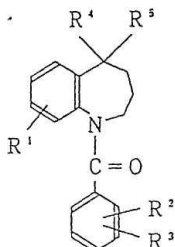


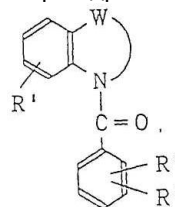
Настоящее изобретение относится к новым производным бензазепина с конденсированным ароматическим гетероциклическим кольцом, которые используются как антагонисты аргининвазопрессина, к их солям, к фармацевтическим препаратам, которые содержат эти соединения в качестве активного компонента, и к промежуточным соединениям, пригодным для синтеза этих соединений.

Аргининвазопрессин (АВП) является пептидом, состоящим из 9 остатков аминокислот, который синтезируется и выделяется в гипоталамо-нейрогипофизеальной системе. В качестве антагонистов аргининвазопрессина синтезированы соединения пептидного и непептидного типа. Например, соединение, описанное в JP-A-2-32098, известно как соединение пептидного типа (использованное здесь сокращение "JP-A" означает "опубликованная нерассмотренная заявка на патент Японии"). С другой стороны, производные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензазепина, представленные следующей общей формулой, описаны в EP-A-0514667 и JP-A-5-132466 как антагонисты вазопрессина непептидного типа.



(В отношении символов формулы выше смотри вышеуказанные патентные публикации).

Кроме того, в международной патентной публикации №91/05549 описано соединение, представленное следующей общей формулой, и производные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензодиазепина и производные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепина, описанные в JP-A-4-154765, являются известными.



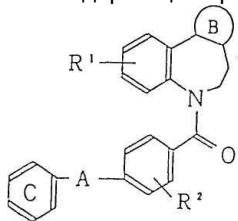
(В отношении символов формулы выше смотри вышеуказанные патентные публикации).

Хотя и были, как описано выше, проведены различные исследования, создание новых антагонистов аргининвазопрессина, имеющих более превосходные характеристики в настоящее время все еще остается важной клинической задачей.

С другой стороны, почти не известны соединения, имеющие скелетную структуру бензазепина с конденсированным азотсодержащим ароматическим 5-членным циклом, которая является основной структурой соединения по настоящему изобретению, и были лишь сообщения о способах синтеза нескольких соединений, имеющих такую циклическую структуру в J. Chem. Soc., Petkin Trans. 1 (1978), №8, 862-70 и Org. Prep. Proced. Int., 25 (5), 602-6 (1993), но их структура явно отличается от структуры соединения по настоящему изобретению. Кроме того, не известно применение этих соединений в качестве фармацевтических препаратов.

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования соединений, проявляющих антагонизм по отношению к аргининвазопрессину, и создали настоящее изобретение, основываясь на обнаружении того, что новое производное бензазепина с конденсированным ароматическим гетероциклическим кольцом, представленное приведенной ниже общей формулой (I), проявляет неожиданно значительный антагонизм по отношению к аргининвазопрессину.

Таким образом, настоящее изобретение относится к производному бензазепина с конденсированным азотсодержащим ароматическим 5-членным кольцом, представленному следующей формулой (I), и к его соли.



(I)

(Символы в формуле имеют следующие значения:

кольцо В: азотсодержащее ароматическое 5-членное кольцо, имеющее, по крайней мере, 1 атом азота и, необязательно, один атом кислорода или серы, которое может, необязательно, иметь заместитель(и),

R^1 , R^2 : могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга и каждый представляет атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, аминогруппу, которая может быть, необязательно, замещена низшей(ими) алкильной(ыми) группой(ами), низшую алкоксигруппу,

А: одинарная связь; группа, представленная формулой $-NHCO-(CR^3R^4)_n$,

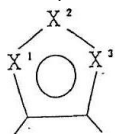
n: 0 или целое число от 1 до 3,

R^3 , R^4 : могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга и каждый представляет атом водорода, низшую алкильную группу (при условии, что R^3 и R^4 могут вместе образовывать низшую алкиленовую группу, имеющую от 2 до 7 углеродных атомов), и

кольцо С: бензольное кольцо, которое может, необязательно, иметь заместитель(и)).

Далее, особенно предпочтительным соединением является производное бензазепина с конденсированным азотсодержащим ароматическим 5-членным кольцом (I) или его соль, где

i) кольцо В является кольцом, представленным формулой:



(символы в формуле имеют следующие значения:

X¹, X³: один из них обозначает группу, представленную формулой =N-, а другой обозначает группу, представленную формулой -NR⁵-, -O-, -S- или =N-,

X²: группа, представленная формулой =CR⁶-, -O-, -S- или =N-, R⁵: атом водорода, низшая алкильная группа, и R⁶: а) атом водорода,

б) низшая алкильная, низшая алкенильная или низшая алкинильная группа, незамещенная или замещенная следующими группами:

аминогруппой; моно- или ди-(низший алкил)аминогруппой; (низший алканоил)аминогруппой, замещенной аминогруппой или моно- или ди-(низший алкил)аминогруппой; защищенной аминогруппой; 1-пирролидинильной группой; пиперидиногруппой; морфолиногруппой; 1-пиперазинильной, 1-имидазолидинильной, 1-гомопиперазинильной или 1-пиразолидинильной группой, которая может быть не обязательно замещена низшей алкильной группой по атому азота кольца; гуанидиногруппой; амидиногруппой; гидроксильной группой; низшей алкоксильной группой; цианогруппой; карбамоильной группой; карбоксильной группой; низшей алкоксикарбонильной группой; низшей алканоилоксигруппой; или фенильной, имидазолильной, пиридинильной, пирразинильной, пиримидинильной, пиридазинильной, пиразолильной, пирролильной, тетразолильной, триазолильной, тиазолильной или оксазолильной группой, которые могут быть необязательно замещены низшей алкильной группой, атомом галогена, низшей алкоксильной группой, аминогруппой, моно- или ди- низшей алкиламиногруппой, гидроксильной группой или карбоксильной группой,

с) циклоалкильная группу, имеющая от 3 до 8 углеродных атомов,

д) аминогруппа; аминогруппа, моно- или дизамещенная низшей алкильной, низшей алкенильной, низшей алкинильной или низшей алканоильной группой (эти группы могут быть дополнительно замещены аминогруппой; моно- или ди- низшая алкиламиногруппа; 1-пирролидинильная группа; пиперидиногруппа; морфолиногруппа; или 1-пиперазинильная, 1-имидазолидинильная или 1-гомопиперазинильная группа, которая может быть необязательно замещена низшей алкильной группой по атому азота кольца; 1-пирролидинильная группа; пиперидиногруппа; морфолиногруппа; или 1-пиперазинильная, 1-имидазолидинильная или 1-гомопиперазинильная группа, которая может быть необязательно замещена низшей алкильной группой,

е) гуанидиногруппа, амидиногруппа, или

ф) гидроксильная группа, низшая алкоксильная группа, меркаптогруппа, низшая алкилтиогруппа), и

ii) кольцо С является бензольным кольцом, которое может необязательно иметь от 1 до 5 заместителей, соответственно выбранных из

а) низшей алкильной, низшей алкенильной или низшей алкинильной группы, которая может быть необязательно замещена атомом галогена или гидроксильной группой,

б) низшей алкоксигруппы, которая может быть необязательно замещена атомом галогена, цианогруппой, гидроксильной группой, карбоксильной группой, низшей алкоксикарбонильной группой, низшей алканоильной группой, низшей алканоилоксигруппой, карбамоильной группой, низшей алкиламинокарбонильной группой или фталимидогруппой; гидроксильной группы; меркаптогруппы; или низшей алкилтиогруппы,

с) атома галогена; цианогруппы,

д) карбоксильной группы; низшей алкоксикарбонильной группы; низшей алканоильной группы; низшей алканоилоксигруппы; карбамоильной группы; низшей алкиламинокарбонильной группы,

аминогруппы; моно- или ди-(низший алкил)аминогруппы; (низший алканоил)аминогруппы; 1-пирролидинильной группы; пиперидиногруппы; морфолиногруппы; или 1-пиперазинильной, 1-имидазолидинильной или 1-гомопиперазинильной группы, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой по атому азота кольца,

ф) циклоалкильной группы,

г) фенильной группы, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой, низшей алкенильной группой, низшей алкинильной группой, атомом галогена, низшей алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или ди-(низший алкил)аминогруппой, гидроксильной группой или карбоксильной группой, и

h) имидазолильной, триазолильной, тетразолильной, пирролильной, пиридинильной, пирразинильной или пиримидинильной группы, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной, циклоалкильной или фенильной группой.

Настоящее изобретение касается также фармацевтической композиции, в частности, антагониста аргининвазопрессина, которая содержит в качестве активного ингредиента вышеуказанное производное бензазепина с конденсированным азотсодержащим ароматическим 5-членным кольцом.

Кроме того, настоящее изобретение касается также (бифенил-2-илкарбоксамид)бензойной кислоты, которая применяется в качестве промежуточного соединения для синтеза вышеуказанного производного бензазепина с конденсированным азотсодержащим ароматическим 5-членным кольцом.

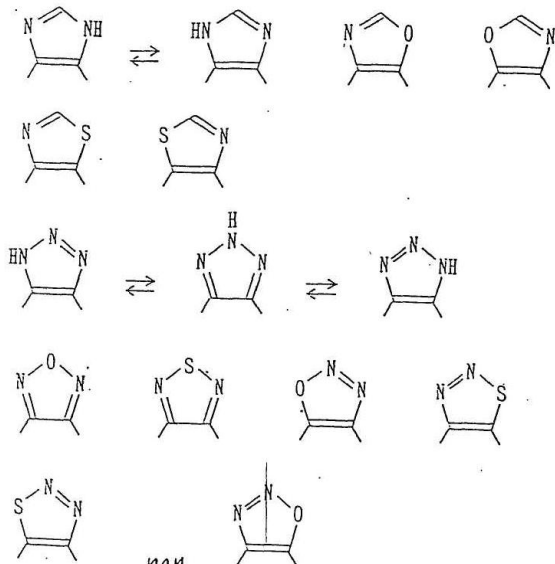
Химическая структура соединения по настоящему изобретению характеризуется тем, что его основная структура представляет собой конденсированное с азотсодержащим ароматическим 5-членным кольцом бензазепиновое кольцо, к которому присоединены замещенная или незамещенная бифенилкарбонильная группа, замещенная или незамещенная бензоиламинобензоильная группа или замещенная или незамещенная фенилалканоиламинобензоильная группа. Соединение по настоящему изобретению, имеющее такую основную структуру, проявляет значительный антагонизм по отношению к аргининвазопрессину, является превосходным

при пероральном поглощении и показывает довольно длительное действие, обусловленное его стойкостью к метаболизму в живом организме.

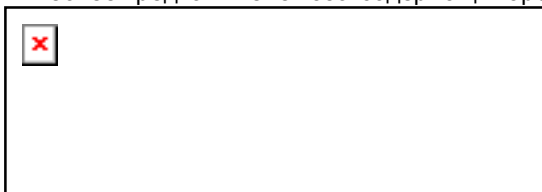
Ниже дается подробное описание соединения по настоящему изобретению.

Что касается азотсодержащего ароматического 5-членного кольцевого радикала "азотсодержащего ароматического 5-членного кольца, имеющего, по крайней мере, 1 атом азота и, необязательно, один атом кислорода или серы, и который может необязательно иметь заместитель(и)", в качестве примера кольца В соединения по настоящему изобретению, представленного формулой (I), могут быть пиррольное кольцо, пиразольное кольцо, имидазольное кольцо, триазольное кольцо, изоксазольное кольцо, оксазольное кольцо, изотиазольное кольцо, тиазольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо и т.п. Каждое из этих колец может необязательно иметь заместитель или заместители, которые будут описаны далее, и конденсировано с бензазепиновым кольцом через посредство двух его соседних атомов, образующих кольцо.

В частности, в качестве азотсодержащего ароматического 5-членного кольцевого радикала кольца В предпочтительным является азотсодержащий ароматический 5-членный цикл, представленный формулами



более предпочтителен азотсодержащий ароматический 5-членный цикл, представленный формулами



и наиболее предпочтителен азотсодержащий ароматический 5-членный цикл, представленный формулами



В этих кольцах атом водорода, образующего кольцо углерода или атом азота, могут быть необязательно замещены как описано далее.

Заместитель, находящийся в азотсодержащем ароматическом 5-членном кольце кольца В или в бензольном кольце кольца С, может быть выбран из тех, которые традиционно используются в данной области техники в качестве заместителей ароматических гетероциклических колец или бензольного кольца. Азотсодержащее ароматическое 5-членное кольцо кольца В необязательно может иметь 1-2 заместителя, а бензольное кольцо кольца С может необязательно иметь от 1 до 5 (предпочтительно от 1 до 3) заместителей. Предпочтительно, заместитель в бензольном кольце кольца С может находиться в о (орто)-положение. Примеры этих заместителей включают замещенную или незамещенную алкильную, алкенильную или алкинильную группу, замещенную или незамещенную циклоалкильную или циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу и замещенную или незамещенную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, а также атом галогена, гидроксильную группу, алкоксильную группу, замещенную алкоксильную группу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, циклоалкилоксигруппу, циклоалкенилоксигруппу, арилоксигруппу, аралкилоксигруппу, аралкенилокси или аралкинилоксигруппу, меркаптогруппу, алкилтиогруппу, алкенилтиогруппу, алкинилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, циклоалкенилтиогруппу, арилтиогруппу, аралкилтиогруппу, аралкенилтиогруппу или аралкинилтиогруппу, алкоксикарбонильную группу, алкенилоксикарбонильную группу, алкинилоксикарбонильную группу, циклоалкилоксикарбонильную группу, циклоалкенилоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, аралкилоксикарбонильную группу, аралкенилоксикарбонильную группу или аралкинилоксикарбонильную группу, алкиламинокарбонильную группу, алифатическую или ароматическую ацильную или ацилоксигруппу, карбамоильную группу, карбоксильную группу, сульфо новую группу, оксогруппу, тиоксогруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, гуанидиногруппу, амидиногруппу и замещенную или незамещенную иминогруппу. Кроме этих групп, в качестве заместителя бензольного кольца может быть использована двухвалентная группа, замещенная или незамещенная, которая может содержать гетероатомы (например, 1-3 атома азота, кислорода

и/или серы), и которая образует конденсированное кольцо с бензольным кольцом путем присоединения к смежным атомам углерода бензольного кольца, такая, как низшая алкиленовая группа, низшая алкениленовая группа, низшая алкиниленовая группа или низшая алкилендиоксигруппа.

Примеры заместителей "замещенной алкильной группы", "замещенной алкенильной группы" и "замещенной алкинильной группы" в качестве вышеуказанных заместителей азотсодержащего ароматического 5-членного цикла или бензольного кольца включают циклоалкильную группу, циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу, замещенную или незамещенную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, атом галогена, гидроксильную группу, алкоксильную группу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, циклоалкилоксигруппу, циклоалкенилоксигруппу, арилокси-, аралкилокси-, аралкенилокси- или аралкинилоксигруппу, группу меркапто-, алкилтио-, алкенилтио-, алкинилтио-, циклоалкилтио-, циклоалкенилтио-, арилтио-, аралкилтио-, аралкенилтио или аралкинилтио, алкоксикарбонильную, алкенилоксикарбонильную, алкинилоксикарбонильную, циклоалкилоксикарбонильную, циклоалкенилоксикарбонильную, арилоксикарбонильную, аралкилоксикарбонильную, аралкенилоксикарбонильную или аралкинилоксикарбонильную группу, алкиламинокарбонильную группу, алифатическую или ароматическую ацильную или ацилоксигруппу, карбоксильную группу, сульфон, оксогруппу, тиоксогруппу, карбамоильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, защищенную аминогруппу, гуанидиногруппу, амидиногруппу и замещенную или незамещенную иминогруппу.

Примеры заместителей вышеуказанной "замещенной алкоксигруппы" включают атом галогена, циано-, гидроксильную, карбоксильную, низшую алкоксикарбонильную, низшую алканоильную, низшую алканоилокси-, карбамоильную, низшую алкиламинокарбонильную, фталимидо- и т.п. группы.

Примеры заместителей "замещенной циклоалкильной или циклоалкенильной группы" включают низшую алкильную, низшую алкенильную, низшую алкинильную, низшую алкокси-, низшую алканоильную, низшую алканоилокси-, низшую алкоксикарбонильную, амина-, моно- или ди- низшую алкиламино-, гидроксильную, карбоксильную, карбамоильную группы и т.п.

Примеры заместителей "замещенной арильной группы" включают низшую алкильную, низшую алкенильную, низшую алкинильную группы, атом галогена, низшую алкоксильную группу, аминогруппу, моно- или ди- низшую алкиламиногруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу и т.п.

"Замещенная насыщенная или ненасыщенная гетероциклическая группа" может быть предпочтительно азотсодержащим гетероциклом, более предпочтительно азотсодержащим ароматическим 5- или 6-членным циклом (наиболее предпочтительно имидазолильной, пиридилной, пиазанильной, пиримидинильной, пиридазинильной, пиазолильной, пирролильной, тетразолильной, триазолильной, тиазолильной или оксазолильной группой) и азотсодержащим насыщенным 4-7-членным циклом (наиболее предпочтительно пирролидинильной, пиперидильной, морфолинильной, пиперазинильной, имидазолидинильной, гомопиперазинильной или пиазолидинильной группой). Примеры их заместителей включают низшую алкильную, циклоалкильную, фенильную группы, атом галогена, низшую алкоксильную группу, аминогруппу, моно- или ди- низшую алкиламиногруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу и т.п.

