відного терапевтичного рівня.

Перелік скорочень, що використовуються у тексті даного винаходу та у Прикладах і на схемах:

Bn або Bzl	= бензил
Boc	= t-бутоксикарбоніл
BOP-Cl	= біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфіновий хлорид
CBZ	= бензилоксикарбоніл
CP	= сполука
DCM	= дихлорометан
DIC	= діізопропілкарбодіїмід
DIEA	= діізопропілетиламін
DMAP	= 4-диметиламінопіридин
DMF	= N,N-диметилформамід
DMSO	= диметилсульфоксид
EDC	= етил диметиламінопропілкарбодіїмід
Et ₂ O	= діетиловий ефір
EtOAc	= етилацетат
EtOH	= етанол
HBTU	= 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторофосфат
HOBT	= гідроксибензотриазол
HPLC	= вискоєфективна рідинна хроматографія
i-Pr	= ізопропіл
LAH	= літій алюміній гідрид
Me	= метил
MeOH	= метанол
MPK	= мг/кг
NMM	= N-метилморфолін
NT	= не випробувалась
Ph	= феніл
PPT	= осад
RT або rt	= кімнатна температура

TEA	= триетиламін
THF	= тетрагідрофуран
TFA	= трифторооцтова кислота
Z	= бензилоксикарбоніл

Спосіб найменування сполук даного винаходу відповідає прийнятим номенклатурним правилам. Де це застосовується, літери "R" або "S" вказують на абсолютну конфігурацію (правила Кана-Інгольда-Прелога). Наприклад, структурні назви загалом одержують згідно з наступною системою:

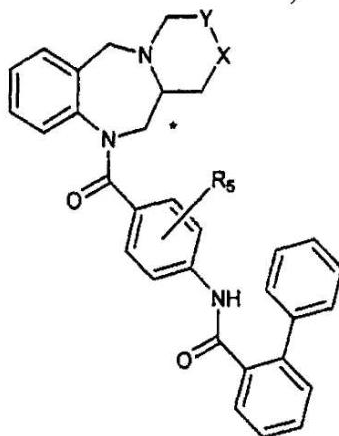


Так, назва Сполуки 4 наступна:

(8)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12a-тетрагідро-6H-[1,4]оксазино[4,3-a][1,4]-бензодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл] бензамід.

Сполуки даного винаходу, яким віддається особлива перевага, включають такі, що наведені у Таблиці I.

Таблиця I



Приклад №	X	Y	R ₅	Конфіг.
1	CH ₂	CH ₂	H	RS
2	CH	CH	H	RS
3	S	CH ₂	H	RS
4	O	CH ₂	3-Cl	R

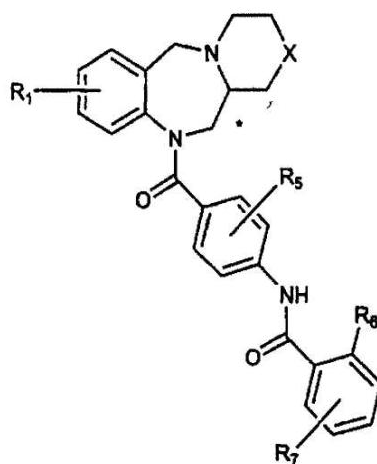
Сполуки даного винаходу, де X та Y є метиленом, можуть бути одержані як показано на Схемі AA. Ізотсвий ангідрид та піпеколінову кислоту конденсували при високій температурі у

DMF для утворення проміжного аміді AA3. Амід AA3 був відновлений літій алюміній гідридом при нагріванні із оберненим холодильником у THF і потім сполучений з хлороангідридом AA5 для

утворення 4-нітробензаміду АА6. Дана нітрогрупа може бути відновлена до відповідного аміну цинком і потім сполучена з хлорангідридом АА8 з утворенням кінцевого продукту АА9. Для сполук, де X є O або S, і X є метиленом, циклічна амінокислотна проміжна сполука, що відповідає АА1,

може бути одержана як у роботі U. Larsson and R. Carlson, Acta Chimica Scandinavica 1994, 48, 517-525. Для сполук, де X є CH і X є CH (олефін), циклічна амінокислотна проміжна сполука, що відповідає АА1, може бути одержана як у роботі F. Rutjes, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 677-680.

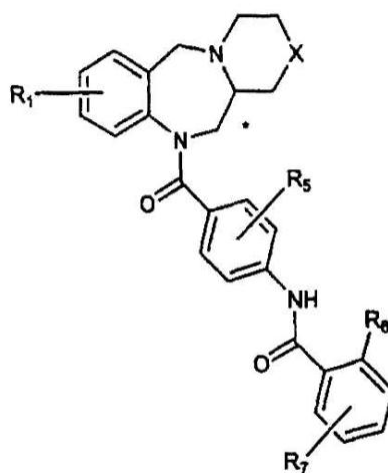
Таблиця 2



(IV)

Прикл.№	X	R ₁	R ₅	R ₆	R ₇	Конфіг.
5	O	H	3-Cl	4'-OH-Ph	H	S
6	O	H	3-Cl	Ph	4-OH	S
7	O	H	3-Cl	3'-OH-Ph	H	S
8	O	H	3-Cl	Ph	5-OH	S
9	O	H	3-Cl	4-Me-2-thi	4-F	RS
10	O	H	3-Cl	Me	6-Me	RS
11	O	H	3-Cl	Me	3-Me	RS
12	O	H	H	4'-Me-Ph	H	RS
13	O	H	3-Cl	Ph	H	R
14	O	H	3-OMe	Ph	H	RS
15	O	H	2-Ome	Ph	H	RS
16	O	H	3-Cl	F	3,4,5-F ₃	RS
17	O	H	3-Cl	Cl	5-F	RS
18	O	H	3-Cl	F	3-Cl	RS
19	O	H	3-Cl	SCHF ₂	H	RS
20	O	H	H	Ph	H	RS
21	O	H(5-оксо)	3-Cl	Ph	H	RS
22	O	H	2-OH	Ph	H	RS
23	O	H	3-OH	Ph	H	RS
24	O	H	3-Cl	Me	H	RS
25	O	H	3-Cl	4'-Me-Ph	H	RS
26	O	H	H	Me	H	RS
27	O	H	3-Me	Me	H	RS
28	O	H	3-Me	4'-Me-Ph	H	RS
29	O	H	3-Me	Ph	H	RS
30	O	H	3-F	4'-Me-Ph	H	RS