Примеры заместителей "моно- или дизамещенной аминогруппы" включают низшую алкильную, низшую алкенильную, низшую алкинильную, низшую алканоильную группы и т.п., причем эти группы необязательно могут быть еще замещены следующими группами:

аминогруппой; моно- или ди- низшей алкиламиногруппой; 1-пирролидинильной группой; пиперидиногруппой; морфолиногруппой и 1-пиперазинильной, 1-имидазолидинильной или 1-гомопиперазинильной группой, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой у атома азота в цикле.

Примеры заместителей "замещенной иминогруппы" включают алкильную, арильную, аралкильную группы и т.п.

Из вышеуказанных заместителей в азотсодержащем ароматическом 5-членном цикле кольца В или бензольном ядре кольца С заместителями, располагаемыми у углеродных атомов кольца В, могут быть предпочтительно:

а) низшая алкильная, низшая алкенильная или низшая алкинильная группа, незамещенная или замещенная следующими группами:

аминогруппой; моно- или ди- низшей алкиламиногруппой; низшей алканоиламиногруппой, замещенной на аминогруппу или моно- или ди- низшую алкиламиногруппу; защищенной аминогруппой; 1-пирролидинильной группой; пиперидино-; морфолино-; 1-пиперазинильной, 1-имидазолидинильной, 1-гомопиперазинильной или 1-пиазолидинильной группой, которая может, но не обязательно, быть замещена на низшую алкильную группу у атома азота в цикле; гуанидиногруппой; амидиногруппой; гидроксильной группой; низшей алкоксильной группой; цианогруппой; карбамоильной группой; карбоксильной группой; низшей алкоксикарбонильной группой; низшей алканоилоксигруппой; или фенильной, дазолильной, пиридилной, пиазанильной, пиримидинильной, пиридазинильной, пиазолильной, пирролильной, тетразолильной, триазолильной, тиазолильной или оксазолильной группой, которая может, но не обязательно, быть замещена на низшую алкильную группу, атом галогена, низшую алкоксильную группу, аминогруппу, моно- или ди- низшую алкиламиногруппу, гидроксильную группу или карбоксильную группу,

с) циклоалкильная группа, имеющая от 3 до 8 углеродных атомов,

д) аминогруппа; аминогруппа, моно- или дизамещенная низшей алкильной, низшей алкенильной, низшей алкинильной или низшей алканоильной группой (указанные группы могут дополнительно быть замещены аминогруппой; моно- или ди- низшей алкиламиногруппой; 1-пирролидинильной группой; пиперидиногруппой; морфолиногруппой; или 1-пиперазинильной, 1-имидазолидинильной или 1-гомопиперазинильной группой, которая может, но не обязательно, быть замещена на низшую алкильную группу у атома азота в цикле); 1-пирролидинильная группа; пиперидиногруппа; морфолиногруппа или 1-пиперазинильная, 1-имидазолидинильная или 1-гомопиперазинильная группа, которая может, но не обязательно, быть замещена на низшую алкильную группу у атома азота в цикле,

д) гуанидиногруппу, амидиногруппу, или

е) гидроксильная, низшая алкоксильная, меркапто-, низшая алкилтиогруппы, более предпочтительно:

а) низшая алкильная группа, незамещенная или замещенная следующими группами:

аминогруппой; моно- или ди- низшей алкиламиногруппой; низшей алканоиламиногруппой, замещенной на аминогруппу или моно- или ди- низшую алкиламиногруппу; 1-пирролидинильной группой; пиперидиногруппой; морфолиногруппой; 1-пиперазинильной группой/ которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой у атома азота в цикле; гуанидиногруппой; амидиногруппой или фенильной, имидазолильной, пиридинильной, пиримидинильной, пиримидинильной, пиридазинильной, пиразолильной, пирролильной, тетразолильной или триазолильной группой, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой,

б) циклоалкильная группа, имеющая от 3 до 8 атомов углерода,

с) аминогруппа; аминогруппа, моно- или дизамещенная низшей алкильной или низшей алканоильной группой (эти группы могут быть еще замещены аминогруппой или моно- или ди- низшей алкиламиногруппой), или

д) гуанидиногруппа, амидиногруппа,

наиболее предпочтительно:

а) низшая алкильная группа, незамещенная или замещенная следующими группами:

аминогруппой; моно- или ди- низшей алкиламиногруппой; морфолиногруппой; имидазолильной группой, которая необязательно может быть замещена на фенильную или низшую алкильную группу; или пиридинильной группой,

б) циклопропильная группа,

с) аминогруппа; диметиламино-замещенная низшая алкиламиногруппа или амино(низший)алканоиламиногруппа или

д) гуанидиногруппа.

Особо предпочтительной в качестве заместителя у атома азота в кольце В является низшая алкильная группа.

Заместителями, располагаемыми в бензольном ядре кольца С, могут быть предпочтительно:

а) низшая алкильная, низшая алкенильная или низшая алкинильная группа, которая может, но не обязательно, быть замещена атомом галогена или гидроксильной группой,

б) низшая алкоксигруппа, которая может, но не обязательно, быть замещена атомом галогена, циано-, гидроксильной, карбоксильной, низшей алкоксикарбонильной, низшей алканоильной, низшей алканоилокси-, карбамоильной, низшей алкиламинокарбонильной или фталимидогруппой: гидроксильная группа; меркаптогруппа или низшая алкилтиогруппа,

с) атом галогена; цианогруппа,

д) карбоксильная группа; низшая алкоксикарбонильная группа; низшая алканоильная группа; низшая алканоилоксигруппа; карбамоильная группа; низшая алкиламинокарбонильная группа;

е) аминогруппа; моно- или ди- низшая алкиламиногруппа; низшая алканоиламиногруппа; 1-пирролидинильная группа; пиперидиногруппа; морфолиногруппа или 1-пиперазинильная, 1-имидазолидинильная или 1-гомопиперазинильная группа, которая может, но не обязательно, быть замещена низшей алкильной группой у атома азота в цикле,

ф) циклоалкильная группа,

г) фенильная группа, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой, низшей алкенильной группой, низшей алкинильной группой, атомом галогена, низшей алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или ди- низшей алкиламиногруппой, гидроксильной группой или карбоксильной группой, или

h) имидазолильная, триазолильная, тетразолильная, пирролильная, пиридинильная, пиримидинильная или пиримидинильная группа, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной, циклоалкильной или фенильной группой,

более предпочтительно:

низшая алкильная группа; низшая алкоксигруппа; гидроксильная группа; атом галогена; циклоалкильная группа; фенильная группа, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой, низшей алкенильной группой, низшей алкинильной группой, атомом галогена, низшей алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или ди- низшей алкиламиногруппой, гидроксильной группой или карбоксильной группой; или имидазолильная, триазолильная, тетразолильная или пирролильная группа, которая необязательно может быть замещена низшей алкильной группой, и

наиболее предпочтительно незамещенная фенильная группа или фенильная группа, замещенная низшей алкильной группой.

Если не указано иное, термин "низшая", используемый в определении общей формулы настоящего изобретения, означает неразветвленную или разветвленную углеродную цепь, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

Примеры "алкильной группы" включают алкильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, предпочтительно низшую алкильную группу. Иллюстративные примеры "низшей алкильной группы" включают алкильные группы, имеющие каждая от 1 до 6 углеродных атомов, такие, как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил и т.п., из которых предпочтительными являются метильная и этильная группы.

Примеры "алкенильной группы" включают алкенильные группы с неразветвленной или разветвленной углеродной цепью, предпочтительно низшую алкенильную группу. Иллюстративные примеры "низшей алкенильной группы" включают алкенильные группы, имеющие каждая от 2 до 6 углеродных атомов, такие, как винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-1-пропенил, 2-метилаллил, 1-

метил-1-пропенил, 1-метилаллил, 1,1-диметилвинил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 1,1-диметилаллил, 1,2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1,1-диметил-1-бутенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 1-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 4-метил-3-пентенил и т.п.

Примеры "алкинильной группы" включают алкинильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, предпочтительно низшую алкинильную группу. Иллюстративные примеры "низшей алкинильной группы" включают алкинильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие каждая от 2 до 6 углеродных атомов, такие, как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 3-метил-1-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-метил-2-бутинил, 1-метил-3-бутинил, 1,1-диметил-2-пропинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и т.п.

"Циклоалкильной группой" или "циклоалкенильной группой" являются предпочтительно циклоалкильная или циклоалкенильная группы, имеющие от 3 до 8 углеродных атомов, такие, как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и т.п., из которых предпочтительными являются соответственно циклогексильная и циклогексенильная группы.

"Арильной группой" предпочтительно является арильная группа, имеющая от 6 до 14 углеродных атомов, такая, как фенил, дифенил, нафтил, антрил, фенантрил и т.п., из которых предпочтительными являются фенильная и нафтильная группы, а особенно предпочтительной - фенильная группа.

Примеры "алкоксигруппы" включают алкоксигруппы с неразветвленной или разветвленной цепью, предпочтительно низшую алкоксигруппу. "Низшей алкоксигруппой" предпочтительно является низшая алкоксигруппа, имеющая в качестве ее алкильной части вышеуказанную низшую алкильную группу, и примеры "низшей алкоксигруппы" включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси (амилокси), изопентилокси, трет-пентилокси, неопентилокси, 2-метилбутокси, 1,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, гексилокси и т.п., из которых предпочтительными являются метокси- и изопропоксигруппы, особенно метоксигруппа.

Примеры "алканоильной группы" включают алканоильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, предпочтительно, низшую алканоильную группу. Иллюстративные примеры "низшей алканоильной группы" включают низшие ацильные группы, имеющие каждая от 1 до 6 атомов углерода, произведенные от насыщенных алифатических карбоновых кислот, такие, как формил, ацетил, пропионил, бутилил, изобутилил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил и т.п.

"Алканоилоксигруппа" предпочтительно является группой, содержащей в качестве ее алканоильной части ранее упомянутую низшую алканоильную группу, такой, как ацетокси, пропионилокси и т.п.

"Алканоиламиногруппа" предпочтительно является группой, содержащей в качестве ее алканоильной части ранее упомянутую низшую алканоильную группу, такой, как ацетамид, пропиониламино и т.п.

Примеры "атома галогена" включают фтор, хлор, бром и йод.

Термин "моно- или ди- низшая алкиламиногруппа" означает аминогруппу, моно- или дизамещенную упомянутой выше низшей алкильной группой, и ее иллюстративные примеры включают моно- низшие алкиламиногруппы, такие, как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор/бутиламино, трет-бутиламино, пентил(амил)амино, изопентиламино, неопентиламино, трет-пентиламино, гексиламино и т.п., и симметрические или асимметрические ди- инзшие алкиламиногруппы, такие, как диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, дибутиламино, диизобутиламино, этилметиламино, метилпропиламино и т.п.

"Аралкильной группой", "аралкенильной группой" или "аралкинильной группой" предпочтительно является аралкильная, аралкенильная или аралкинильная группа, состоящая из ранее указанной арильной части (в частности, фенильной или нафтильной группы) и низшей алкильной, низшей алкенильной или низшей алкинильной части.

"Алкенилоксигруппой", "алкинилоксигруппой", "циклоалкилоксигруппой", "циклоалкенилоксигруппой", "арилоксигруппой", "аралилоксигруппой", "аралкенилоксигруппой" или "аралкинилоксигруппой" и "алкилтиогруппой", "алкенилтиогруппой", "алкинилтиогруппой", "циклоалкилтиогруппой", "циклоалкенилтиогруппой", "арилтиогруппой", "аралкилтиогруппой", "аралкенилтиогруппой" или "аралкинилтиогруппой" предпочтительно являются группы, имеющие в качестве соответствующей углеводородной части углеродную цепь низшего углеводорода, и если в качестве примера взять "алкенилоксигруппу", то ею предпочтительно является низшая алкенилоксигруппа, имеющая в качестве ее алкенильной части указанную ранее низшую алкенильную группу.

"Алкоксикарбонильной группой" предпочтительно является низшая алкоксикарбонильная группа, имеющая в качестве ее алкильной части указанную выше низшую алкильную группу и образующаяся в результате этерификации спирта с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, карбонильной группой, такая, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, изопентилоксикарбонил, неопентилоксикарбонил, трет-пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил или т.п.

Аналогичным образом, "алкенилоксикарбонильной группой", "алкинилоксикарбонильной группой", "циклоалкилоксикарбонильной группой", "циклоалкенилоксикарбонильной группой", "арилоксикарбонильной группой", "аралилоксикарбонильной группой", "аралкенилоксикарбонильной группой" или "аралкинилоксикарбонильной группой" или "алкиламинокарбонильной группой" предпочтительно является группа, такая, например, как (если в качестве примера взять "алкенилоксикарбонильную группу") низшая алкенилоксикарбонильная группа, имеющая в качестве ее алкенильной части указанную ранее низшую

алкенильную группу.

"Алифатической ацильной группой" предпочтительно является низшая ацильная группа, произведенная от насыщенной или ненасыщенной низшей жирной кислоты, причем может быть предпочтительной указанная выше низшая алканоильная группа. Иллюстративные примеры "ароматической ацильной группы" включают бензоил, толуоил, салицил, нафтоил, фталоил и т.п. "Ацилоксигруппой" является группа, которая в качестве ее ацильной части содержит указанную выше низшую алканоильную или ароматическую ацильную группу, и ее предпочтительные примеры включают ацетокси, бензоилокси и т.п.

Иллюстративные примеры "защищенной аминогруппы" включают аминогруппы, каждая из которых защищена алифатической или ароматической ацильной группой, карбамоильной группой, карб-амидной группой, фталоильной группой или т.п.

"Низшая алкиленовая группа" представляет собой неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеродную цепь, имеющую от 1 до 7 углеродных атомов, и ее иллюстративные примеры включают метилен, этилен, пропилен, тетраметилен, 2-метилтриметилен, 1-этилэтилен, пентаметилен, 1,2-диэтилэтилен, гексаметилен и т.п.

"Низшей алкениленовой группой" является неразветвленная или разветвленная двухвалентная углеродная цепь, имеющая 2-7 атомов углерода, и ее иллюстративные примеры включают винилен, пропенилен, 2-пропенилен, 1-метилвинилен, 2-метилвинилен, бутенилен, 2-бутенилен, 3-бутенилен, 1-метилпропенилен, 1-метил-2-пропенилен, 2-пентенилен, 1-метил-1-бутенилен, 2-гексенилен и т.п.

"Низшей алкиниленовой группой" является неразветвленная или разветвленная двухвалентная углеродная цепь, имеющая 2-7 углеродных атомов, и ее иллюстративные примеры включают этинилен, 2-пропинилен, 2-бутинилен, 3-бутинилен, 1-метил-2-пропинилен, 2-пентинилен, 2-гексинилен и т.п.

"Диметиламино-замещенной низшей алкиламиногруппой" является аминогруппа, монозамещенная вышеуказанной низшей алкильной группой, которая также замещена диметиламиногруппой(ами).

"Амино(низший)алканоиламиногруппой" является аминогруппа, монозамещенная указанной выше низшей алканоильной группой, которая также замещена аминогруппой(ами).

Соль соединения по настоящему изобретению представляет собой соль присоединения кислоты, образованную с неорганической или органической кислотой, или соль с неорганическим или органическим основанием, причем предпочтительной является фармацевтически приемлемая соль. Иллюстративные примеры таких солей включают соль присоединения кислоты, образованную с неорганической кислотой, такой, как хлористоводородная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, азотная, фосфорная кислоты или т.п., органической кислотой, такой, как муравьиная, уксусная, пропионовая, щавелевая, малоновая, янтарная, фумаровая, малеиновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, метансульфо-, этансульфокислота или т.п., или кислотной аминокислотой, такой, как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота или т.п.; и соль с неорганическим основанием, таким, как натрий, калий, магний, кальций, алюминий или т.п., органическим основанием, таким, как метиламин, этиламин, этаноламин или т.п., или основной аминокислотой, такой, как лизин, орнитин, или т.п. Полезны также соли четвертичного аммония. Иллюстративные примеры солей четвертичного аммония включают низший алкилгалогенид, низший алкилтрифурат, низший алкилтозилат, бензилгалогенид и т.п., предпочтительно метилиодид, бензилхлорид и т.п.

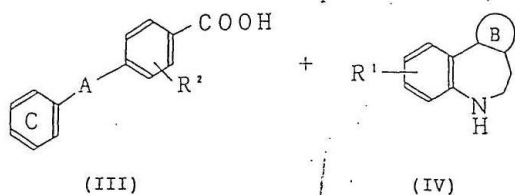
Соединение общей формулы (I) может образовывать оптические изомеры, вследствие наличия асимметрического углеродного атома, или геометрические изомеры, вследствие наличия двойной связи или циклогексанового ядра. Смеси и отдельные формы различных изомеров, включая такие геометрические и оптические изомеры, также входят в объем настоящего изобретения. В объем настоящего изобретения включены также гидраты, сольваты, таутомеры и т.п. соединения общей формулы (I). Некоторые из соединений по настоящему изобретению проявляют полиморфизм, и все типы полиморфизма предлагаемого соединения также включены в объем настоящего изобретения.

Способы получения

Соединение по настоящему изобретению и его соли могут быть получены различными способами синтеза, основанными на использовании характеристик их основного углеродного скелета или типа заместителей. В этом случае может быть эффективным с точки зрения технологии получения замещать аминогруппу, карбонильную группу, гидроксильную группу и меркаптогруппу промежуточного соединения или соединения по настоящему изобретению подходящими защитными группами, а именно, функциональными группами, которые могут быть легко преобразованы в аминогруппу, карбонильную группу, гидроксильную группу и меркаптогруппу. В соответствии с условиями реакции могут, но не обязательно, быть использованы защитные группы, описанные, например, Greene and Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.". Кроме этих групп гидроксиметиленовая группа (CH-OH) также является функциональной группой, которая может быть легко преобразована в карбонильную группу, и такая функциональная группа также может быть использована в качестве защитной для карбонильной группы.

Ниже описаны типичные примеры способов получения соединения по настоящему изобретению.

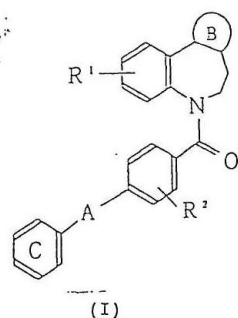
Первый способ (амидирование A)



или его реакционноспособное производное

или его соль

Удаление защитной группы,
если это необходимо



(В вышеприведенных формулах R^1 , R^2 , а, кольцо В и кольцо С имеют такие же соответственные значения, как описанные выше).

Соединение (I) по настоящему изобретению может быть получено осуществлением обычным образом амидирования замещенной бензойной кислоты, представленной формулой (III), которая может необязательно быть защищена, или ее реакционноспособного производного и производного бензазепина с конденсированным 5-членным азотсодержащим ароматическим гетероциклическим кольцом, представленного формулой (IV), которое необязательно может быть защищено, или его соли, и, если это необходимо, удалением защитной группы.

Примеры реакционноспособного производного соединения (III) включают его обычные сложные эфиры, такие, как метиловый эфир, этиловый эфир, изобутиловый эфир, трет-бутиловый эфир и т.п.; его хлорангидриды, такие, как хлорангидрид, бромангидрид и т.п.; его азиды кислоты; его активные сложные эфиры, полученные взаимодействием его с фенольным производным, таким, как *p*-нитрофенол, или *N*-гидроксиламиновым производным, таким, как 1-гидроксисукцинимид, 1-гидроксибензотриазол или т.п.; его симметрические ангидриды кислоты; и его смешанные ангидриды кислоты, включающие смешанные ангидриды органической кислоты, полученные взаимодействием его с алкиловыми эфирами галогенкарбоновой кислоты, такими, как галогениды алкилкарбоновой кислоты или пивалоилгалогениды, и смешанные ангидриды фосфорной кислоты, полученные взаимодействием его с дифенилфосфорилхлоридом или *N*-метилморфолином.

Кроме того, при обеспечении соединению (III) возможности реагировать как свободная кислота, в качестве активного сложного эфира без выделения или т.п., желательно использовать конденсирующий агент, такой, как дициклогексилкарбодиимид, карбонилдиимдазол, дифенилфосфориламид, диэтилфосфорилцианид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид или т.п.

Реакция может быть осуществлена обычно в инертном органическом растворителе, выбранном, например, из галогенированных углеводородов, таких как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.п., ароматических углеводородов, таких, как бензол, толуол, ксилол и т.п., простых эфиров, таких, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.п., сложных эфиров, таких, как этилацетат и т.п., *N,N*-диметилформамида и диметилсульфоксида в зависимости от используемого реакционноспособного производного, конденсирующего агента и т.п., и при температуре охлаждения или при температуре в пределах от температуры охлаждения до комнатной температуры или от комнатной температуры до температуры нагревания в зависимости от используемого реакционноспособного производного.

Для обеспечения мягкого протекания реакции иногда может быть удобным использовать соединение (III) в избыточном количестве или осуществлять реакцию в присутствии основания, такого, как *N*-метилморфолин, триметиламин, триэтиламин, *N,N*-диметиланилин, пиридин, 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин, пиколин, лутидин или т.п. Пиридин может быть использован также в качестве растворителя.

Реакция может быть осуществлена предпочтительно в отсутствие меркаптогруппы и реакционноспособных amino-, карбокси-, гидрокси- и т.п. групп, но целевой продукт может быть получен путем осуществления реакции после введения защитных групп и удаления защитных групп после завершения реакции.

Способ удаления защитных групп изменяют в зависимости от типа использованной защитной группы.

Например, когда защитной группой для аминогруппы является замещенная или незамещенная бензилоксикарбонильная группа или т.п., то можно осуществить каталитическое восстановление и, в некоторых случаях, кислотную обработку смесью бромистоводородной и уксусной кислот, смесью бромистоводородной и трифторуксусной кислот, фтористоводородной кислотой и т.п. В случае других защитных групп уретанового типа, таких, как трет-бутоксикарбонильная группа и т.п., удобно использовать кислотную обработку смесью бромистоводородной и уксусной кислот, трифторуксусной кислотой, хлористоводородной кислотой, смесью хлористоводородной и уксусной кислот, смесью хлористоводородной кислоты и диоксана и т.п.

Когда защитной группой для аминогруппы является группа, которая образует фталимидогруппу с атомом азота аминогруппы, то первичная аминогруппа может быть образована удалением фталиильной группы путем ее обработки гидразинами, такими, как гидразин, метилгидразин, этилгидразин и т.п., аммиаком или ервичными аминами, такими, как метиламин, этиламин, пропил-амин и т.п.

Защитные группы для карбоксильной группы могут быть легко удалены путем омыления, когда защитной группой являются метильная и этильная группы, путем каталитического восстановления или омыления, когда защитной группой являются бензильная группа и различные замещенные бензильные группы, путем указанной выше кислотной обработки, когда защитной группой является трет-бутильная группа, и путем контактирования с водой, когда защитной группой является триметилсилильная группа.

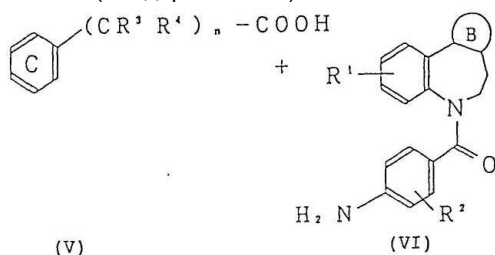
При использовании защитных групп для меркаптогруппы и гидроксильной группы они могут быть удалены в большинстве случаев обработкой смесью натрия и жидкого аммиака или обработкой фтористоводородной кислотой, некоторые типы защитных групп (например, *O*-бензильная, *O*-бензилоксикарбонильная и *S*-пара-нитробензильная) могут быть удалены каталитическим восстановлением и защитные группы ацильного типа

могут быть удалены путем их гидролиза в присутствии кислоты или щелочи.

Указанные обработки могут быть осуществлены обычным образом.

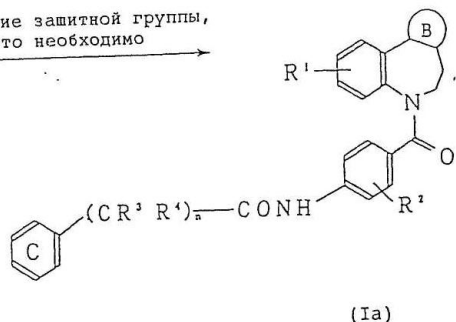
В этой связи можно сказать, что исходные соединения (III) и (IV) могут быть легко получены путем осуществления описанной выше реакции амидирования или реакции циклизации, которая будет описана далее.

Второй способ (амидирование В)



или его реакционноспособное производное или его соль

Удаление защитной группы,
если это необходимо



(В вышеприведенных формулах R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , кольцо В и кольцо С имеют такие же соответственные значения, как указанные ранее).

Соединение (Ia), как одно из соединений по настоящему изобретению, в котором А представляет $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{-CONH-}$,

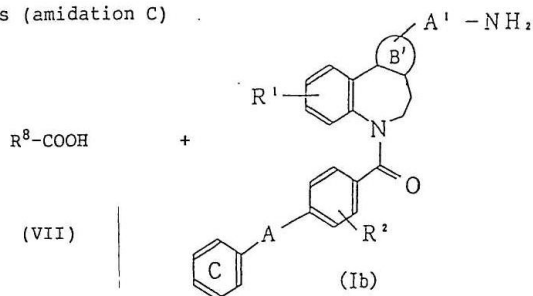
может быть получено путем осуществления обычным образом реакции амидирования между соответствующей карбоновой кислотой (V), которая может, но не обязательно, иметь защитную группу, или ее реакционноспособным производным и соответствующим амином (VI), который необязательно может иметь защитную группу, или его соль и удаления защитной группы, если это необходимо.

Типы реакционноспособных производных, условия реакции, удаление защитных групп и т.п. такие же, как в первом способе, и реакция может быть осуществлена аналогичным образом.

В этой связи можно сказать, что исходное соединение (VI) может быть легко получено путем осуществления вышеописанной реакции амидирования или реакции циклизации, которая будет описана далее.

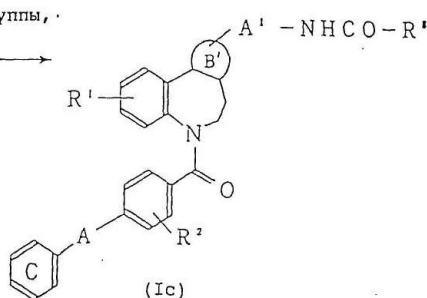
Третий способ (амидирование С)

Third process (amidation C)



или его реакционноспособное производное или его соль

Удаление защитной группы,
если это необходимо



(В вышеприведенных формулах R^1 , R^2 , кольцо С и А имеют такие же соответственные значения, как

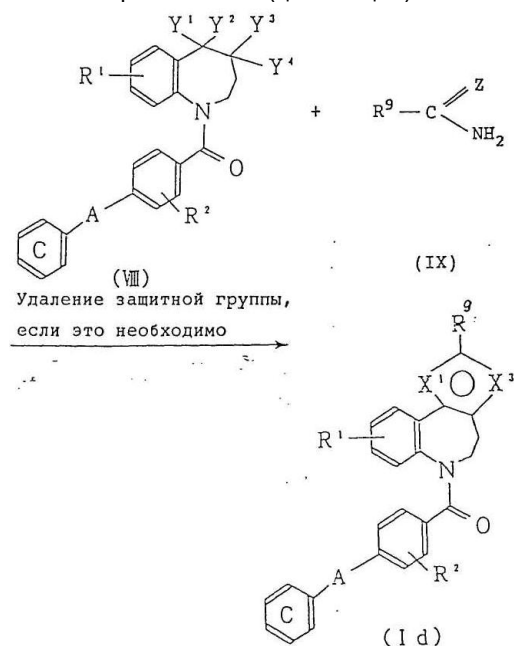
указанные ранее, а кольцо В' - такое же, как кольцо В, за исключением того, что один атом водорода или заместитель удален, R⁸ - представляет низшую алкильную группу, которая необязательно может быть замещена амино- или моно- или ди- низшей алкиламиногруппой, необязательно могущей иметь защитную группу, и А¹ представляет одинарную связь или низшую алкиленовую группу).

Соединение (1с), как одно из соединений по настоящему изобретению, у которого в 5-членный цикл введена замещенная или незамещенная низшая алканоиламиногруппа, может быть получено осуществлением обычным образом реакции амидирования между соответствующей карбоновой кислотой (VII), которая может, но не обязательно, иметь защитную группу, или ее реакционноспособным производным и соответствующим амином (Ib), который может, но не обязательно, иметь защитную группу, или его соль и удалением защитной группы, если это необходимо.

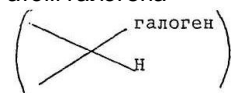
Типы реакционноспособных производных, условия реакции, удаление защитных групп и т.п. такие же, как в первом способе, и реакция может быть осуществлена аналогичным образом.

Кроме того, можно получить так же, как в первом способе, соединение, у которого в 5-членный цикл введена замещенная или незамещенная аминокарбонильная группа, или другое соединение, у которого в кольцо С введена группа -NHCO- или -CONH-.

Четвертый способ (циклизация)



(В вышеприведенных формулах R¹, R², кольцо С, А, X¹ и X³ имеют такие же соответственные значения, как указанные ранее, и одни из Y¹, и Y², и Y³, и Y⁴ образуют в сочетании оксогруппу (=O), а другие представляют атом галогена



R⁹ - атом водорода или заместитель, и Z- группа, представленная =NH, =O или =S).

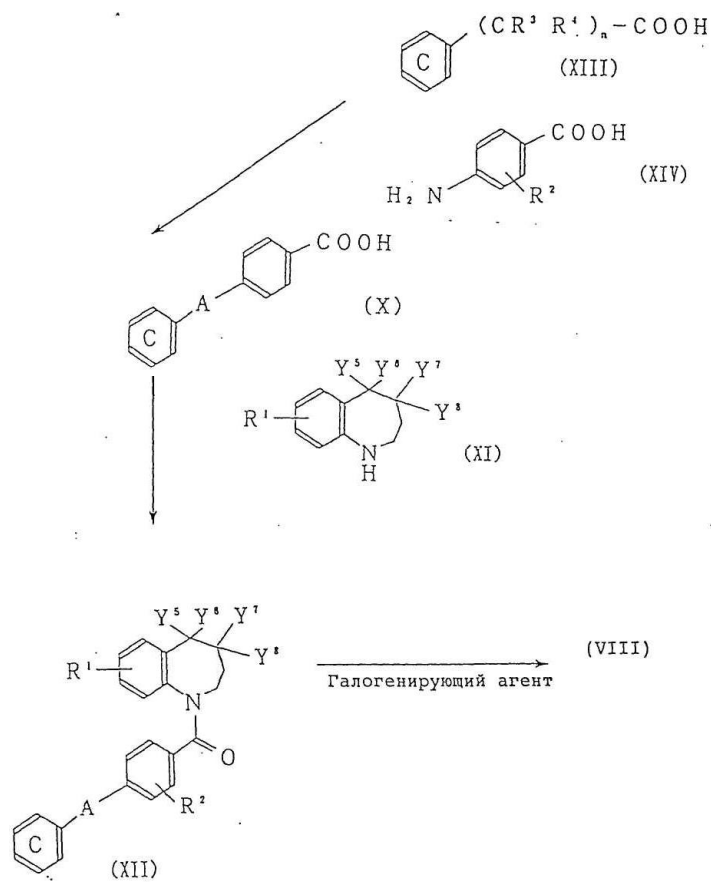
Соединение, как одно из соединений по настоящему изобретению, в котором конденсирован имидазольный, оксазольный или тиазольный цикл, может быть получено взаимодействием соответствующего галогенкетона (VIII), который может необязательно иметь защитную группу, с соответствующими амидинами, гуанидинами, амидами, мочевинами, тиамидами или тиомочевинами, представленными формулой (IX), и удалением защитной группы, если это необходимо.

В этой реакции соответствующие тиаамид и тиомочевина, амидин и гуанидин или амид карбоновой кислоты и производное мочевины могут иногда образовывать соль с кислотой. Для ускорения реакции ее можно осуществлять в присутствии неорганического основания, такого, как гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия или т.п., или соли слабой кислоты с сильным основанием, или органического основания, такого, как пиридин, диизопропилэтиламин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен или т.п. Реакция предпочтительно может быть осуществлена в инертном растворителе, который включает спиртовые растворители, такие, как метиловый, этиловый, изопропиловый спирты и т.п., простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и т.п., ацетонитрил, диметилформамид и диметилсульфоксид, и при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры обратного стока используемого растворителя. При необходимости реакция может быть осуществлена под давлением.

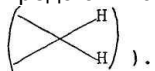
При использовании в реакции амидинов или гуанидинов, в этом случае иногда могут быть образованы оксазолы. При осуществлении реакции в атмосфере газообразного аммиака в присутствии карбоната аммония, ацетата аммония, формамида или т.п., в качестве основного продукта могут быть получены имидазолы.

Используемое в этой реакции исходное соединение (VIII) может быть получено, как показано в следующей схеме реакции, осуществлением так же, как в первом способе, реакции амидирования между пара-замещенной бензойной кислотой (X), которая может, но не обязательно, иметь защитную группу, или ее реакционноспособным производным и производным (XI) бензазеина, которое может, но не обязательно, иметь

защитную группу, или его солью и взаимодействием полученного продукта с галогенирующим агентом с удалением на любой стадии защитной группы, если это необходимо. В связи с этим соединение, у которого символ А в пара-замещенной бензойной кислоте (X) представляет - $(CR^3R^4)-CONH-$, может быть получено осуществлением так же, как в первом способе, реакции амидирования между соответствующей карбоновой кислотой (XIII) или ее реакционноспособным производным и соответствующей пара-аминобензойной кислотой (XIV).



(В приведенных выше формулах R^1, R^2, R^3, R^4 , кольцо С и символ А имеют такие же соответственные значения, как указанные выше, и одни из Y^5 , и Y^6 , и Y^7 , и Y^8 образуют в сочетании оксогруппу, а другие представляют оба атома водорода



Типы реакционноспособных производных, условия реакции, способы удаления защитных групп и т.п. на первой стадии реакции амидирования - такие же, как в первом способе.