Таблиця III

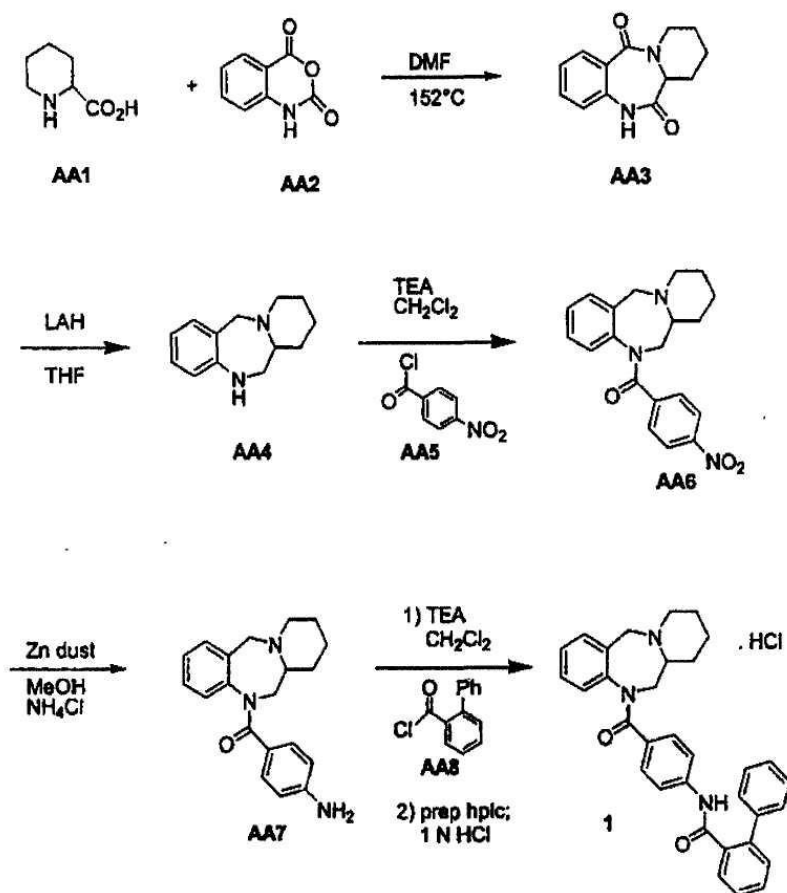


(IV)

Прикл. №	X	R ₁	R ₅	R ₆	R ₇	Конфіг.
3	S	H	H	Ph	H	RS
31	S	8-OMe	H	Ph	H	RS
32	S	8-F	H	Ph	H	RS
33	S	8,9-(OMe) ₂	H	Ph	H	RS
34	S	9-Cl	H	Ph	H	RS
35	S	8,9-(F) ₂	H	Ph	H	RS
36	S	8-Me	H	Ph	H	RS
37	S	8-Cl	H	Ph	H	RS
38	S	8-F	3-Cl	Ph	H	RS
39	S	10-Me	H	Ph	H	RS
40	S	10-OMe	H	Ph	H	RS
41	S	H	3-Cl	H	3,5-Me	RS
42	S	H	3-Cl	I	3-Me	RS
43	S	H	3-Cl	H	3,5-Cl ₂	RS
44	S	H	3-Cl	Me	3-I	RS
45	S	H	H	2'-FPh	H	RS
46	S	H	3-NMe ₂	Ph	H	S
47	S	H	3-Cl	Ph	H	S

Сполуки формули (II) можуть бути одержані як (I) з використанням похідних антранілової кислоти, тобто 2-аміно-3-тіофен-карбонової кислоти або 2-аміно-3-піридин-карбонової кислоти, та їх регіоізомерів. Похідні антранілової кислоти мо-

жуть бути перетворені у відповідні похідні ізотоевого ангідриду за допомогою стандартних методів (конденсація з карбонілдімідазолом) та наступним використанням як показано на Схемі АА.