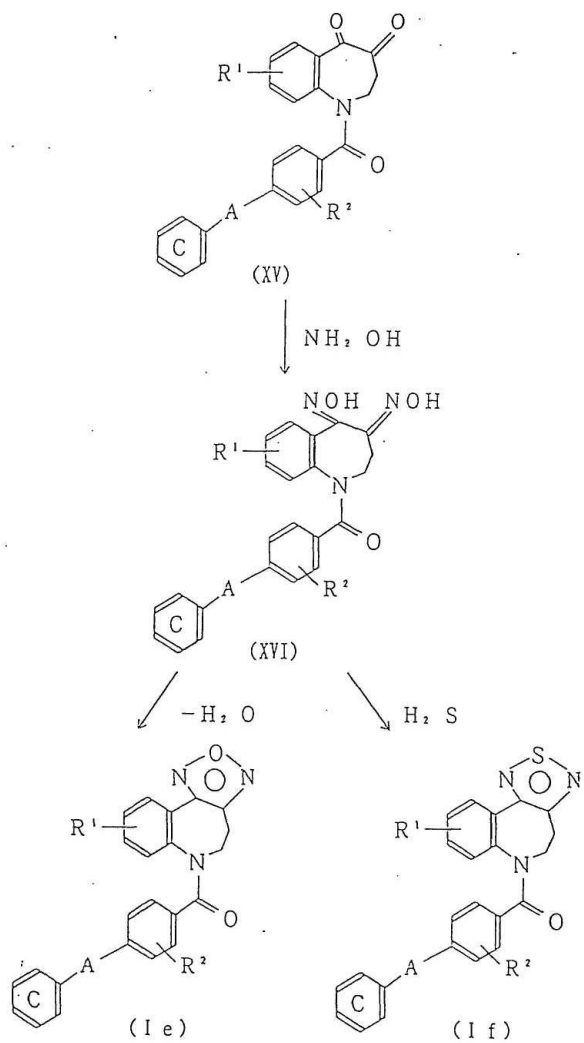
Что касается галогенирующего агента, используемого на стадии галогенирования, то можно использовать любое вещество, традиционно применяемое для галогенирования насыщенных циклических кетонов, но предпочтительно металлический реагент, такой, как галогенид меди(II) (напр., бромид меди(II), хлорид меди(II) или т.п.), или пербромид пиридина, α -пирролидона, четвертичного аммония, диоксана или т.п., такой, как диоксандибромид, фенилтриметиламмонийтрибромид, пербромид пиридинийгидробромида, пирролидонгидротрибромид или т.п., а также сам галоген, такой, как хлор, бром или т.п., или галогенводородная кислота, такая, как хлористоводородная, бромистоводородная или т.п.

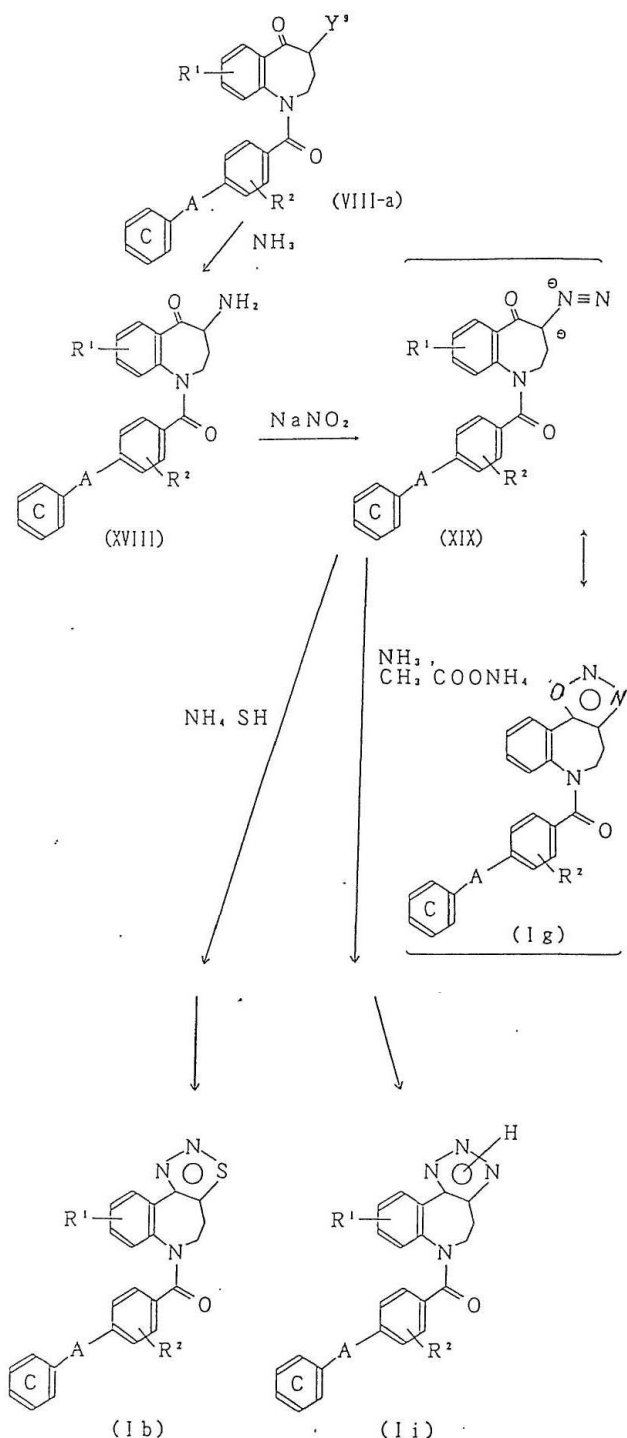
При использовании металлического реагента или пербромида реакцию соединения (XII) с этим галогенирующим агентом обычно осуществляют в инертном растворителе, выбранном, например, из галогенированных углеводородов, таких, как дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, диоксан и т.п., простых эфиров, таких, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и т.п., спиртов, таких, как метиловый, этиловый и т.п., ароматических углеводородов, таких, как бензол, толуол, ксилол и т.п., уксусной кислоты, этилацетата, воды или их смеси, и при комнатной температуре или с нагревом в присутствии, если это необходимо, небольшого количества катализатора, такого, как галогенводород или т.п.

Целевое соединение может быть также получено взаимодействием соединения (XII) с самим галогеном в качестве галогенирующего агента в инертном растворителе, таком, как галогенированный углеводород (напр., дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран и т.п.) и этиленгликоль, уксусная кислота и т.п., или взаимодействием соединения (XII) с галогенводородной кислотой в качестве галогенирующего агента в ее кислом растворе или в основном растворе, таком, как водный раствор гидроксида натрия. В этом случае реакция может быть осуществлена при температуре в пределах предпочтительно от $-30^\circ C$ до температуры обратного стока используемого растворителя.

Выше описан способ синтеза соединения с конденсированным имидазольным, оксазольным или тиазольным

циклом, но можно получить соединение с конденсированным оксадиазольным, тиadiaзольным или триазольным циклом традиционным способом по следующим схемам реакций.





(В приведенных выше формулах R^1 , R^2 , кольцо С и символ А имеют такие же соответственные значения, как указанные выше, и Y^9 представляет атом галогена).

То есть соединение (Ie) с конденсированным 1,2,5-оксадиазольным циклом и соединение (If) с конденсированным 1,2,5-тиадиазольным циклом могут быть получены взаимодействием производного бензазепиндиона с гидросиламингидрохлоридом в присутствии основания, такого, как ацетат натрия или т.п., для получения диоксима (XVI) и дегидратированием полученного соединения нагревом в присутствии дегидратирующего агента или обработкой этого соединения сероводородом. Каждая стадия может быть проведена традиционным образом.

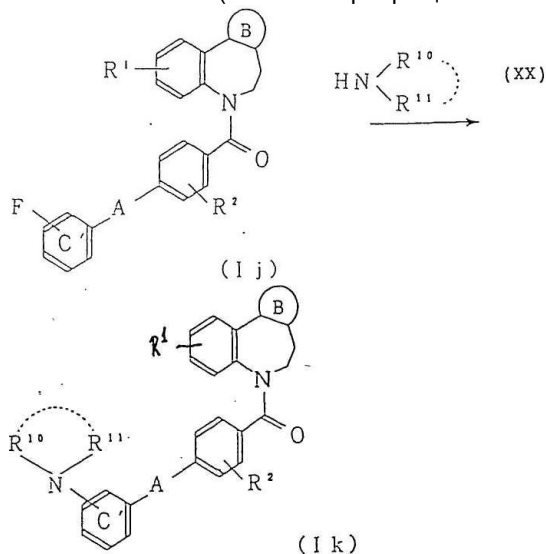
С другой стороны, соединение (Ig) с конденсированным 1,2,3-оксадиазольным циклом может быть получено путем обработки соединения (VIIIa) аммиаком и обработки полученного соединения (XVIII) диазотирующим агентом, таким, как нитрит натрия. То есть соединение (Ig) находится в равновесном состоянии с диазосоединением (XIX). Кроме того, соединение (Ih) с конденсированным 1,2,3-оксадиазольным циклом и соединение (II) с конденсированным 1,2,3-триазольным циклом могут быть получены взаимодействием диазосоединения (XIX) или соединения (Ig) с аммонийгидросульфидом или с аммиаком и аммонийацетатом. Каждая из этих стадий реакции может быть проведена традиционным образом.

Исходное соединение (XV) может быть легко получено так же, как в вышеописанном способе амидирования для получения соединения (XII) из соединения (XI), а другое исходное соединение (VIII-a) может быть легко

получено способом, описанным ранее.

Когда вместо соединения (VIII-a) в качестве исходного соединения используют галокетон, имеющий иные положения для оксогруппы и атома галогена, то могут быть получены соединения, в которых 1,2,3-оксадиазольный и 1,2,3-тиадиазольный циклы конденсированы в иных положениях.

Пятый способ (взаимное превращение заместителей в ароматическом углеродном кольце)



(В приведенных выше формулах R^1 , R^2 , кольцо В и символ А имеют такие же соответственные значения, как указанные ранее, и кольцо C' одинаково с кольцом С, за исключением того, что один атом водорода или заместитель удален, R^{10} и R^{11} могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга и представляют каждый атом водорода, низшую алкильную группу, защитную группу или амидиногруппу при условии, что R^{10} и R^{11} могут быть объединены с соседним атомом азота для образования гетероцикла, который может, но не обязательно, быть замещен).

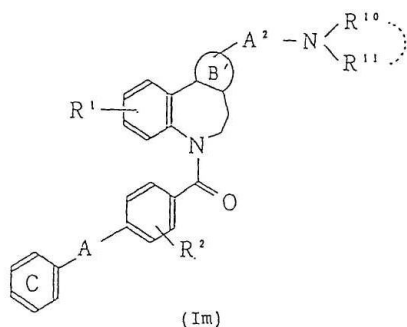
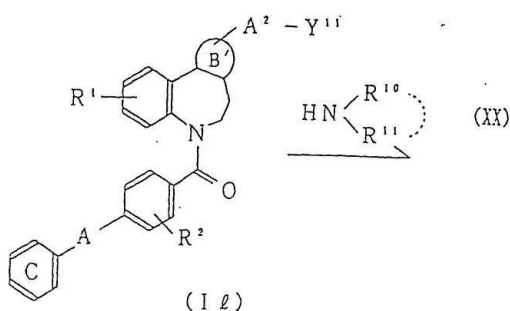
Соединение по настоящему изобретению, в котором его ароматическое углеродное кольцо имеет заместитель, может быть получено путем выбора соответствующего исходного соединения и повторения вышеописанного способа, но, когда заместитель в ароматическом углеродном кольце содержит характерную функциональную группу, оно может быть получено путем взаимного превращения, такого, как введение или замещение заместителя в ароматическом углеродном кольце.

Например, соединение (Ik), которое содержит по крайней мере один заместитель типа амина в кольце С, может быть получено взаимодействием фторсоединения (Ij), имеющего $-CO-$ или $-C\equiv N$ в соседних положениях, когда А представляет одинарную связь или $-CONH-$, с аммиаком, соответствующим амином, соответствующим циклическим имином или гуанидином.

В этом способе может быть применен традиционный метод N-алкилирования. То есть, хотя реакция протекает в отсутствии растворителя, ее можно осуществлять в инертном органическом растворителе, выбранном, например, из диметилформамида, диметилсульфоксида, ароматических углеводородов, таких, как бензол, толуол, ксилол и т.п., галогенированных углеводородов, таких, как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.п., и спиртов, таких, как метиловый, этиловый, изопропиловый и т.п. Для обеспечения плавности протекания реакции иногда может быть целесообразным осуществлять реакцию в присутствии неорганического основания, такого, как гидрид натрия, карбонат калия, карбонат натрия или т.п. Эту реакцию обычно осуществляют при комнатной температуре, при нагреве или при температуре обратного стока.

Этот способ превращения с образованием аминного типа заместителя в ароматическом углеродном кольце может быть также применен к случаю осуществления превращения в такой аминного типа заместитель, как R^2 .

Шестой способ (взаимное превращение заместителей в гетероцикле)



(В вышеприведенных формулах R^1 , R^2 , кольцо B' , A , кольцо C , R^{10} и R^{11} имеют такие же соответственные значения, как указанные выше, и A^2 представляет одинарную связь или низшую алкиленовую группу и Y^{11} представляет атом галогена, остаток органической сульфокислоты или, когда A - одинарная связь, алкокси- или алкилтиогруппу).

Взаимное превращение заместителей в 5-членном гетероцикле может быть осуществлено легче, чем в случае ароматического кольца. Например, соединение (Im), содержащее по крайней мере один аминного типа заместитель в гетероцикле, может быть получено взаимодействием соответствующего галогенида или сульфоната либо, когда A - одинарная связь, простого эфира или тиоэфира (II) с амином (XX).

Примеры остатка органической сульфокислоты включают остатки алкансульфокислот, такие, как метансульфонилоксигруппа, этансульфонилоксигруппа и т.п., и остатки ароматических сульфокислот, такие, как бензолсульфонилоксигруппа, толуолсульфонилоксигруппа (в частности, пара-) и т.п.

Реакция может быть осуществлена почти так же, как в пятом способе.

В данном случае взаимное превращение в заместитель типа амина в гетероцикле может быть использовано как способ, при котором N-замещенное соединение получают взаимодействием иминосоединения, сконденсированного с азотсодержащим гетероциклом, с соответствующим галогенидом или сульфонатом, таким, как низший алкилгалогенид или низший алкилсульфонат.

Другие способы

Хотя выше описаны лишь амидирование, циклизация и введение заместителя типа амина, но соединение по настоящему изобретению может быть синтезировано различными традиционными способами, потому что предлагаемое соединение содержит различные характеристические функциональные группы.

Например, соединение, имеющее карбоксильную группу, может быть получено гидролизом соответствующего его сложного эфира; сложный эфир может быть получен этерификацией соответствующей карбоновой кислоты; спирт, фенол, меркаптан и тиофенол могут быть получены гидролизом простого эфира и тиоэфира; и простой эфир и тиоэфир могут быть получены взаимодействием соответствующего спирта, фенола, меркаптана и тиофенола с соответствующими галогенидами, такими, как алкилгалогениды.

Полученные описанными выше способами продукты реакции выделяют и очищают в форме свободных соединений, их солей, гидратов или различных сольватов. Соли могут быть получены путем осуществления обычных реакций солеобразования.

Выделение и очистку осуществляют путем выполнения обычных химических операций, таких, как экстрагирование, концентрирование, перегонка, кристаллизация, фильтрование, перекристаллизация и различные типы хроматографии.

Как было описано выше, существуют отдельно или в виде смеси изомеры соединения по настоящему изобретению, такие, как рацематы, оптически активные вещества, диастереоизомеры и т.п. Рацемическое соединение может быть преобразовано в стереохимически чистый изомер путем использования надлежащего исходного соединения или традиционными методами разделения рацемической смеси (например, методом, при котором рацемическое соединение преобразуют в диастереоизомерную соль обычной оптически активной кислотой (винной или т.п.) и затем подвергают оптическому разделению). Смесь диастереоизомеров может быть также разделена традиционным способом, таким, как дробная кристаллизация, хроматография и т.п.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИГОДНОСТЬ

Соединения по настоящему изобретению и их соли проявляют сильный антагонизм к аргининвазопрессинному V_1 - и/или V_2 -рецептору. То есть соединения по настоящему изобретению включают соединение, которое проявляет сильный антагонизм и к V_1 -, и к V_2 -рецепторам, соединение, которое избирательно проявляет сильный антагонизм к V_1 -рецептору, и соединение, которое избирательно проявляет сильный антагонизм к V_2 -рецептору.

Особо предпочтительным является соединение, проявляющее сильный антагонизм и к V_1 -, и к V_2 -

рецепторам.

Соединения по настоящему изобретению проявляют высокую всасываемость при пероральном введении и надлежащее длительное действие благодаря их стойкости к метаболизму в живом организме.

Как следствие (на основе этих функций), соединения по настоящему изобретению оказывают такие действия, как диуретическое, усиление мочевыделения, угнетение секреции фактора VIII, расширение кровеносных сосудов, ускорение сердечной деятельности, угнетение сокращения мезангиальных клеток, угнетение разрастания мезангиальных клеток, угнетение глюконеогенеза в печени, угнетение агрегации тромбоцитов, угнетение секреции альдостерона, угнетение продуцирования эндотелина, регулирование кровяного давления, регулирование секреции ренина, регулирование памяти, терморегуляция, регулирование продуцирования простагландинов и т.п., и полезны как характеристические диуретики, усилители мочевыделения, сосудорасширяющие средства, гипотензивные средства, средства, используемые для лечения сердечной и почечной недостаточности и ингибиторы свертывания крови и эффективны в предупреждении и лечении сердечной недостаточности, гипонатремии (понижение содержания натрия в крови), синдрома анормальной секреции вазопрессина (SIADH), гипертензии, болезней почек (нефроз, нефрит, диабетическая нефропатия, хроническая или острая почечная недостаточность), водянки, отека мозга, асцита, цирроза печени, гипокалемии (понижение содержания калия в крови), нарушения водного обмена, диабета, различных ишемических заболеваний, болезни сосудов головного мозга, циклотимического расстройства, язвы желудка, тошноты, рвоты, обморока, расстройство функции почек и т.п. и в ослаблении последствий инфаркта мозга, внутримозгового кровоизлияния и т.п.

Полезность соединений по настоящему изобретению была подтверждена следующими испытаниями.