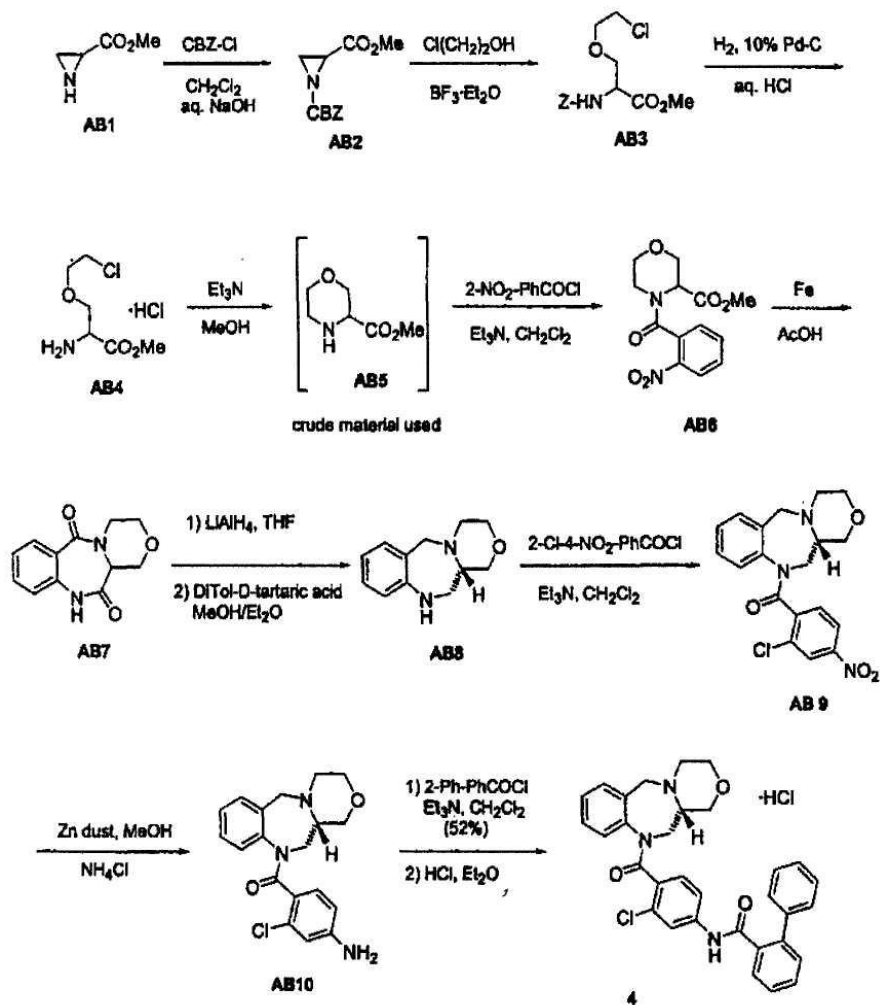


Примітка перекладача: На схемі АА Zn dust відповідає Zn пилю; prep hplc відповідає препаративній високоефективній рідинній хроматографії; інші скорочення див. вище.

Сполуки даного винаходу, де X є O і X є метилен, можуть бути одержані згідно зі Схемою АВ. Азиридин АВ1 був захищений дією бензилхлороформіату з утворенням АВ2 і потім піддавався реакції з 2-хлороетанолом з одержанням похідної серину АВ3. Сполуку АВ3 піддавали депротектуванню шляхом гідрогенлізу і потім циклізації у

присутності триетиламіну з утворенням морфоліну АВ5. Ацилювання АВ5 2-нітробензоїлхлоридом з наступною відновлювальною циклізацією за участю Fe призвело до утворення бензодіазепіндіону АВ7. Цейзобіс-лактам був відновлений літій алюміній гідридом, виділений як толуолтарtratна сіль та ацильований 2-хлоро-4-нітробензоїлхлоридом з утворенням АВ9. Відновлення АВ9 цинковим пилом з наступним ацилюванням 2-біфенілкарбонілхлоридом дало оксазин 4.

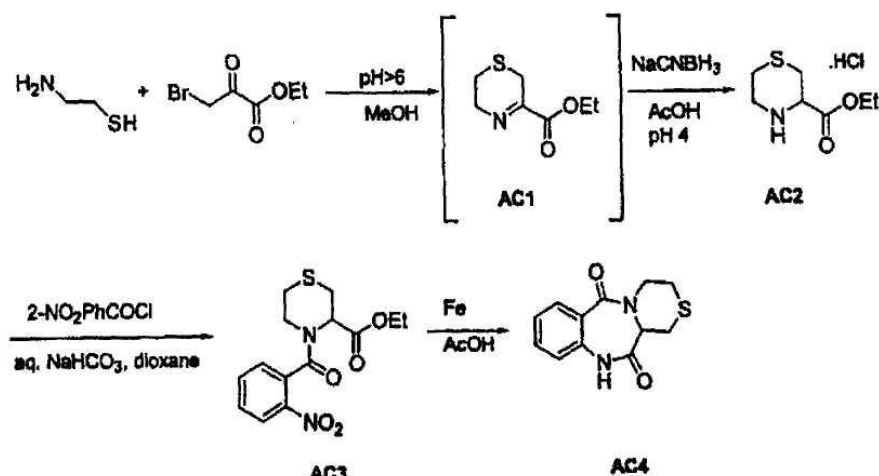
Схема АВ



Примітка перекладача: на схемі АВ аq відповідає водний; crude material used відповідає використуванню неочищеного матеріалу; tartaric acid відповідає винній кислоті; Zn dust відповідає Zn пилю, інші скорочення див. вище. Сполуки даного винаходу, де $\text{X} \in \text{S}$ і $\text{X} \in \text{метилєн}$, можуть бути одержані за Схемою АС. Аміноетантіол та 3-бромопіруват конденсували та циклізували з утворенням АС1.

Цей імін був відновлений ціаноборогідридом натрію з утворенням тіазину АС2. Ацилювання АС2 2-нітробензоїлхлоридом з наступним відновленням за участю заліза дало біс-лактам АС4. Дана проміжна сполука АС4 може піддаватись подальшим реакціям, приклад яких наведений на Схемі АВ, з одержанням кінцевих шуканих тіазинових сполук.

Схема AC



Примітка перекладача: на схемі AC аq відповідає водний; dioxane відповідає діоксану; інші скорочення див. вище.

Реактиви були придбані у Олдріч Кемікал компанії (Aldrich Chemical Company). ^1H ЯМР спектри (при високій напруженості поля) знімали на спектрометрі Bruker AC-360 при 360 МГц, і константи взаємодії наведені у Гц. Точки плавлення визначали на приладі Mel-Temp II, і вони не коригувались. Мікроаналізи проводили у Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, New Jersey, і результати виражені у вагових відсотках кожного елемента від загальної молекулярної ваги. У тих випадках, коли даний продукт одержується як сіль, вільну основу одержують за допомогою методів, що відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, катіонообмінною очисткою. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) для атомів водню вимірювались у вказаному розчиннику з тетраметилсиланом (TMS) як внутрішнім еталоном на спектрометрі Bruker AC-360 при 360 МГц. Значення подані у мільйонних долях (млн^{-1}) нижче по полю від TMS. Мас-спектри (МС) знімалися на спектрометрі Micromass/Hewlett Packard Series 1050 (MH^+) з використанням методу іонізації електророзпиленням. Якщо окремо не зазначено, матеріали, які були використані у даних Прикладах, одержували від комерційних постачальників або синтезували з використанням стандартних методів, що відомі фахівцям у галузі хімічного синтезу. Замінні групи, що змінюються для різних Прикладів, являють собою, якщо не вказано інше, водень.