(1) Испытание на связывание с V₁-рецепторами

По методу Nakamura et al. (J. Biol. Chem., 258, 9283 (1983)) приготавливали образец мембран печени крысы, и [³H]-Арг-вазопрессин (2нМ, удельная активность = 75,8Ci (куб. дюймов)/ммоль), 70мкг образца мембран и каждое испытуемое лекарственное вещество (10⁻⁸-10⁻⁴М) инкубировали при 30°C в течение 30 минут в 250мкл 100мМ Трис-НСl буфера (pK 8,0), содержащего 5мМ хлорида магния, 1мМ этилендиаминотетрауксусной кислоты (EDTA) и 0,1%-ный бычий сывороточный альбумин (БСА). После этого отсасывали инкубационный раствор, используя устройство для сбора клеток, выращенных в культуре, и удаляли свободный лиганд и избыточный буфер пропусканием реакционной смеси через стеклянный фильтр (CF/B), в результате чего на фильтре улавливали связанный с рецептором меченый лиганд. Вынув фильтр, тщательно его сушили, после чего содержимое смешивали с жидкой сцинтилляционной смесью, и измеряли посредством жидкостного сцинтилляционного счетчика количество связанного с мембраной [³H]-вазопрессина для вычисления коэффициента ингибирования по следующей формуле.

$$\text{Коэффициент ингибирования (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

где C₁ - количество [³H]-вазопрессина, связанного с мембраной при наличии известного количества каждого испытуемого лекарственного вещества, и [³H]-вазопрессина,

C₀ - количество [³H]-вазопрессина, связанного с мембраной без добавления испытуемого лекарственного вещества,

B₁ - количество [³H]-вазопрессина, связанного с мембраной при наличии избыточного вазопрессина (10⁻⁶М).

Определив IC₅₀-концентрация испытуемого лекарственного вещества, которая при описанном выше вычислении дает коэффициент ингибирования, равный 50%, использовали ее в следующей формуле для вычисления аффинитета связывания нерадиоактивного лиганда, а именно константы диссоциации (K_i).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/KD}$$

где [L] - концентрация радиоактивного лиганда,

KD - константа диссоциации, вычисленная по диаграмме Скатчарда.

Отрицательный логарифм вычисленного таким образом значения использовали как значение pK_i. Результаты показаны в таблице 1.

(2) Испытание на связывание с V₂-рецептором

Методом Campbell et al. (J. Biol. Chem., 247, 6167 (1972)) готовили образец мембран мозгового вещества почки кролика, и [³H]-Арг-вазопрессин (2нМ, удельная активность = 75,8куб.дюймов/ммоль), 100мкг образца из мембран и каждое испытуемое лекарственное вещество (10⁻⁸-10⁻⁴М) подвергали испытанию так же, как при описанном выше испытании на связывание с V₁-рецептором, и так же, как там, вычисляли значения pK_i. Результаты показаны в таблице 1.

Соединения по настоящему изобретению проявляют сильный антагонизм к аргининвазопрессину. Например, соединения примеров 17, 18(2), 20, 21, 23 и 37 проявили сильный антагонизм к обоим V₁- и V₂-рецепторам, который заметно силен даже в сравнении с соединением OPC-31260 - антагонистом V₂-рецептора и соединением OPC-21268 - антагонистом V₁-рецептора, которые разрабатываются как антагонисты аргининвазопрессина (сравни в таблице 1).

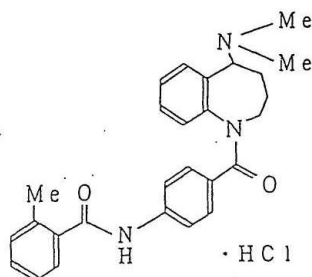
ТАБЛИЦА 1

Антагонизм к аргининвазопрессиновым V₁- и V₂-рецепторам

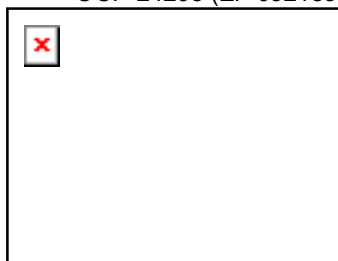
Пример №	Активность связывания на аргининвазопрессиновом V ₁ -рецепторе (pK _i)	Активность связывания на аргининвазопрессиновом V ₂ -рецепторе (pK _i)
----------	--	--

1	8,33	7,21
2	8,82	8,25
4	8,36	8,69
6	7,95	8,62
8	7,74	8,25
10	8,61	8,59
12	8,52	8,01
15	8,91	8,93
17	9,04	9,11
18(1)	8,37	8,59
18(2)	9,05	8,83
20	9,18	9,04
21	8,74	8,42
22	8,11	8,07
23	8,91	8,98
24	7,77	8,64
27	8,21	7,23
37	9,49	9,30
38	8,24	7,31
Сравнительное соединение (1)*	6,71	8,01
Сравнительное ** соединение (2)	7,85	4,29

* OPC-31260 (WO 9105549, соединение примера 408, гидрохлорид)



** OCP-21268 (EP 032185, соединение примера 141)



(3) V₁-антагонизм у находящихся в сознании крыс (пероральное введение)

V₁-антагонизм проверяли на мужских особях крыс Wister (масса тела 300-320г), каждой из которых была введена (за 2-3 дня до испытания) канюля в левую сонную артерию для измерения кровяного давления и в левую яремную вену для введения аргининвазопрессина (АВП). Кровяное давление измеряли без наркоза посредством датчика давления через канюлю в сонной артерии. Каждое испытуемое соединение суспендировали в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы и вводили перорально с дозой 1 или 10мг/кг.

Повышение диастолического кровяного давления, вызываемое внутривенным введением 30мЕД/кг АВП перед введением испытуемого соединения, брали за 100%, и измеряли рост давления, вызываемый внутривенным введением 30мЕД/кг АВП, периодически в течение периода от 30 минут после введения испытуемого соединения до 8 часов после введения испытуемого соединения для вычисления коэффициента ингибирования повышения давления испытуемым соединением, т.е. V₁-антагонизма испытуемого соединения.

Вызванное АВП повышение давления подавляли до 50% или ниже в течение периода от 30 минут после введения образца для испытания до 6 часов после введения испытуемого соединения путем введения 1мг/кг каждого из соединений примеров 18(2), что показывает на пролонгированное действие предлагаемых соединений. С другой стороны, для подавления вызванного АВП повышения давления до 50% или ниже перорально вводили соединение OPC-21268 при дозе 10мг/кг, в десять раз превышающей дозу указанных соединений по настоящему изобретению, но в течение периода лишь от 30 минут до 1 часа после введения, причем повышение давления, вызываемое АВП, возвращалось до уровня 100% через 4 часа после введения, что показывает на исчезновение V₁-антагонизма.

Приведенные выше результаты подтвердили, что V₁-антагонизм соединений по настоящему изобретению при их пероральном введении находящимся в сознании крысам оказался более сильным и долгодействующим по сравнению с соединением OPC-21268.

(4) V₂-антагонизм (водный диурез) у находящихся в сознании крыс (пероральное введение)

Каждое испытуемое соединение суспендировали в 0.5%-ном водном растворе метилцеллюлозы и вводили перорально с дозой 3мг/кг мужским особям крыс Wister (масса тела 270-300г), лишенных до этого воды и в течение 16-20 часов. Использовав камеру для исследования метаболизма, собирали пробы мочи сразу после введения каждого испытуемого образца и вплоть до 4 часов после введения для измерения количества мочи.

В подвергнутой испытанию группе, в которой вводили каждое из соединений примеров 18(2), 20, 21 и 23, количество мочи, собранной за период от момента сразу после введения до 2 часов после введения, было в 47-95 раз больше, чем в группе, в которой вводили растворитель, и количество мочи, собранной за период от 2 до 4 часов после введения, было в 8-10 раз больше, чем в группе, в которой вводили растворитель, что показывает на длительный эффект усиления водного диуреза. С другой стороны, в группе, в которой вводили OPC-31260, количество мочи, собранной за период от момента сразу после введения до 2 часов после введения, было в 11 раз больше, чем в группе, в которой вводили растворитель, а количество мочи, собранной за период от 2 до 4 часов после введения, было почти таким же, как в группе, в которой вводили растворитель, что показывает на исчезновение эффекта усиления водного диуреза.

Приведенные выше результаты подтвердили, что усиливающее водный диурез действие соединений по настоящему изобретению при их пероральном введении находящимся в сознании крысам оказалось более сильным и длительным по сравнению с соединением OPC-31260.

Фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного компонента одно или несколько соединений общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, изготавливают в виде различных лекарственных форм, таких, как таблетки, порошки, мелкие гранулы, гранулы, капсулы, пилюли, растворы, инъекционные растворы, суппозитории, мази, пластыри и т.п., с использованием традиционно применяемых фармацевтических носителей, эксципиентов и других добавок и вводят перорально или парентерально.

Клиническая доза соединения по настоящему изобретению для человека может, хотя и не обязательно, быть назначена с учетом симптомов, массы тела, возраста, пола и т.п. каждого, конкретного больного, но обычно она может составлять от 0,1 до 500мг для взрослого человека в сутки в случае перорального введения, причем суточная доза может быть использована одной порцией или раздельными порциями. Поскольку доза меняется в зависимости от различных условий, то достаточные эффекты могут быть получены в некоторых случаях и при меньшей, чем в указанных пределах, дозе.

В качестве твердых композиций для перорального введения по настоящему изобретению могут быть использованы таблетки, порошки, гранулы и т.п. В таких твердых композициях один или несколько активных компонентов могут быть смешаны с по крайней мере одним наполнителем, таким, как лактоза, маннит, глюкоза, гидроксипропилцеллюлоза, тонкоизмельченная кристаллическая целлюлоза, крахмал, поливинилпирролидон или алюминатметасиликат магния. Обычно композиция может содержать и другие, кроме инертного наполнителя, добавки, которые включают смазывающее вещество, такое, как стеарат магния, разрыхляющее вещество, такое, как фибринкальцийгликолат, стабилизирующее вещество, такое, как лактоза, и солюбилизирующее вещество или адъювант раствора, такой, как глутаминовая или аспаргиновая кислота. При необходимости таблетки или пилюли могут быть покрыты пленкой из растворимого в желудке или в кишечнике вещества, такого, как сахароза, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы или т.п.

Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, элексиры и т.п., которые содержат традиционно применяемые инертные разбавители, такие, как дистиллированная вода и этанол. Кроме инертных разбавителей такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие, как солюбилизирующее вещество или адъювант раствора, увлажняющее вещество, суспендирующее вещество и т.п., а также подслащающее, вкусовое, ароматизирующее и антисептическое вещества.

Инъекционные растворы для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы суспензии и эмульсии. Примеры разбавителя для использования в водных растворах и суспензиях включают дистиллированную воду для инъекционного применения и физиологический солевой раствор. Примеры неводного разбавителя для применения в растворах и суспензиях включают растительные масла, такие, как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, оливковое масло и т.п., спирты, такие, как этанол и т.п., и Полисорбат 80 (торговое название). Такие композиции могут также содержать такие добавки, как тонирующее, антисептическое, увлажняющее, эмульгирующее, диспергирующее стабилизирующее (например, лактоза), солюбилизирующее (или адъювант раствора) вещества и т.п. Эти композиции стерилизуют путем бактериального фильтрования через удерживающий бактерии фильтр, бактерицидного смешивания или облучения. В соответствии с другим вариантом можно использовать стерильно изготовленную твердую композицию, растворив ее перед применением в стерильной воде или стерильном инъекционном растворителе.

Итак, выше описаны соединения по настоящему изобретению и способы их получения, которые далее будут дополнительно иллюстрированы более подробно со ссылками на следующие ниже примеры. Однако эти примеры не ограничивают настоящее изобретение. Поскольку некоторые из исходных соединений по настоящему изобретению являются новыми соединениями, то даны примеры способов их получения в виде ссылочных примеров.

Ссылочный пример 1

В 33мл дихлорметана растворяли 3,32г 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-5-она и 4,31мл триэтиламина, и к полученному раствору добавляли при перемешивании на ледяной бане 4,59г п-нитробензоилхлорида. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре еще 60 минут. Затем реакционный раствор смешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и подвергали фазовому разделению. Отделяли слой дихлорметана и промывали его 1н. водным раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия (по одному разу каждым раствором). Промытый указанным образом слой осушали над безводным сульфатом магния и затем концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток перекристаллизовывали из метилового спирта, получив в результате 5,68г 1-(4-нитробензил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-5-она.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д, в CDCl₃, внутренний стандарт TMC): 2,17 (2H, м), 2,90 (общ, 3H), 4,1 (1H), 6,7 (1H, м), 7,2-7,55 (общ, 4H), 7,78-8,15 (общ, 3H)/
МС (FAB): 311 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 2

В смешанном растворителе, состоящем из 200мл диметилформамида и 100мл метилового спирта, растворяли 19,2г 1-(4-нитробензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она, и к полученному раствору добавляли 3мл никеля Ренея для осуществления гидрирования при нормальном давлении. После завершения абсорбции водорода реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Полученный при этом остаток растворяли в дихлорметане и затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный дихлорметановый слой осушали над безводным сульфатом магния и затем концентрировали под пониженным давлением. Полученный при этом остаток перекристаллизовывали из метилового спирта, получив в результате 15,5г 1-(4-аминобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д, в CDCl₃, внутренний стандарт TMC): 2,15 (2H, м), 2,90 (2H, м), 4,05 (2H), 6,45 (2H, д), 6,77 (1H, м), 7,0-7,35 (общ, 4H), 7,88 (1H, м).

МС (FAB): 281 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 3

К раствору, полученному путем растворения 3,4г о-фенилбензойной кислоты в 34мл дихлорметана, добавляли с перемешиванием при -15°C 2,25мл оксалилхлорида и каталитическое количество N,N-диметилформамида, и полученную смесь доводили до комнатной температуры в течение 2 часов и перемешивали еще 2 часа. Реакционный раствор концентрировали под пониженным давлением и три раза подвергали азеотропной обработке дихлорметаном. Полученный при этом остаток растворяли в 34мл дихлорметана, и полученный раствор, перемешивая на ледяной бане, добавляли по каплям к 40мл дихлорметанового раствора, содержавшего 4,0г 1-(4-аминобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она и 3,0мл триэтиламина. Реакционный раствор доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивать еще 120 минут. Полученный реакционный раствор смешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и подвергали фазовому разделению. Отделяли дихлорметановый слой и, осушив над сульфатом магния, концентрировали. Полученный при этом остаток перекристаллизовывали из толуола, что дало в результате 5,82г 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д, в CDCl₃, внутренний стандарт TMC): 2,23 (2H, м), 2,87 (2H, м), 4,1 (2H), 6,75 (1H, м), 6,8-7,7 (общ, 15H), 7,85 (1H, м).

МС (FAB): 461 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 4

Используя о-(4-метилфенил)бензойную кислоту и 1-(4-аминобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-он в качестве исходных материалов, повторяли процедуру ссылочного примера 3, получив в результате 2-(4-метилфенил)-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилид.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д, в CDCl₃, внутренний стандарт TMC): 2,18 (2H, м), 2,35 (3H, с), 2,88 (2H, м), 4,1 (2H), 6,72 (1H, м), 6,85-7,7 (общ, 13H), 7,85 (2H).

МС (FAB): 475 (M⁺ + 1).

Пример 1

После растворения 500мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 15мл хлороформа и 1,5мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 560мг бромида меди(II) и подвергали нагреву с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы, и полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 12мл этилового спирта, и полученный раствор смешивали с 100мг тиомочевины и подвергали 3-часовому нагреву с обратным холодильником. Во время этого нагрева выпадали в осадок бесцветные кристаллы. После охлаждения реакционного раствора на ледяной бане кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим объемом этилового спирта, получив в результате 540мг 4'-[(2-амино-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидробромата.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >250°C.

Данные элементного анализа (C₃₁H₂₄N₄O₂S·HBr):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)
Вычислено	62,31	4,22	9,38	5,37	13,37
Найдено:	62,39	4,42	9,18	5,21	13,51

¹H-ЯМР (δ м.д, в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMC): 2,8-3,4 (общ, 3H), 5,0 (1H), 6,6-7,8 (общ, 16H), 8,16 (1H, м), 10,27 (1H, с).

МС (FAB): 517 (M⁺ + 1).

Пример 2

После растворения 500мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 15мл хлороформа и 1,5мл этилацетата,

полученный раствор смешивали с 560мг бромида меди(II) и подвергали нагреву с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в смешанном растворителе, состоявшем из 10мл 2-пропилового спирта и 2мл метилового спирта, и полученный раствор смешивали с 155мг гуанилтиомочевин и подвергали 6-часовому нагреву с обратным холодильником. Во время этого нагрева выпадали в осадок бесцветные кристаллы. После охлаждения реакционного раствора на ледяной бане кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим объемом холодного 2-пропилового спирта. Промытые таким образом кристаллы перекристаллизовывали из метилового спирта, получив в результате 452мг 4'-[(2-гуанидино-5,6-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидробромата.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >250°C.

¹Н-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,9-3,5 (общ, 3Н), 4,95 (1Н), 6,7-7,8 (общ, 16Н), 8,18 (общ, 5Н), 10,32 (1Н, с).

МС (FAB): 559 (M⁺ + 1).

Пример 3

Повторяли реакцию примера 1, за исключением того, что в качестве исходного материала использовали 470мг 2-(4-метилфенил)-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, полученный реакционный раствор концентрировали, и остаток подвергали фазовому разделению, используя этилацетат и водный раствор бикарбоната натрия. Отделяли этилацетатный слой, осушали его над сульфатом магния и затем концентрировали. Полученный при этом остаток перекристаллизовывали из этилацетата, получив в результате 358мг 4'-[(2-амино-5,6-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-(4-метилфенил)бензанилида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 161-163°C.