Приклад 1

10-[4-[(2-біфеніл)карбоніл]аміно]бензоїл]-10,11-дигідро-5Н-піперидино[2,1-с][1,4]бензодіазепін $\text{HCl}(1)$

Суміш ізотоевого ангідриду (1,1 г, 0,0068 моль) та піпекінової кислоти (1,0 г, 0,0078 моль) у диметилформаміді (5 мл) нагрівали при 150°C протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури та виливали у льодяну воду (10 мл). Білий осад відфільтровували, промивали льодяною водою та висушували у вакуумі з одержанням AA3 (1,0 г). Розчин AA3 у THF (10 мл) обробляли при кімнатній

температурі літій алюміній гідридом (13,4 мл, 1,0 м у THF, 0,013 моль), нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 годин та охолоджували до кімнатної температури. Дану суміш повільно гасили водою (5 мл) та гідроксидом натрію (5 мл), і продукт екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію (20 мл), осушували (сульфат натрію) та випарювали з одержанням AA4 у вигляді твердої речовини (0,53 г). Розчин AA4, DCM (15 мл) та TEA (0,34 г, 0,0034 моль) обробляли при кімнатній температурі AA5 (0,54 г, 0,0029 моль) та перемішували протягом 18 годин. Дану реакційну суміш розводили DCM (50 мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію (15 мл), осушували (сульфат натрію) та випарювали з одержанням AA6 у вигляді скла (0,83 г). Суміш AA6, MeOH (29 мл) та хлориду амонію (0,75 г) обробляли цинковим пилом (5,2 г, 0,08 моль) і потім нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували. Залишок обробляли 10% оцтовою кислотою (1 мл), нейтралізували насиченим бікарбонатом натрію, і утворений продукт екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали водою (15 мл), осушували (сульфат натрію) та випарювали до одержання AA7 у вигляді білої твердої речовини (0,59 г). Розчин AA7, DCM (9 мл) та TEA (0,24 г, 0,0024 моль) обробляли при кімнатній температурі AA8 (0,44 г, 0,002 моль) та перемішували протягом 18 годин. Дану реакційну суміш розводили DCM (50 мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію (20 мл), осушували (сульфат натрію) та випарювали до жовтої твердої речовини. Дану тверду речовину очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (0,01% TFA/MeCN, колонка C18) з одержанням білої твердої речовини. Дану тверду речовину обробляли HCl (1,0 N, 1,0 мл) та випарювали з одержанням AA9 у вигляді жовто-коричневого порошку. Тпл. $191\text{--}193^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) 1,2 (m, 2H), 1,6 (m, 5H), 2,3 (t, $J=4$, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,7 (t, $J=4$, 1H), 2,9 (d, $J=4$, 1H), 3,4 (d, $J=6$, 1H), 3,8 (d, $J=6$, 1H), 4,8 (d, $J=6$, 1H), 6,4 (d, $J=3$,

1H), 6,7-7,0 (m, 7H), 7,1-7,4 (m, 8H), 7,8 (d, J=3, 1H); MC m/e 502,3 (MH+).

Приклад 2

10-[4-[[2-біфеніл]карбоніл]аміно]бензоїл]-10,11-дигідро-5H-(тетрагідропіридино)[2,1-c][1,4]бензодіазепін (2)

¹H ЯМР (CDCl₃) 1,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,6 (br s, 2H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 4H), 7,2-7,6 (m, 12H), 10,31 (s, 1H); MC m/e 500,3 (MH+).

Приклад 3

(RS)-2-феніл-N-[4-(1,3,4,12a-тетрагідро-6H-[1,4]тіазино[4,3-a][1,4]-безодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід (3)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 2,5 (m, 5H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (d, J=6, 1H), 4,1 (d, J=6, 1H), 4,7 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,02-7,2 (m, 4H), 7,3-7,6 (m, 11H); MC m/e 520,5 (MH+).

Приклад 4

(S)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12a-тетрагідро-6H-[1,4]оксазино[4,3-a][1,4]-бензодіазепін-11(12H)-іл-карбоніл)феніл]бензамід HCl (4)

Розчин AB1 (49г, 0,48моль), DCM (1,0л) та Et₃N (48,6г, 1екв.) при 0°C обробляли розчином бензилхлороформіату (96г, 1екв.) у DCM (100мл) по краплях протягом 1 години. Льодяну баню вилучали, і дану суміш перемішували протягом 20 годин. Дану суміш промивали водою (200мл), 20% лимонною кислотою (150мл) та розсолем (100мл). Органічний шар осушували (Na₂SO₄), випарювали та висушували під високим вакуумом з утворенням AB2 у вигляді масла бурштинового кольору (87,4г, 77%). Розчин AB2 (87,4г), DCM (1,5л) та 2-хлороетанолу (225мл, 10екв.) обробляли при кімнатній температурі BF₃·Et₂O (14мл), перемішували протягом 48 годин та розводили водою (1л). Утворені шари розділяли, і органічний шар осушували (Na₂SO₄), випарювали та висушували під високим вакуумом з одержанням AB3 у вигляді масла бурштинового кольору (114г, 99%). Суміш AB3 (114г, 0,36моль), MeOH (2л), HCl (1N, 360мл) та 10% Pd-C (10г) гідрували при 50 фунт/кв.дюйм при кімнатній температурі у приладі Парра протягом 7 годин. Дану суміш відфільтровували через целіт, і фільтрат випарювали та висушували з одержанням AB4 у вигляді білих кристалів (79,2г, 99%). Суміш AB4 (79,2г), MeOH (8л) та Et₃N (73г, 2екв.) нагрівали із оберненим холодильником протягом 7 годин, охолоджували до кімнатної температури та випарювали до сухого стану. Залишок розчиняли у DCM (1,2л), і органічний шар промивали розсолем (2×300мл), осушували (Na₂SO₄), випарювали та висушували під високим вакуумом з одержанням AB5 у вигляді масла темно-бурштинового кольору (29г, 56%). Розчин AB5 (29 г, 0,20 моль), DCM (3л) та Et₃N (26,3г, 1,3екв.) обробляли при 0°C розчином 2-нітробензоїлхлориду (45,4г, 1,1екв.) у DCM (500мл) по краплях на протязі 1 години. Льодяну баню вилучали, і дану суміш перемішували протягом 18 годин. Суміш розводили водою (250мл), і шари розділяли. Органічний шар осушували (Na₂SO₄), випарювали та очищали методом силікагелевої флеш-хроматографії (EtOAc) з одержанням AB6 у вигляді твердої речовини (53г, 90%). Суміш AB6 (50г, 0,17моль), AcOH (1л) та заліза (60г, 5екв.) нагрівали із оберненим холодильником