Данные элементного анализа (C₃₂H₂₆N₄O₂S)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Вычислено:	72,43	4,94	10,56	6,04
Найдено:	72,32	4,85	10,52	5,78

¹Н-ЯМР (S м.д. в ДМСО-d₆, внутренний старндарт ТМС): 2,27 (3Н, с), 3,07 (2Н), 5,0 (1Н), 6,72 (1Н, м), 6,8-7,7 (общ, 14Н), 8,18 (1Н, м), 10,29 (1Н, с).

МС (FAB): 531 (M⁺ + 1).

Пример 4

Используя 400мг 2-(4-метилфенил)-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в качестве исходного материала, повторяли процедуру примера 2, получив в результате 392мг 4'-[(2-гуанидино-5,6-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-(4-метилфенил)бензанилидгидробромата.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

Данные элементного анализа (C₃₃H₂₈N₆O₂S·HBr)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)
Вычислено:	60,64	4,47	12,86	4,91	12,23
Найдено:	60,35	4,49	12,72	4,73	12,08

¹Н-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,27 (3Н, с), 3,30 (общ, 3Н), 6,7-7,8 (общ, 15Н), 7,92 (общ, 4Н), 8,22 (1Н, м), 10,29 (1Н, с).

МС (FAB): 573 (M⁺ + 1).

Пример 5

После растворения 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 15мл хлороформа и 2мл этил-ацетата, полученный раствор смешивали с 390мг бромида меди(II) и подвергали 3-часовому нагреву с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрации нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 20мл 2-пропилового спирта, и полученный раствор смешивали с 372мг 4-имидазолилтиоацетамидгидрохлоридом и подвергали 24-часовому нагреву с обратным холодильником. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отгоняли растворитель и полученный остаток смешивали с хлороформом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для отделения полученного органического слоя, который затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, осушали над безводным сульфатом магния, после чего удаляли из него растворитель путем отгонки под пониженным давлением. Полученный в результате остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью (25:1) хлороформ-метилловый спирт. Полученный элюат в хлороформе смешивали с 5мл смеси 4Н хлористоводородная кислота-этилацетат, удаляли путем отгонки растворитель, и полученный при этом остаток перекристаллизовывали из смеси этиловый спирт-диэтиловый эфир, получив в результате 262мг 4'-[(2-(4-имидазолилметил)-5,6-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида·2HCl.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 192-195°C.

Данные элементного анализа (C₃₅H₂₇N₅O₂S·2HCl·3H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
Вычислено:	61,67	4,73	10,27	4,70	10,40
Найдено:	61,82	4,37	10,27	4,79	10,30

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 3,04 (1H, м), 3,37 (2H, м), 4,56 (2H, с), 5,00 (1H, м), 6,78 (1H, д), 6,90 (2H, д), 7,08 (1H, т), 7,25-7,69 (общ, 14H), 8,29 (1H, д), 10,35 (1H, с), 14,59 (1H, с).

МС (FAB): 582 (M⁺ + 1).

Пример 6

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 262мг 4-(2-метилимидазолил)тиоацетамидгидрохлорида, повторяли процедуру примера 5, получив в результате 263мг 4'-[[2-[4-(2-метилимидазолил)метил]-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида·2HCl.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 197-200°C.

Данные элементного анализа (C₃₆H₂₉N₅O₂S·2HCl·1,5H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
Вычислено:	62,97	4,82	10,20	4,67	10,33
Найдено:	62,75	4,62	10,24	4,73	9,99

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС):

2,56 (3H, с), 3,05 (1H, м), 3,36 (2H, м), 4,48 (2H, с), 5,00 (1H, м), 6,79 (1H, д), 6,90 (2H, д), 7,09 (1H, т), 7,25-7,58 (общ, 13H), 8,33 (1H, д), 10,34 (1H, с), 14,20 (1H, с).

МС (FAB): 596 (M⁺ + 1).

Пример 7

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 370мг 2-пиридилтиоацетамидгидрохлорида, повторяли процедуру примера 5, и полученное свободное основание перекристаллизовывали из смеси хлороформ-диэтиловый эфир, получив в результате 300мг 4'-[[2-(2-пиридилметил)-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 215-218°C.

Данные элементного анализа (C₃₇H₂₈N₄O₂S):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Вычислено:	74,98	4,76	9,45	5,41
Найдено:	74,69	4,68	9,32	5,39

¹H-ЯМР (δ м.д. в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС): 3,10 (2H, м), 3,49 (1H, м), 4,56 (2H, с), 5,17 (1H, дд), 6,66 (1H, д), 6,85 (1H, д), 6,96-7,10 (5H, м), 7,22-7,49 (общ, 8H), 7,46 (1H, т), 7,53 (1H, т), 7,61 (1H, т), 7,86 (1H, д), 8,42 (1H, д), 8,63 (1H, д).

МС (FAB): 593 (M⁺ + 1),

Пример 8

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 400мг 3-пиридилтиоацетамидгидрохлорида, повторяли процедуру примера 5, получив в результате 100мг 4'-[[2-(3-пиридилметил)-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида в виде аморфного твердого вещества.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 3,03 (1H, м), 3,29 (2H, м), 4,66 (2H, с), 4,99 (1H, д), 6,78 (1H, д), 6,89 (2H, д), 7,08 (1H, т), 7,25-7,58 (общ, 12H), 8,03 (1H, т), 8,25 (1H, д), 8,60 (1H, д), 8,85 (1H, д), 9,04 (1H, с), 10,32 (1H, с).

МС (FAB): 593 (M⁺ + 1),

Пример 9

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 337мг 4-морфолинобутантиоамидгидрохлорида, повторяли процедуру примера 5, и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси метиловый спирт-диэтиловый эфир, получив в результате 360мг 4'-[[2-(3-морфолинопропил)-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 215-218°C.

Данные элементного анализа (C₃₈H₃₆N₄O₃S·2HCl·1,6H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
Вычислено:	62,48	5,68	7,67	4,39	9,71
Найдено:	62,13	5,59	7,45	4,38	9,16

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,27 (2H, м), 3,06-3,29 (общ, 9H), 3,45 (2H, м), 3,85 (1H, м), 3,85 (3H, м), 3,95 (2H, м), 5,00 (1H, м), 6,79 (1H, д), 6,90 (2H, д), 7,08 (1H, т), 7,25-7,57 (общ, 12H), 8,25 (1H, д), 10,34 (1H, с).

МС (FAB): 629 (M⁺ + 1).

Пример 10

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 300мг диметиламиноэтилтиомочевинагидрохлорида, а также этиловый спирт в качестве растворителя в реакции, повторяли процедуру примера 5, и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-диэтиловый эфир, получив в результате 300мг 4'-[[2-(диметиламиноэтиламино)-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида·2HCl.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 187-190°C.

Данные элементного анализа ($C_{35}H_{33}N_5O_2S \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
--	------	------	------	------	-------

Вычислено:	58,82	5,78	9,80	4,49	9,92
------------	-------	------	------	------	------

Найдено:	58,60	5,40	9,73	4,53	9,51
----------	-------	------	------	------	------

1H -ЯМР (δ м.д. в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС): 2,85 (6H, c), 3,02 (2H, м), 3,19 (1H, м), 3,37 (2H, т), 3,76 (2H, м), 4,97 (1H, м), 6,74 (1H, д), 6,93 (2H, д), 7,04 (1H, т), 7,24-7,48 (общ, 12H), 8,24 (1H, д), 10,35 (1H, c), 10,59 (1H, c).

МС (FAB): 514 ($M^+ + 1$).

Пример 11

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 204мг диметиламиноацетамидгидрохлорида, повторяли процедуру примера 5, получив в результате 167мг 4'-[(2-диметиламино-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида в виде аморфного твердого вещества.

Физикохимические свойства:

1H -ЯМР (δ м.д. в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС): 3,04 (1H, м), 3,12 (6H, c), 3,29 (2H, д), 4,96 (1H, м), 6,73 (1H, д), 6,92 (2H, д), 7,04 (1H, т), 7,24-7,58 (общ, 12H), 8,24 (1H, д), 10,33 (1H, c).

МС (FAB): 545 ($M^+ + 1$).

Пример 12

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 285мг диметиламинобутантиоамидгидрохлорида, повторяли процедуру примера 5, получив в результате 212мг 4'-[(2-(3-диметиламинопропил)-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида в виде аморфного твердого вещества.

Физикохимические свойства:

1H -ЯМР (δ м.д. в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС): 2,19 (2H, м), 2,79 (6H, c), 3,10 (3H, м), 3,18 (2H, т), 3,27 (2H, м), 5,04 (1H, м), 6,77 (1H, д), 6,90 (2H, д), 7,08 (1H, т), 7,25-7,58 (общ, 12H), 8,35 (1H, д), 10,33 (1H, c).

МС (FAB): 587 ($M^+ + 1$).

Пример 13

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 185мг 2-карбоксипропантиоамида, повторяли процедуру примера 5, и полученное свободное основание перекристаллизовывали из смеси метиловый спирт-диэтиловый эфир, получив в результате 186мг 4'-[(2-метил-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 165-168°C.

Данные элементного анализа ($C_{32}H_{25}N_6O_2S \cdot 4H_2O$):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
--	------	------	------	------

Вычислено:	73,52	4,97	8,04	6,13
------------	-------	------	------	------

Найдено:	73,35	5,08	7,56	5,88
----------	-------	------	------	------

1H -ЯМР (δ м.д. в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС): 2,75 (3H, c), 3,07-3,19 (2H, м), 3,55 (1H, м), 5,20 (1H, м), 6,65 (1H, д), 6,85 (2H, д), 6,96-6,99 (3H, м), 7,01-7,85 (общ, 9H), 8,38 (1H, д), 8,39 (1H, д).

МС (FAB): 516 ($M^+ + 1$).

Пример 14

(1) После растворения 461мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 14мл хлороформа и 1,4мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 560мг бромида меди (II) и подвергали 3-часовому нагреву с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 12мл 2-пропилового спирта, и полученный раствор смешивали с 220мг фталимидотиоацетамида и подвергали 6-часовому нагреву с обратным холодильником. Во время этого нагрева выпадали в осадок бесцветные кристаллы. Охладив реакционный раствор на ледяной бане, кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим объемом холодного 2-пропилового спирта, получив в результате 410мг 4'-[(2-фталимидометил-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида.

Физикохимические свойства:

1H -ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС): 2,8-3,8 (общ, 3H), 5,21 (2H, c), 6,64 (1H, дд), 6,75-8,1 (общ, 19H), 8,40 (1H, дд).

МС (FAB): 661 ($M^+ + 1$).

(2) После суспендирования 390мг 4'-[(2-фталимидометил-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида в 20мл метилового спирта, полученную суспензию смешивали с 1,2мл смешанного растворителя, состоявшего из 40 массовых частей метиламина и 60 массовых частей метилового спирта, и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ:метиловый спирт = 20:1). Полученное при этом твердое вещество растворяли в 3,5мл метилового спирта, и полученный раствор смешивали с раствором 4н. хлористоводородная кислота-этилацетат и затем с ацетонитрилом для обеспечения образования осадка. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали небольшим объемом ацетонитрила, получив в результате 200мг 4'-[(2-аминометил-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Чистота после ВЭЖХ: >96%; ODS-80TM (Tosoh).

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,51 (1H, м), 3,09 (1H, м), 3,36 (общ, 2H), 4,47 (2H, с), 5,02 (1H), 6,85 (2H), 7,11 (1H, т), 7,2-7,7 (общ, 13H), 7,9 (1H), 8,45 (1H, д), 8,81 (2H), 10,35 (1H, с).

МС (FAB): 531 (M⁺ + 1).

Пример 15

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 300мг 3-фталимидопропантиоамида, повторяли процедуру примера 14, получив в результате 135мг 4'-[(2-аминоэтил-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Чистота после ВЭЖХ: >91%; ODS-80TM (Tosoh).

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 3,05 (1H, м), 3,40-3,37 (общ, 6H), 5,01 (1H, м), 6,77 (1H, д), 6,91 (2H, д), 7,09 (1H, т), 7,25-7,58 (общ, 12H), 8,14 (1H, шир.), 8,38 (1H, д), 10,33 (1H, с).

МС (FAB): 545 (M⁺ + 1).

Пример 16

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида и 376мг 4-фталимидобутантиоамида, повторяли процедуру примера 14 и получили, используя смесь этиловый спирт-этилацетат в качестве растворителя для перекристаллизации, 193мг 4'-[(3-аминопропил-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 185-188°C.

Данные элементного анализа (C₃₄H₃₀N₄O₂S·HCl·H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
--	------	------	------	------	-------

Вычислено:	62,50	5,29	8,41	6,39	7,90
------------	-------	------	------	------	------

Найдено:	62,27	5,09	8,51	5,17	8,15
----------	-------	------	------	------	------

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,09 (2H, м), 2,97 (2H, м), 3,05 (1H, м), 3,10 (1H, т), 3,34 (2H, м), 5,01 (1H, м), 6,77 (1H, д), 6,89 (2H, д), 7,08 (1H, т), 7,26-7,58 (общ, 12H), 7,99 (2H, шир.), 8,33 (1H, д), 10,33 (1H, с).

МС (FAB): 559 (M⁺ + 1).

Пример 17

После растворения 176мг трет-бутоксикарбонилглицина, 205мг 1-гидроксибензтриазола и 0,15мл N-метилморфолина в 3,5мл дихлорметана к полученному раствору добавляли с перемешиванием на ледяной бане 192мг 1-этил-3-(2-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид, смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали 60 минут. К этому реакционному раствору, опять охлажденному на ледяной бане, добавляли по каплям 4мл дихлорметана, в котором уже было растворено 400мг 4'-[(2-амино-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидробромида, описанного в примере 1, и 0,103мл триэтиламина, после чего смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционный раствор смешивали с водой, перемешивали 60 минут и затем подвергали фазовому разделению. Отделяли слой дихлорметана, промывали его насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (один раз каждым раствором) и затем осушали над безводным сульфатом магния. Удалив путем отгонки растворитель, полученный в результате остаток суспендировали в 3 мл метилового спирта. Охлаждая на ледяной бане, суспензию смешивали с 4,4мл смеси 4 н. хлористоводородная кислота-диоксан и перемешивали в течение 3 часов. После этого реакционный раствор концентрировали, и полученный при этом остаток перекристаллизовывали из 2-пропилового спирта, получив в результате 250мг 4'-[(2-глициламино-5,6-дигидро-4H-тиазоло[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида 2-пропилового спирта.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

Данные элементного анализа (C₃₃H₂₇N₆O₃S·HCl·C₃H₈O):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
--	------	------	------	------	-------

Вычислено:	64,51	15,41	10,45	4,78	5,29
------------	-------	-------	-------	------	------

Найдено:	64,35	5,19	10,20	4,80	5,10
----------	-------	------	-------	------	------

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,04 (6H, д), 3,80 (1H, м), 5,05 (1H), 6,7-7,8 (общ, 16H), 8,24 (1H, дд), 10,30 (1H, с).

МС (FAB): 574 (M⁺ + 1).

Пример 18

После растворения 500мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 15мл хлороформа и 1,5мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 560г бромида меди(II) и подвергали нагреву с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 10мл ацетонитрила, и полученный раствор смешивали с 750мг карбоната калия и 510мг ацетоамидингидрохлорида и подвергали 90-минутному нагреву с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы, после чего отгоняли под пониженным давлением растворитель. Полученный остаток растворяли в хлороформе, после чего полученный раствор промывали водой и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ:метиловый спирт = 20:1), получив в результате, в порядке элюирования, 4'-[(2-метил-5,6-дигидро-4H-оксазоло[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилид и 4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-

фенилбензанилид.

4'-[(2-Метил-5,6-дигидро-4Н-оксазоло[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилид
перекристаллизовывали из этилацетата, получив в результате 40мг кристаллов (пример 18(1)).

4'-[(2-Метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилид растворяли в 5мл этилового спирта, полученный раствор смешивали с 0,19мл смеси 4н. хлористоводородная кислота-этилацетат и охлаждали на ледяной бане, после чего отфильтровывали выпавшие при этом в осадок кристаллы и промывали их небольшим объемом этилового спирта, получив в результате 220мг 4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида (пример 18(2)).

Физикохимические свойства;

4'-[(2-Метил-5,6-дигидро-4Н-оксазоло[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилид

Температура плавления 234-236°C.

¹Н-ЯМР (δ м.д. в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС): 2,57 (3Н, с), 2,90 (2Н, м), 3,27 (1Н, м), 5,17 (1Н, м), 6,66 (1Н, д), 6,8-7,0 (общ, 6Н), 7,23 (1Н), 7,3-7,6 (общ, 8Н), 7,7-7,9 (общ, 2Н).

МС (FAB): 500 (M⁺ + 1).

(CI): 499 (M⁺).

МС высокого разрешения (FAB):

Найдено: 500,200597

Вычислено: 500,197417

Эмпирическая формула C₃₂H₂₅N₃O₃.

4'-[(2-Метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорид

Температура плавления >230°C.

¹Н-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,70 (3Н, с), 2,99 (1Н, т), 3,17 (2Н, м), 4,99 (1Н, м), 6,8-7,0 (общ, 3Н), 7,14 (1Н, т), 7,2-7,7 (общ, 12Н), 8,02 (1Н, д), 10,31 (1Н, с), 14,6 (общ, 2Н).

МС (FAB): 499 (M⁺ + 1).

(CI): 498 (M⁺).

МС высокого разрешения (FAB):

Найдено: 499,215808

Вычислено: 499,213401

Эмпирическая формула C₃₂H₂₆N₄O₂.