протягом 20 годин, охолоджували до кімнатної температури та фільтрували з промивкою AcOH. Даний фільтрат випарювали та охолоджували, коричневий залишок обробляли льодяною водою (150мл). Цю тверду речовину темного кольору фільтрували та висушували з утворенням AB7 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (24,6г, 62%). Розчин AB7 (20г, 0,087моль) та THF (600мл) обробляли при 0°C LАH (1N у THF, Fluka, 270мл, 3,1екв.) по краплях протягом 1 години, і льодяну баню вилучали. Дану суміш перемішували протягом 18 годин, охолоджували до 0°C та обробляли послідовно водою (24мл), NaOH (1N, 36мл) та THF (500мл). Цю суміш відфільтровували, і фільтрат осушували (Na₂SO₄) та випарювали з утворенням масла бурштинового кольору. Дане масло очищали методом флеш-хроматографії (1:1гексан/EtOAc) з одержанням рацемічного трициклічного діамінового продукту у вигляді білдо-жовтих кристалів (10,9г, 61%). До розчину даного діамінового продукту (6,2г, 0,030моль) у MeOH (40мл) додавали при перемішуванні D-ді-р-толуолвинну кислоту (5,8г, 1екв.). Після розчинення додавали Et₂O (80мл) з утворенням каламутного розчину, і потім по краплях додавали MeOH до відновлення прозорого розчину. Даний розчин накривали і витримували протягом трьох діб для утворення кристалів. Дані кристали відфільтровували, промивали холодним Et₂O та висушували з одержанням 3,4г розділеної солі (58%). Цей матеріал був розподілений між EtOAc та NaOH (1N), ретельно змішаний, і шари були розділені. Органічний шар промивали водою та розсолем, осушували (Na₂SO₄) та випарювали з одержанням AB8 у вигляді білої твердої речовини (1,52г, 52%; сторонній енантіомер, як було встановлено з використанням зсувного ЯМР реагента Перкле, не виявлявся). Розчин сполуки AB8 (2,0г, 0,0099моль), DCM (20мл) та Et₃N (1,8мл, 1,3екв.) обробляли при 0°C розчином 2-хлоро-4-нітробензоїлхлориду (2,4г, 1,1екв.) у DCM (10 мл), підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1,5 години. Дану реакційну суміш розводили DCM, промивали водою, осушували (Na₂SO₄), випарювали та очищали методом силікагелевої флеш-хроматографії (0,1% NH₄OH/1% MeOH/DCM) з одержанням AB9 у вигляді білої піни (3,8г, 99%). Розчин даної піни та MeOH (100мл) обробляли NH₄Cl (2,6г, 5екв.) та цинковим пилом (22,7г, 35екв.), нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Дану суміш фільтрували через целіт, і фільтрат випарювали до твердої речовини. Дану тверду речовину розподіляли поміж EtOAc та водою, і водну фазу екстрагували один раз EtOAc. Поєднані органічні шари промивали розсолем, осушували (Na₂SO₄) та випарювали з одержанням AB10 у вигляді білої твердої речовини (3,6г, 99%). Розчин 2-біфенілкарбонової кислоти (2,2г, 0,011моль), DCM (15мл), DMF (0,1мл) та оксалілхлориду (1,0мл, 1екв.) перемішували протягом 2,5 годин і потім додавали до розчину AB10 (3,6), DCM (20мл) та Et₃N (1,8мл). Цю суміш перемішували протягом 3 годин, розводили DCM (100мл) та промивали 10% NaHCO₃, водою та розсолем. Органічний шар осушували (Na₂SO₄), випарювали та

очищали методом силікагелевої флеш-хроматографії (0,1% NH₄OH/1% MeOH/DCM) з одержанням білої твердої речовини (приблизно 2г). Дану тверду речовину розчиняли у MeOH (25мл), обробляли HCl/Et₂O (1Н, 15мл), і розчинники випарювали з одержанням сполуки 4 (1,0 HCl*1,3 H₂O*0,25 Et₂O) у вигляді білої твердої речовини (2,5г): Тпл.>210°C (розкл.); МС m/e 538 та 540 (МН+); $\delta_{23}^{25} + 215,5^\circ$ (с 0,278, MeOH). Анал. розрах. для C₃₂H₂₈ClN₃O₃*1,0 HCl*1,3 H₂O*0,25 Et₂O (616,46): С, 64,30; Н, 5,58; N, 6,82; Cl, 11,50. Знайдено: С, 64,40; Н, 5,44; N, 6,70; Cl, 11,90.

Приклад 5

(S)-2-(4-гідроксифеніл)-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (5)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,61 (s, 1Н), 3,1 (m, 1Н), 3,3 (m, 3Н), 3,8 (dt, J=6Гц, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 4,4 (d, J=9Гц, 1Н), 4,9 (m, 4Н), 6,7 (d, J=4Гц, 1Н), 6,82 (s, 2Н), 7,0-7,7 (m, 12Н); МС m/e 554 та 556 (МН+).

Приклад 6

(S)-2-феніл-4-гідрокси-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (6)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,59 (s, 1Н), 3,1 (m, 1Н), 3,3 (m, 3Н), 3,8 (dt, J=6Гц, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 4,4 (d, J=9Гц, 1Н), 4,9 (m, 4Н), 6,8 (m, 2Н), 7,0-7,7 (m, 13Н); МС m/e 554 та 556 (МН+).

Приклад 7

(S)-2-(3-гідроксифеніл)-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (7) Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,60 (s, 1Н), 3,1 (m, ш), 3,3 (m, 3Н), 3,8 (dt, J=6Гц, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 4,3 (d, J=9 Гц, 1Н), 5,0 (m, 4Н), 6,7 (d, J=4Гц, 1Н), 6,9 (d, J=4Гц, 1Н), 7,1-7,7 (m, 13Н); МС m/e 554 та 556 (МН+).

Приклад 8

(S)-2-феніл-5-гідрокси-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (8)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,59 (s, 1Н), 3,1 (m, 1Н), 3,3 (m, 3Н), 3,8 (dt, J=6Гц, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 4,4 (d, J=9Гц, 1Н), 5,0 (m, 4Н), 6,91 (s, 2Н), 7,0 (d, J=4Гц, 1Н), 7,12 (s, 1Н), 7,2-7,7 (m, 11Н); МС m/e 554 та 556 (МН+).

Приклад 9

(RS)-2-(4-метил-тієніл)-4-фторо-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (9)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,14 (s, 3Н), 2,59 (s, 1Н), 3,1 (m, 1Н), 3,3 (m, 3Н), 3,8 (dt, J=6Гц, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 4,4 (d, J=9Гц, 1Н), 4,9 (m, 3Н), 6,9 (d, J=4Гц, 2Н), 7,0-7,7 (m, 9Н), 7,62 (s, 1Н); МС m/e 576 та 578 (МН+).

Приклад 10

(RS)-2,6-диметил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (10)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 1,4 (m, 1Н), 2,30 (s, 6Н), 3,2-4,1 (m, 7Н), 4,2 (d, J=9Гц, 2Н), 4,5 (m, 1Н), 4,9 (m, 2Н), 6,9 (d, J=4Гц, 2Н), 7,0-7,7 (m, 7Н), 7,83 (s, 1Н); МС m/e 490 та 492 (МН+).

Приклад 11

(RS)-2,3-диметил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (11)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,28 (s, 3Н), 2,31 (s, 3Н), 3,1 (m, 1Н), 3,3-4,1 (m, 8Н), 4,4 (d, J=9Гц, 1Н), 5,0 (m, 2Н), 7,0-7,5 (m, 8Н), 7,5 (d, J=4Гц, 1Н), 7,6 (d, J=4Гц, 1Н), 7,82 (s, 1Н); МС m/e 490 та 492 (МН+).

Приклад 12

(RS)-2-(4-метил-феніл)-N-[4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (12)

Білий порошок: ¹Н ЯМР (CD₃OD) 2,30 (s, 3Н), 3,0 (m, 1Н), 3,5 (m, 4Н), 3,8 (m, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 4,5 (d, J=9Гц, 1Н), 5,1 (m, 2Н), 6,9 (d, J=4Гц, 1Н), 7,2-7,7 (m, 16Н); МС m/e 518 (МН+).

Приклад 13

(R)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (13)

Білий порошок: МС m/e 538 та 540 (МН+).

Приклад 14

(RS)-2-феніл-N-[3-метокси-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (14)

Білий порошок: МС m/e 534,6 (МН+).

Приклад 15

(RS)-2-феніл-N-[2-метокси-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (15)

Білий порошок: МС m/e 534,6 (МН+).

Приклад 16

(RS)-2,3,4,5-тетрафторо-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (16)

Білий порошок: МС m/e 535 та 537 (МН+).

Приклад 17

(RS)-2-хлоро-5-трифторометил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (17)

Білий порошок: МС m/e 565 та 567 (МН+).

Приклад 18

(RS)-2-фторо-3-хлоро-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (18)

Білий порошок: МС m/e 514 та 516 (МН+).

Приклад 19

(RS)-2-(дифторометилтіо)-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (19)

Білий порошок: МС m/e 544 та 546 (МН+).

Приклад 20

(RS)-2-феніл-N-[4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а] [1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (20)

Білий порошок: МС m/e 504,6 (МН+).

Приклад 21

(RS)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-5-оксо-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (21)

Білий порошок: МС m/e 552 та 554 (МН+).

Приклад 22

(RS)-2-феніл-N-[2-гідрокси-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (22)

Жовто-коричневий порошок: МС m/e 520,6 (МН+); Тпл. 188-195°C (розкл.).

Приклад 23

(RS)-2-феніл-N-[3-гідрокси-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (23)

Жовто-коричневий порошок: МС m/e 520,6 (МН+); Тпл. 185-188°C (розкл.).

Приклад 24

(RS)-2-метил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (24)

Білий порошок: МС m/e 476 та 478 (МН+).

Приклад 25

(RS)-2-(4-метил-феніл)-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (25)

Білі пластівці: МС m/e 552 та 554 (МН+).

Приклад 26

(RS)-2-МеТга-N-[4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (26)

Білий порошок: МС m/e 442,5 (МН+).

Приклад 27

(RS)-2-метил-N-[3-метил-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (27)

Білий порошок: МС m/e 456,5 (МН+).

Приклад 28

(RS)-2-(4-метил-феніл)-N-[3-метил-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (28)

Кремовий порошок: МС m/e 532,6 (МН+).

Приклад 29

(RS)-2-феніл-N-[3-метил-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (29)

Білий порошок: МС m/e 518,6 (МН+).

Приклад 30

(RS)-2-(4-метил-феніл)-N-[3-фторо-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *TFA (30)

Кремові пластівці: МС m/e 536,6 (МН+).

Синтез АС4

Круглодонну колбу об'ємом 1 л завантажували 2-аміноетантіол гідрохлоридом (5,24г, 0,046моль), бікарбонатом натрію (9,70г, 2,5екв.), 4,0г ЗА молекулярних сит (що були активовані у мікрохвильовій печі) та 200мл безводного метанолу. Для моніторингу рН додавали 50мг індикатора - бромокрезолу рожевого, дану реакційну суміш промивали азотом та витримували в атмосфері азоту. За допомогою шприцевого насоса додавали етилбромопіруват (10г, 0,051моль) з такою швидкістю, що величина рН даної реакційної суміші підтримувалась на рівні вище 6 (темно-оливковий колір реакційної суміші). Таке введення займало приблизно 3 години. Реакцію підтримували ще протягом 30 хвилин, і однією порцією додавали натрій ціаноборогідрид (5,8г, 2екв.)