Пример 19

После растворения 800мг 2-(4-метилфенил)-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 24мл хлороформа и 2,4мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 560г бромида меди(II) и подвергали нагреву с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 16мл ацетонитрила, и полученный раствор смешивали с 1,17г карбоната калия и 800мг ацетоамидингидрохлорида и подвергали 120-минутному нагреву с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы, после чего отгоняли под пониженным давлением растворитель. Полученный остаток растворяли в хлороформе, после чего полученный раствор промывали водой и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ:метиловый спирт = 30:1), получив в результате, в порядке элюирования, 2-(4-метилфенил)-4'-[(2-метил-5,6-дигидро-4Н-оксазоло[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилид (пример 19(1)) и 2-(4-метилфенил)-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилид.

2-(4-Метилфенил)-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилид растворяли в 10мл этилового спирта, полученный раствор смешивали с 0,37мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и охлаждали на ледяной бане, после чего отфильтровывали выпавшие при этом в осадок кристаллы и промывали их небольшим объемом этилового спирта, получив в результате 500мг 2-(4-метилфенил)-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида (пример 19(2)).

Физикохимические свойства:

2-(4-Метилфенил)-4'-[(2-метил-1,4,5,3-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорид

Температура плавления 220-223°C.

¹Н-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,25 (3Н, с), 2,67 (3Н, с), 3,02 (1Н, м), 3,16 (2Н, м), 4,99 (1Н, м), 6,8-7,0 (общ, 3Н), 7,15 (общ, 3Н), 7,2-7,6 (общ, 9Н), 8,04 (1Н, д), 10,33 (1Н, с), 14,6 (общ, 2Н).

МС (FAB): 513 (M⁺ + 1).

Пример 20

После растворения 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 15мл хлороформа и 2мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 390г бромида меди(II) и подвергали нагреву с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 20мл ацетонитрила, и полученный раствор, смешивали с 1,1г карбоната калия и 371мг этилкарбамидинкарбоната и подвергали 1-часовому нагреву с

обратным холодильником при интенсивном перемешивании. После фильтрования реакционного раствора из полученного фильтрата отгоняли растворитель, и полученный остаток смешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и хлороформом для отделения органического слоя, который затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя под пониженным давлением полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смешанным растворителем хлороформ-метилловый спирт (20:1). Полученный элюат смешивали с 5мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и охлаждали на ледяной бане, после чего отфильтровывали выпавшие в осадок кристаллы и подвергали их перекристаллизации, используя этиловый спирт в качестве растворителя для перекристаллизации, и в результате получили 248мг 4'-[(2-этил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

Данные элементного анализа (C₃₃H₂₈N₄O₂·HCl·6H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	68,59	5,62	9,69	6,13
Найдено:	68,28	5,54	9,62	6,48

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,38 (3H, т), 2,99 (1H, т), 3,08 (2H, кв), 3,12 (2H, м), 4,98 (1H, м), 6,76 (1H, д), 6,93 (2H, д), 7,14 (1H, т), 7,26-7,58 (общ, 12H), 8,13 (1H, д), 10,31 (1H, с), 14,70 (1H, шир.).

МС (FAB): 513 (M⁺ + 1).

Пример 21

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, 597мг пропиленкарбамидинкарбоната и 1,2г карбоната калия, повторяли процедуру примера 20 получив в результате (с использованием в качестве растворителя для перекристаллизации смеси этилацетат-этиловый спирт) 243мг 4'-[(2-пропил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

Данные элементного анализа (C₃₄H₃₀N₄O₂·HCl·2H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	68,16	5,89	9,35	5,92
Найдено:	68,86	5,61	9,62	6,00

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,00 (3H, т), 1,80 (2H, кв), 2,99 (3H, м), 3,56 (2H, м), 4,99 (1H, м), 6,86 (1H, д), 6,93 (2H, д), 7,13 (1H, т), 7,23-7,58 (общ, 12H), 8,08 (1H, д), 10,32 (1H, с), 14,60 (1H, шир.).

МС (FAB): 527 (M⁺ + 1).

Пример 22

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, 576мг бензилкарбамидинкарбоната и 740мг карбоната калия, повторяли процедуру примера 20, получив в результате (с использованием в качестве растворителя для перекристаллизации смеси этилацетат-этиловый спирт) 225мг 4'-[(2-бензил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

Данные элементного анализа (C₃₈H₃₀N₄O₂·HCl·1,5H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	71,52	5,37	8,78	5,56
Найдено:	71,55	5,22	8,82	5,59

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,97 (1H, м), 3,09 (2H, м), 3,41 (2H, с), 4,96 (1H, м), 6,86-7,58 (общ, 22H), 8,14 (1H, д), 10,32 (1H, с), 15,00 (1H, шир.).

МС (FAB): 575 (M⁺ + 1).

Пример 23

Используя 400мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, 585мг циклопропилкарбамидинкарбоната и 750мг карбоната калия, повторяли процедуру примера 20 получив в результате (с использованием в качестве растворителя для перекристаллизации смеси этилацетат-этиловый спирт) 276мг 4'-[(2-циклопропил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

Данные элементного анализа (C₃₄H₂₈N₄O₂·HCl·1,5H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	69,44	5,48	9,53	6,03
Найдено:	69,10	5,39	9,42	6,15

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,28-1,37 (общ, 4H), 1,99 (1H, м), 2,96 (1H, м), 3,09 (1H, м), 4,96 (1H, м), 6,83 (1H, д), 6,94 (2H, д), 7,12 (1H, т), 7,21-7,58 (общ, 12H), 8,17 (1H, д), 10,33 (1H, с), 14,60 (1H, шир.).

МС (FAB): 525 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 5

Используя о-метилбензойную кислоту и 1-(4-аминобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-он в качестве исходных материалов, повторяли процедуру ссылочного примера 3, и в результате получили 2-метил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилид.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д. в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС): 2,47 (3H, с), 2,90 (2H, м), 4,1 (2H), 6,8 (1H, м), 7,1-7,7 (общ, 10H), 7,82 (2H).

МС (EI): 398 (M⁺).

Ссылочные примеры 6-11

Следующие ниже соединения были получены так же, как описано в ссылочном примере 5.

Ссылочный пример 6

2-Изопропил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилид

Ссылочный пример 7

2-Метокси-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилид

Ссылочный пример 8

2-Этокс-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилид

Ссылочный пример 9

2-Изопропилокси-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилид

Ссылочный пример 10

2-Метил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]фенилацетоанилид

Ссылочный пример 11

2-Метокси-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]фенилацетоанилид

Ссылочный пример 12

В 17мл дихлорметана растворяли 1,67г 2'-метоксидифен-4-илкарбоновой кислоты, и к полученному раствору добавляли с охлаждением на ледяной бане 0,95мл оксалилхлорида и каталитическое количество диметилформамида, после чего полученную смесь доводили до комнатной температуры. Убедившись в окончании пенообразования, концентрировали реакционный раствор под пониженным давлением и дважды подвергали его азеотропной обработке толуолом. Полученный в результате остаток растворяли в 8,4мл дихлорметана, и полученный раствор добавляли по каплям, с охлаждением на ледяной бане, к раствору, полученному растворением 1,0г 5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепина и 1,53мл триэтиламина в 10мл дихлорметана. Реакционный раствор подогревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1 час. Полученный реакционный раствор смешивали с водой и подвергали фазовому разделению для отделения дихлорметанового слоя, который затем промывали 0,5н хлористоводородной кислотой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя полученный остаток кристаллизовали из толуола, получив в результате 1,65г 1-(2-метоксидифен-4-ил-карбонил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепина в виде неочищенных кристаллов.

Физикохимические свойства:

¹Н-ЯМР (δ м.д. в CDCl₃, внутренний стандарт TMC): 2,17 (2Н, м), 2,93 (2Н, м), 3,75 (3Н, с), 6,7-7,7 (общ, 8Н), 7,79 (1Н, д), 7,89 (2Н), 8,2 (1Н, д).

МС (EI): 371 (M⁺).

Пример 24

После растворения 2,0г 2-метил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 30мл хлороформа и 3мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 2,47г бромида меди(II) и подвергали 3-часовому нагреву с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы. Полученный при этом фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 80мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 2,37г ацетамидингидрохлорида и 4,86г карбоната калия и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником в струе аргона. Полученный реакционный раствор смешивали с водой и подвергали фазовому разделению для отделения органического слоя, который затем осушали над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя путем перегонки под пониженным давлением полученный остаток кристаллизовали из толуола, получив в результате 1,41г 2-метил-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилида. Часть (1,0г) этого соединения растворяли в 10 мл этилового спирта, смешивали с 0,86мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и перекристаллизовывали, получив в результате 860мг 2-метил-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >230°C.

¹Н-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMC): 2,33 (3Н, с), 2,70 (3Н, с), 3,00 (2Н, т), 5,0 (1Н, м), 6,99 (2Н, д), 7,14 (1Н, т), 7,27 (1Н, т), 8,17 (1Н, д), 10,40 (1Н, с), 14,9 (1Н, шир.).

МС (FAB): 437 (M⁺ + 1).

Пример 25

Из 2,0г 2-метокси-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, получили, повторив процедуру примера 24, 890мг неочищенных кристаллов, из 400мг которых получили 360мг 2-метокси-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >210°C.

¹Н-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMC): 2,69 (3Н, с), 3,00 (1Н, т), 3,85 (3Н, с), 5,01 (1Н, м), 6,88 (1Н, д), 7,36 (1Н, т), 7,48 (1Н, т), 8,14 (1Н, д), 10,20 (1Н, с), 14,83 (1Н, шир.).

МС (FAB): 453 (M⁺ + 1).

Пример 26

Из 2,0г 2-этокс-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, получили, повторив процедуру примера 24, 927мг неочищенных кристаллов, из 500мг которых получили 465мг 2-этокс-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >220°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,344 (3H, т), 2,70 (3H, с), 3,00 (1H, т), 4,16 (3H, кв), 5,02 (1H, м), 6,88 (1H, д), 7,03 (3H, м), 7,13 (1H, т), 7,35 (1H, т), 7,46 (1H, т), 7,54 (1H, д), 8,18 (1H, д), 10,19 (1H, с), 14,86 (1H, шир.).

МС (FAB): 467 (M⁺ + 1).

Пример 27

Порцию (410мг) брома, растворенного в 2мл хлороформа, постепенно (в течение примерно 60 минут) добавляли по каплям к 20мл хлороформного раствора, содержавшего 1,0г 2-изопропокси-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида, при комнатной температуре. Убедившись в исчезновении цвета брома, промывали реакционный раствор насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 40мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 1,10г ацетамидингидрохлорида и 2,25г карбоната калия и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником в струе аргона. Полученный реакционный раствор смешивали с водой и, перемешивая, отфильтровывали выпавшее в осадок твердое вещество, которое затем суспендировали в 20мл этилового спирта, смешивали с 0,58мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и перекристаллизовывали, получив в результате 600мг 2-изопропокси-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >300°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,30 (6H, д), 2,68 (3H, с), 3,02 (1H, т), 4,72 (1H, кв), 5,0 (1H, м), 6,89 (1H, д), 7,37 (1H, т), 7,65 (1H, д), 8,10 (1H, д), 10,18 (1H, с), 14,7 (1H, шир.).

МС (FAB): 481 (M⁺ + 1).

Пример 28

Порцию (1,32г) брома, растворенного в 6,6мл хлороформа, постепенно (в течение примерно 60 минут) добавляли по каплям к 36мл хлороформного раствора, содержавшего 3,55г 4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]-2-изопропоксибензанилида, при комнатной температуре. Убедившись в исчезновении цвета брома, промывали реакционный раствор насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 40мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 5,0г циклопропилкарбамидингидрохлорида и 8,02г карбоната калия и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником в струе аргона. Полученный реакционный раствор смешивали с водой для фазового разделения, и отделенный органический слой осушали над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя путем отгонки под пониженным давлением полученный остаток кристаллизовали из толуола, получив в результате 2,96г 4'-[(2-циклопропил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-изопропоксибензанилида. Часть (1,08г) этого соединения растворяли в 20мл этилового спирта, смешивали с 0,8мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и перекристаллизовывали, в результате чего получили 916мг 4'-[(2-циклопропил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-изопропоксибензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >210°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): примерно 1,36 (общ, 10H), 2,98 (1H, т), 3,46 (1H, шир.), 4,72 (1H, кв), 5,0 (1H, м), 6,87 (1H, д), 7,37 (1H, т), 7,66 (1H, д), 8,17 (1H, д), 10,18 (1H, с), 14,4 (1H, шир.).

МС (FAB): 507 (M⁺ + 1).

Пример 29

Из 5,0г 2-фтор-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида получили, повторив процедуру примера 24, 4,76г неочищенных кристаллов, из 1,0г которых получили 1,02г 2-фтор-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >270°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,70 (3H, с), 3,01 (1H, т), 5,02 (1H, м), 6,87 (1H, д), 7,02 (2H, м), 7,14 (1H, т), 8,18 (1H, д), 10,55 (1H, с), 14,8 (1H, шир.).

МС (FAB): 440 (M⁺ + 1).

Пример 30

К 20мл тетрагидрофуранового раствора, содержавшего 1,0г 4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]-2-изопропилбензанилида, добавляли с охлаждением на ледяной бане 793мг фенилтриметиламмонийтрибромид, и полученную смесь подогревали до комнатной температуры. Через примерно 60 минут, убедившись в исчезновении цвета брома, осуществляли фильтрацию. Отфильтрованный материал промывали тетрагидрофураном, и фильтраты соединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток растворяли в хлороформе, промывали водным раствором бикарбоната натрия и затем осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток еще упаривали досуха с использованием вакуумного насоса. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 40мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 1,11г ацетамидингидрохлорида и 2,26г карбоната калия и подвергали нагреванию с обратным холодильником в струе аргона. Полученный реакционный раствор смешивали с водой для фазового разделения, и, отделив органический слой, осушали его над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя путем отгонки под пониженным давлением полученный остаток кристаллизовали из толуола, получив в результате 640мг 2-изопропокси-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилида. Часть (563мг) этого соединения растворяли

в 5,5мл этилового спирта, смешивали с 0,45мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и перекристаллизовывали, в результате чего получили 400мг 2-изопропил-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]-бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 251-253°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,18 (6H, т), 3,00 (1H, т), 3,38 (2H, шир.), 5,0 (1H, м), 6,89 (1H, д), 7,16 (1H, т), 7,55 (2H, д), 8,11 (1H, д), 10,47 (1H, с), 14., (1H, шир.).

МС (FAB): 465 (M⁺ + 1).

Пример 31

Из 2,0г 2-метокси-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]фенилацетанилида получили, повторив процедуру примера 30, 1,19г неочищенных кристаллов, из 1,19г которых получили 1,25г 2-метокси-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]фенилацетанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления >200°C.

¹H-НМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,68 (3H, с), 2,98 (1H, т), 3,60 (2H, с), 3,73 (3H, с), 5,0 (1H, м), 7,12 (1H, т), 8,10 (1H, д), 10,26 (1H, с), 14,7 (2H, шир.).

МС (FAB): 4 67 (M⁺ + 1).

Пример 32

Из 2,0г 2-метил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]фенилацетанилида получили, повторив процедуру примера 30, 1,26г неочищенных кристаллов, из 1,2г которых получили 898мг 2-метил-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]фенилацетанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 201-203°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,25 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,98 (1H, т), 3,66 (2H, с), 5,0 (1H, м), 6,90 (1H, д), 7,34 (1H, т), 8,09 (1H, д), 10,44 (1H, с), 14,7 (2H, шир.).

МС (FAB): 451 (M⁺ + 1).

Пример 33

Порцию (3мл) хлороформного раствора, содержавшего 300мг брома, постепенно (в течение примерно 60 минут) добавляли по каплям при комнатной температуре к 700мг 1-(2'-метоксидифенил-4-илкарбонил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепина, растворенного в 0,7мл хлороформа. Убедившись в исчезновении цвета брома, промывали реакционный раствор насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха, используя вакуумный насос. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 28мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 714мг ацетамидингидрохлорида и 1,46г карбоната калия и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником в струе аргона. Полученный реакционный раствор смешивали с водой для фазового разделения, и, отделив органический слой, осушали его над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ:метилловый спирт = 20:1), получив, в порядке элюирования, 210мг (стекловидное твердое вещество) 6-[(2'-метокси-4-дифенилил)карбонил]-2-метил-5,6-дигидро-4H-оксазоло[4,5-d][1]бензазепина (пример 33(1)) и 390мг (стекловидное твердое вещество) 6-[(2'-метокси-4-дифенилил)карбонил]-2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепина.

6-[(2'-Метокси-4-дифенилил)карбонил]-2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин растворяли в 4,8мл этилового спирта, раствор смешивали с 0,44мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и охлаждали на ледяной бане для кристаллообразования, после чего образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим объемом этилового спирта, получив в результате 260мг 6-[(2'-метокси-4-дифенилил)карбонил]-2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепингидрохлорида (пример 33(2)).

Физикохимические свойства:

6-[(2'-метокси-4-дифенилил)карбонил]-2-метил-5,6-дигидро-4H-оксазоло[4,5-d][1]бензазепин

¹H-ЯМР (δ в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС): 2,57 (3H, с), 3,73 (3H, с), 5,22 (1H, м), 6,78 (1H, дд), 7,82 (1H, дд).

МС (EI): 410 (M⁺).

6-[(2'-метокси-4-дифенилил)карбонил]-2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепингидрохлорид

Температура плавления >240°C.

¹H-ЯМР (δ м.д. в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,69 (3H, с), 3,03 (1H, т), 3,70 (3H, с), 5,02 (1H, м)3 , 6,9-7,4 (общ, 11H), 8,12 (1H, д), 14,7 (общ, 2H).

МС (EI): 409 (M⁺).