Дану реакційну суміш підкислювали до рН4 та підтримували при цій величині рН протягом 3 годин шляхом обережного додавання 6,0М HCl. Реакційна суміш мала жовтий колір, величину рН контролювали за допомогою індикаторного паперу Рапреха®. Потім додавали надлишок хлористоводневої кислоти до рН1-2, після завершення виділення газу реакційну суміш фільтрували через Celite® та випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у 200мл води та екстрагували один раз діетиловим ефіром, ефірний розчин відкидали. Водний розчин робили основним (рН 8-9) шляхом додавання 6N водного розчину гідроксиду натрію та екстрагували 5 разів 50мл порцією діетилового ефіру. Поєднані органічні екстракти осушували над сульфатом магнію та фільтрували. Насичення даного розчину газуватим HCl спричинило осадження гідрохлориду амінокислотного ефіру, котрий відділяли фільтрацією. Білі кристали висушували у вакуумній печі з одержанням 7,9г (0,037 моль) АС2 (спектральні дані відповідають літературним даним (U. Larsson and R. Carlson, Acta Chem. Scand. 48(1994), 517-525). У 100мл колбі АС2 (8,66г, 0,041моль) розчиняли у 50мл діоксану, що містив 5мл води. Однією порцією додавали бікарбонат натрію (12,0г, 0,14моль), і по краплях додавали 6,82г (0,036моль) 2-нітробензоїлхлориду, що зайняло приблизно 45 хвилин. Дану систему витримували 4 години при кімнатній температурі, розводили 200мл розсолу та екстрагували ефіром (4 рази по 50мл). Поєднані органічні фракції осушували над безводним сульфатом магнію та випарювали з одержанням 12,0г (0,037моль) в'язкого жовтого масла (АС3), котре застосовувалось без подальшої очистки. 200мл колбу з парціальним конденсатором гарячого зрошення завантажували АС3 (12,0г, 0,037моль) та 10г залізного наповнювача. Дану реакційну суміш нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 годин та декантували у 500мл холодної води. Через 20 хвилин перемішування в осад випала біла тверда речовина. Її відфільтровували, промивали великою кількістю холодної води та висушували у вакуумній печі з одержанням АС4 у вигляді білої твердої речовини (7,0г, 0,028моль). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 2,65 (dd, J=14,4 та 5,8Гц, 1H), 2,74-2,91 (m, 2H), 3,16 (dt, J=12,6 та 4,7Гц, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 4,19 (dd, J=9,9 та 5,8Гц, 1H), 4,58 (dd, J=14,1 та 4,3Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,25 (t, J=7,7Гц,

1H), 7,54 (t, J=7,2Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,0Гц, 1H); МС m/e 249 (МН+).

Приклад 31

(RS)-2-феніл-N-[4-(8-метокси-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (31)

Білий порошок: МС m/e 550,7 (МН+).

Приклад 32

(RS)-2-феніл-N-[4-(8-фторо-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (32)

Білі пластівці: МС m/e 538,6 (МН+); Тпл. 177-180°C.

Приклад 33

(RS)-2-феніл-N-[4-(8,9-диметокси-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (33)

Білий порошок: МС m/e 550,7 (МН+).

Приклад 34

(RS)-2-феніл-N-[4-(9-хлоро-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (34)

Білі пластівці: МС m/e 554 та 556 (МН+).

Приклад 35

(RS)-2-феніл-N-[4-(8,9-дифторо-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (35)

Білий порошок: МС m/e 556,6 (МН+); Тпл. 194-199°C.

Приклад 36

(RS)-2-феніл-N-[4-(8-метил-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (36)

Білі пластівці: МС m/e 534,7 (МН+); Тпл. 191-196°C.

Приклад 37

(RS)-2-феніл-N-[4-(8-хлоро-1,2,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (37)

Білі пластівці: МС m/e 554 та 556 (МН+).

Приклад 38

(RS)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(8-фторо-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (38)

Білі пластівці: МС m/e 572 та 574 (МН+).

Приклад 39

(RS)-2-феніл-N-[4-(10-метил-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (39)

Білий порошок: МС m/e 534,7 (МН+).

Приклад 40

(RS)-2-феніл-N-[4-(10-метокси-1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (40)

Білий порошок: МС m/e 550,7 (МН+).

Приклад 41

(RS)-3,5-диметил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (41)

Білий порошок: МС m/e 506 та 508 (МН+).

Приклад 42

(RS)-2-йодо-3-метил-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (42)

Жовтий порошок: МС m/e 618 та 620 (МН+).

Приклад 43

(RS)-3,5-дихлоро-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (43)

Білий порошок: МС m/e 547 та 549 (МН+).

Приклад 44

(RS)-2-метил-3-йодо-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (44)

Жовто-коричневий порошок: МС m/e 618 та 620 (МН+).

Приклад 45

(RS)-2-фторофеніл-N-[4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-безодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (45)

Білий порошок: МС m/e 538,6 (МН+).

Приклад 46

(S)-2-феніл-N-[3-диметиламіно-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (46)

Білий порошок: МС m/e 563,7 (МН+).

Приклад 47

(S)-2-феніл-N-[3-хлоро-4-(1,3,4,12а-тетрагідро-6Н-[1,4]тіазино[4,3-а][1,4]-бензодіазепін-11(12Н)-іл-карбоніл)феніл]бензамід *HCl (47)

Білий порошок: Тпл. 192-197°C, МС m/e 554 та 556 (МН+); $\alpha_D^{23} + 173,4^\circ$ (с 0,154, MeOH); Тпл. 192-197°C. Анал. розрах. для $C_{32}H_{28}ClN_3O_2S \cdot 1,0 HCl \cdot 1,0 H_2O$ (608,58): С, 63,15; Н, 5,13; N, 6,90; Cl, 11,65. Знайдено: С, 63,29; Н, 4,99; N, 6,78; 0,11,40.

Приклад 48

10-[4-[(2-біфеніл)карбоніл]аміно]бензоїл-10,11-дигідро-1,2-метанопіролідіно[2,1-с][1,4]бензодіазепін *TFA (48)

Білий порошок: МС m/e 500,3 (МН+).

Приклад 49

Як специфічний варіант пероральної композиції, 100мг сполуки 9 із Прикладу 1 змішували з достатньо тонко розмеленою лактозою з одержанням загальної кількості 580-590мг для заповнення твердих гелевих капсул розміром О.

Приклад 50

In vitro проба на зв'язування рекомбінантного вазопресинового рецептора. Сполуки оцінювались на їх здатність витіснити 3H -аргініновий вазопресин із V-1 або V-2 рецепторів людини у клітинах НЕК-293. Буферний розчин даної проби являв собою 50мМ Tris-Cl, 5мМ $MgCl_2$, 0,1% BSA (альбумін бичачої сироватки) (рН7,5), що містив 5 ультраграм/мл апротиніну, лейпептин, пепстатин, 50 ультраграм/мл бацитрацину та 1мМ Пефаблоку (Pe-fabloc). 3H -вазопресин являє собою 3H -аргінін-8-вазопресин (68,5Кі/ммоль, кінцева концентрація у пробі 0,65-0,75нМ). У комірки 96-коміркового круглодонного поліпропіленового планшету вводили буфер, випробовувану сполуку, мембрану (що містила клонований V-1 або V-2 рецептор людини) та 3H -вазопресин. Реакційні чашки витримували при кімнатній температурі протягом 1 години. Зразки фільтрували через пластинки Unifilter GF/C (що попередньо вимочувались у 0,3 поліетиленіміні). Пластинки промивали 5 разів холодним фізіологічним розчином, що містив 0,05% Tween 20. Після

висушування нижню частину фільтрувальних пластинок герметизували, і до кожного фільтра додавали 0,025мл Microscint-20. Верхню частину планшету герметизували, і проводили лічбу. Неспецифічне зв'язування визначали шляхом додавання 1,25 ультраМ аргінін-8-вазопресину у ці комірки.

Приклад 51

Зворотний хід індукованої вазопресином гіпертензії у щурів

Антигіпертензивна активність сполук перевірялась на моделі індукованої вазопресином гіпертензії у анестезованих тварин. Самці щурів Long Evans з нормальним тиском крові вагою 350-450г були анестезовані пентобарбіталом (35мг/кг, внутрішньочеревинно) і підтримувались під час цієї процедури внутрішньочеревинним вливанням 10мг/кг/годину. Для індукування стійкого гіпертен-

зивного стану (підвищення середнього артеріального тиску приблизно на 50мм Hg) вливали внутрішньовенно аргінін-вазопресин при 30нг/кг/годину. Досліджувані сполуки вводились за схемою зростаючої дози, і максимальне зниження середнього артеріального тиску фіксувалось. Величина ED₅₀ (ефективна доза) визначалась із лінійної ділянки співвідношення доза-реакція для кожної тварини.

Для оцінки біодоступності вивчаємих сполук дана модель була дещо модернізована. Замість внутрішньовенного дозування тварин за схемою зростаючої дози, кожній тварині вводили одну дозу безпосередньо у дванадцятипалу кишку. Потім антигіпертензивні ефекти контролювали протягом 60 хвилин і обчислювали максимальний відсоток послаблення гіпертензії.

Таблиця IV

Результати in vitro проби

Сполука 1	V2 зв'яз. 2 IC ₅₀ (нМ)	V1 зв'яз. 3 (% ульт., ОД ультра)	V2сАМР 4 IC ₅₀ (ультра)
1	9	31%	0,21
2	14	29%	0,46
3	10	42%	0,71
4	2	(0,082 ультраМ)	0,011
5	9	29%	NT
6	3	49%	NT
7	11	1%	NT
8	27	32%	NT
9	11	18%	NT
10	9	15%	NT
11	8	11%	NT
12	6	(0,030 ультраМ)	NT
13	32	(2,8 ультраМ)	NT
14	9	36%	NT
15	13	69%	NT
16	25	20%	NT
17	(63%/0,1 ультраМ)	13%	NT
18	18	15%	NT
19	27	24%	NT
20	8	69%	NT
21	(59%/0,1 ультраМ)	2%	NT
22	6	67%	NT
23	10	33%	NT
24	16	34%	NT
25	12	60%	NT
26	(65%/0,1 ультраМ)	58%	NT
27	13	7%	NT
28	10	14%	NT
29	6	3%	NT
30	14	74%	NT
31	43	27%/10 ультраМ	NT
32	20	44%/10 ультраМ	NT
33	(19%/0,1 ультраМ)	6%/10 ультраМ	NT
34	(41%/0,1 ультраМ)	1%/10 ультраМ	NT
35	38	15%/10 ультраМ	NT
36	18	76%	NT
37	22	75%	NT
38	18	9%	NT
39	(37%/0,1 ультраМ)	(0,7 ультраМ)	NT

1	2	3	4
40	(12%/0,1 ультраМ)	(4,3 ультраМ)	NT
41	(38%/0,1 ультраМ)	5%	NT
42	(62%/0,1 ультраМ)	0%	NT
43	(47%/0,1 ультраМ)	11%	NT
44	(43%/0,1 ультраМ)	2%	NT
45	(69%/0,1 ультраМ)	15%	NT
46	47	8%	NT
47	11	(0,85 ультраМ)	NT

NT = не випробувалась

Таблиця V

Результати in vivo проби по зниженню кров'яного тиску

Сполука №	Доза у дванадцятипалу кишку (мг/кг)	Зниження кров'яного тиску (%)
1	10	67%
3	10	100%
4	10	100%

Хоча попередній детальний опис розкриває принципи даного винаходу і наводить приклади, котрі подані з метою ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування даного винаходу охоп-

лює всі звичайні різновиди, адаптації та/або модифікації, що входять в обсяг пунктів наступної формули винаходу та їх еквівалентів.