Пример 34

Часть (1,0г) неочищенных кристаллов 2-фтор-4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[5,4-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]бензанилида, полученных в примере 39, и 1,1г 2-этилимидазола растворяли в 5мл диметилсульфоксида и перемешивали 24 часа при 120°C. Реакционный раствор добавляли к воде и дважды экстрагировали хлороформом. Хлороформные слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем осушали над безводным сульфатом магния. Удалив путем отгонки растворитель, полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием растворительной системы хлороформ-метилловый спирт-28%-ный водный аммиак (10:1:0,1), и в результате получили 1,02г стекловидного твердого вещества. Это соединение растворяли в 20мл этилового спирта, смешивали с 1,42мл смеси 4н хлористоводородная кислота-этилацетат и затем концентрировали. Полученный остаток превращали в аморфный порошок, используя изопропиловый спирт, и затем отфильтровывали, получив в результате 460мг 2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-4'-(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо-зо[4,5-d][1]бензазепин-6-

ил)карбонил]бензанилида-2HCl.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS): 2,70 (3H, c), 3,01 (1H, т), 5,02 (1H, м), 7,12 (1H, т), 8,24 (1H, д), 10,93 (1H, c)3.

МС (FAB): 517 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 13

В 35мл сухого хлороформа растворяли 5,46г 3-фталимидопропионитрила, добавляли к раствору 1,76мл этанола, после чего полученную смесь барботировали 30 минут хлористоводородной кислотой с охлаждением на ледяной бане и затем перемешивали в течение 12 часов. Смешивали реакционный раствор с диэтиловым эфиром, и образовавшийся в результате этого осадок отфильтровывали и растворяли в 150мл этанола, после чего полученный раствор смешивали с 3г карбоната аммония и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Отогнав растворитель из реакционного раствора, получили 5,5г (3-фталимидопропионамидин) 1/2 карбоната.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 218 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 14

Используя 2,963г 4-фталимидобутилонитрила в качестве исходного материала, повторяли процедуру ссылочного примера 13 и в результате получили 3,162г 4-фталимидобутанамидин 1/2 карбоната.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 232 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 15

Используя 4,472г 5-фталимидовалеронитрила в качестве исходного материала, повторяли процедуру ссылочного примера 13 и в результате получили 4,364г 5-фталимидопентанамидин 1/2 карбоната.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 245 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 16

После растворения 3,03г 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 120мл хлороформа и 15мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 2,95г бромида меди (II) и подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха с использованием вакуумного насоса. Порцию (500мг) полученного при этом пенообразного вещества растворяли в 150мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 900мг карбоната калия и 1,3г 3-фталимидопропионамидин 1/2 карбоната, полученного в ссылочном примере 13, и подвергали 16-часовому нагреванию с обратным холодильником. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы. Полученный фильтрат смешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки под пониженным давлением растворителя полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали 221мг 4'-[(2-(2-фталимидоэтил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида из элюата хлороформметиловый спирт (50:1).

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 658 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 17

После растворения 3,03г 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 120мл хлороформа и 15мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 2,95г бромида меди и подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха с использованием вакуумного насоса. Используя 500мг полученного при этом пенообразного вещества и 1,758г 4-фталимидобутанамидин 1/2 карбоната, полученного в ссылочном примере 14, в качестве исходных материалов, повторяли процедуру, такую же, как в ссылочном примере 16, и в результате получили 389мг 4'-[(2-(3-фталимидопропил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 672 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 18

После растворения 3,03г 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в смешанном растворителе, состоявшем из 120мл хлороформа и 15мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 2,95г бромида меди и подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 3 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха с использованием вакуумного насоса. Используя 500мг полученного при этом пенообразного вещества и 1,424г 5-фталимидопентанамидин 1/2 карбоната, полученного в ссылочном примере 15, в качестве исходных материалов, повторяли процедуру, такую же, как в ссылочном примере 16, и в результате получили 316мг 4'-[(2-(4-фталимидобутил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 686 ($M^+ + 1$).

Ссылочный пример 19

В струе аргона растворяли 10мл тетрагидрофурана 60% гидрид натрия, и полученный раствор смешивали с 2,0г бензилцианида, перемешивали 1 час при комнатной температуре, еще смешивали с 3,69г 1,4-дибромбутана и опять перемешивали 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь смешивали с водой и этилацетатом, отделяли образовавшийся при этом органический слой, промывали его насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем осушали над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя путем отгонки под пониженным давлением полученный в результате остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, и полученный гексановый элюат смешивали с 45мл серной кислоты и в течение 24 часов нагревали с обратным холодильником. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, смешивали его с ледяной водой и этилацетатом для отделения водного слоя, который затем смешивали с концентрированной хлористоводородной кислотой и этилацетатом, и полученный органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем осушали над безводным сульфатом магния. Удалив растворитель путем отгонки под пониженным давлением, получили 978мг 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты.

Физикохимические свойства:

$^1\text{H-NMR}$ (δ м. д. в CDCl_3 , внутренний стандарт TMC): 1,84-2,08 (8H, м), 7,21-7,45 (4H, м).

МС (EI): 190 (M^+).

Ссылочный пример 20

Используя 2,0г бензилцианида и 3,9г 1,5-дибромпентана, повторяли процедуру ссылочного примера 19 и в результате получили 980мг 1-фенилциклогексанкарбоновой кислоты.

Физикохимические свойства:

$^1\text{H-NMR}$ (δ м. д. в CDCl_3 , внутренний стандарт TMC): 1,26-1,87 (10H, м), 7,22-7,52 (4H, м).

МС (EI): 204 (M^+).

Ссылочный пример 21

В 20мл дихлорметана смешивали 978мг 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты, полученной в ссылочном примере 19, с 0,7мл оксилхлорида и перемешивали в течение 1 часа на ледяной бане. После отгонки растворителя полученный остаток растворяли в 10мл дихлорметана и добавляли к 20мл дихлорметанового раствора, содержащего 1,24г 1-(4-аминобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она и 0,72мл триэтиламина, и смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор смешивали с насыщенным водным раствором карбоната натрия для отделения органического слоя, который затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и осушали над безводным сульфатом магния. Удалив растворитель путем отгонки под пониженным давлением, полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, и в результате получали 759мг 1-[4-(1-фенилциклопентан-1-ил)аминобензоил]-5-оксо-2,3,4,5-1H-1-бензазепина из элюата хлороформ-метиловый спирт (50:1).

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 453 ($M^+ + 1$).

Ссылочный пример 22

Используя 980мг 1-фенилциклогексанкарбоновой кислоты и 1,2г 1-(4-аминобензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она в качестве исходных материалов, повторяли процедуру ссылочного примера 21, и в результате получали 1,453г 1-[4-(1-фенилциклогексан-1-ил)аминобензоил]-5-оксо-2,3,4,5-1H-1-бензазепина.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 467 ($M^+ + 1$).

Ссылочный пример 23

После растворения 2,966г 1-(4-нитробензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она в смешанном растворителе, состоявшем из 925мл хлороформа и 9,2мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 5,34г бромида меди и подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 2 часов при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы, и полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха с использованием вакуумного насоса. Полученное при этом твердое вещество растворяли в 250мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 10,5г карбоната калия и 5,12г ацетамидингидрохлорида и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрации нерастворимые материалы, и полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки под пониженным давлением растворителя полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали 2,077г 6-(4-нитробензоил)-2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепина из элюата хлороформ-метиловый спирт (30:1).

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 349 ($M^+ + 1$).

Ссылочный пример 24

В струе аргона суспендировали 144мг 60%-ного гидрида натрия в небольшом объеме N,N-диметилформамида, и к полученной суспензии добавляли затем по каплям (при охлаждении на ледяной бане) раствор, полученный путем растворения 500мг 6-(4-нитробензоил)-2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо-[4,5-d][1]бензазепина в 20мл N,N-диметилформамида. После 1 часа перемешивания при комнатной температуре реакционный раствор смешивали с 0,11мл метилиодида и перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Смешивали реакционный раствор с водой и хлороформом, и полученный органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем осушали над безводным сульфатом магния.

После удаления растворителя путем отгонки под пониженным давлением полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, получив в результате 351мг 6-(4-нитробензоил)-2,3-диметил-3,4,5,3-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепина из элюата хлороформ-метиловый спирт (30:1).

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д. в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС): 2,37 (3H, с), 2,85-2,90 (1H, м), 3,12 (1H, м), 3,36-3,51 (1H, м), 3,59 (3H, с), 5,14-5,17 (1H, дд), 6,57 (1H, д), 6,83 (1H, т), 7,22-7,26 (3H, м), 7,92 (2H, д), 7,26 (1H, д).

МС (FAB): 303 (M⁺ + 1).

Ссылочный пример 25

В 50мл метилового спирта растворяли 1,421г 6-(4-нитробензоил)-2,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепина, и полученный раствор смешивали с 300мг палладия на угле и подвергали гидрированию при нормальном давлении. После окончания поглощения водорода реакционную смесь фильтровали и полученный фильтрат концентрировали, получив в результате 571мг 6-(4-аминобензоил)-2,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепина.

Физикохимические свойства:

МС (FAB): 333 (M⁺ + 1).

Пример 35

В 10мл метилового спирта растворяли 392мг 4'-[(2-(2-фталимидоэтил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида, полученного в ссылочном примере 16, и полученный раствор смешивали с 10мл раствора метиламин-метиловый спирт и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор смешивали с хлороформом и 1н хлористоводородной кислотой для отделения водного слоя, который затем смешивали с хлороформом и нейтрализовали 1н гидроксидом натрия для отделения органического слоя. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, осушали над безводным сульфатом магния, после чего удаляли растворитель путем отгонки под пониженным давлением. Полученный при этом остаток растворяли в небольшом объеме этилацетата и смешивали со смесью 4н хлористоводородная кислота-этилацетат, и после промывки образовавшегося осадка этиловым спиртом получали 70мг 4'-[(2-(2-аминоэтил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида·2HCl в виде аморфного твердого вещества.

Физикохимические свойства:

¹H-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,44-1,64 (3H, м), 2,06-2,11 (2H, м), 2,26-2,30 (2H, м), 4,96 (1H, м), 6,86-7,58 (общ, 17H), 8,14 (1H, д), 15,0 (1H, шир.).

МС (FAB): 528 (M⁺ + 1).

Пример 36

Используя 389мг 4'-[[2-(3-фталимидопропил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида, полученного в ссылочном примере 17, в качестве исходного материала, повторяли процедуру примера 35, и полученный продукт подвергали перекристаллизации из смеси этилацетат-этиловый спирт, получив в результате 90мг 4'-[[2-(3-аминопропил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида·2HCl.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 220-223°C,

Данные элементного анализа (C₃₄H₃₁N₅O₂·2HCl·3H₂O):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	60,79	5,88	10,37	10,60
Найдено:	60,51	5,76	9,94	10,30

¹H-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,44-1,64 (3H, м), 2,14-2,17 (2H, м), 3,40-3,45 (4H, м), 4,96 (1H, м), 6,82-7,54 (общ, 17H), 8,14 (1H, д), 15,0 (1H, шир.).

МС (FAB): 542 (M⁺ + 1).

Пример 37

Используя 316мг 4'-[[2-(4-фталимидобутил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида, полученного в ссылочном примере 18, в качестве исходного материала, повторяли процедуру примера 35, и в результате получили 136мг 4'-[[2-(3-аминобутил)-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил]карбонил]-2-фенилбензанилида·2HCl в виде аморфного порошка.

Физикохимические свойства:

Чистота после ВЭЖХ: >90% (TOSOH ODS-80T).

¹H-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС): 1,20-1,26 (2H, м), 1,44-1,64 (3H, м), 2,14-2,17 (2H, м), 3,40-3,43 (4H, шир.), 4,99 (1H, м), 6,86-7,58 (общ, 17H), 8,14 (1H, д), 15,0 (1H, шир.).

МС (FAB): 556 (M⁺ + 1).

Пример 38

После растворения 726мг 1-[4-(1-фенилциклопентан-1-ил)-карбоксамидобензоил]-5-оксо-2,3,4,5-1Н-1-бензазепина, полученного в ссылочном примере 21, в смешанном растворителе, состоявшем из 35мл хлороформа и 4мл этилацетата, полученный раствор смешивали с 717мг бромида меди и подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 1 часа при интенсивном перемешивании. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, отфильтровывали нерастворимые материалы, и полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой осушали над безводным сульфатом магния, концентрировали под пониженным давлением и затем упаривали досуха с использованием вакуумного насоса. Полученное при этом твердое вещество растворяли в 50мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 1,6г карбоната калия и 780мг ацетамидингидрохлорида и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником. Охладив реакционный раствор до комнатной температуры, удаляли путем фильтрования нерастворимые материалы, и полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки под пониженным давлением растворителя

полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, элюат хлороформ-метилловый спирт (30:1) смешивали (в этилацетате) со смесью 4н хлористоводородная кислота-этилацетат, и затем остаток, полученный после отгонки растворителя, перекристаллизовывали из этилового спирта, и в результате получили 181мг N-[4-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]фенилциклопентанкарбоксамидогидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 213-216°C.

Данные элементного анализа ($C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 2,5H_2O$):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	65,08	6,34	9,79	6,20
Найдено:	65,09	5,98	9,73	6,28

1H -ЯМР (δ м.д. в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС): 1,54-1,64 (8Н, м), 1,90-2,00 (1Н, м), 3,68 (3Н, с), 2,97-3,12 (2Н, м), 4,99 (1Н, м), 6,82-7,41 (общ, 13Н), 8,08 (1Н, д), 14,6 (1Н, шир.).

МС (FAB): 491 ($M^+ + 1$).

Пример 33 9

Используя 1,38г 1-[4-(1-фенилциклогексан-1-ил)карбоксамидобензоил]-5-оксо-2,3,4,5-1Н-1-бензазепина, 1,32г бромида меди и 1,4г ацетамидингидрохлорида в качестве исходных материалов, повторяли процедуру примера 38, и в результате получили 877мг N-[4-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]фенил]-1-фенилциклогексанкарбоксамидогидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 222-225°C.

Данные элементного анализа ($C_{32}H_{32}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 1,4H_2O$):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	67,87	6,37	9,89	6,26
Найдено:	67,53	6,76	9,64	6,21

1H -ЯМР (δ м.д. в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС): 1,27-1,73 (10Н, м), 1,90-2,00 (1Н, м), 3,68 (3Н, с), 2,97-3,12 (2Н, м), 4,99 (1Н, м), 6,82-7,41 (общ, 13Н), 8,08 (1Н, д), 14,6 (1Н, шир.).

МС (FAB): 505 ($M^+ + 1$).

Пример 40

В 30мл дихлорметана растворяли 512мг о-фенилбензойной кислоты, и полученный раствор, охлаждая на ледяной бане, смешивали с 0,45мл оксазилхлорида и перемешивали в течение 1 часа. После отгонки растворителя под пониженным давлением полученный в результате остаток растворяли в 10мл дихлорметана и, перемешивая на ледяной бане, добавляли по каплям к 30мл дихлорметанового раствора, содержащего, 571мг 6-(4-аминобензоил)-2,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепина и 0,72мл триэтиламина. После подогревания до комнатной температуры реакционный раствор перемешивали 6 часов. Полученный реакционный раствор смешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для отделения органического слоя, который затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и осушали над безводным сульфатом магния. Удалив растворитель путем отгонки под пониженным давлением, подвергали полученный в результате остаток колоночной хроматографии на силикагеле, полученный элюат хлороформ-метилловый спирт (30:1) смешивали со смесью 4н хлористоводородная кислота-этилацетат, после чего остаток, полученный после отгонки растворителя, перекристаллизовывали из смеси этилового спирта-диэтилового эфира, что дало в результате 230мг 4'-[(2,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-d][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида.

Физикохимические свойства:

Температура плавления 195-198°C.

Данные элементного анализа ($C_{33}H_{28}N_4O_2 \cdot 1,1HCl \cdot 2,8H_2O$):

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Вычислено:	65,71	5,80	9,29	6,47
Найдено:	65,73	5,61	9,82	6,96

1H -ЯМР (δ м.д. в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС): 2,37 (3Н, с), 2,85-2,90 (1Н, м), 3,12 (1Н, м), 3,36-3,51 (1Н, м), 3,59 (3Н, с), 5,14-5,17 (1Н, шир.), 6,72-7,57 (общ, 17Н), 8,02 (1Н, д).

МС (FAB): 513 ($M^+ + 1$).

Ссылочный пример 26

В 15мл метиленхлорида растворяли 3,0г о-фенилбензойной кислоты, и к полученному раствору добавляли при охлаждении- на ледяной бане каталитически эффективное количество диметилформамида и 1,98г тионилхлорида. После постепенного подогревания до комнатной температуры реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, после чего отгоняли под пониженным давлением растворитель. Полученный остаток смешивали с 15мл бензола и опять концентрировали под пониженным давлением. Полученный при этом маслянистый материал растворяли в 20мл ацетона и смешивали, при охлаждении на ледяной бане, с 2,08г п-аминобензойной кислоты и 2,02г N,N-диметиланилина, после чего полученную смесь постепенно подогревали до комнатной температуры. После 1,5 часов перемешивания при этой температуре реакционный раствор смешивали с 20мл воды, и выпавший осадок отфильтровывали. Высушив его под пониженным давлением, получили 4,52г 4-(дифен-2-илкарбоксиамид)бензойной кислоты в виде белого кристаллического порошка.

Физикохимические свойства:

1H -ЯМР (δ м.д. в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС): 7,28-7,61 (9Н), 7,66 (2Н, д), 7,86 (2Н, д), 10,57 (1Н, с).

МС (EI): 317 (M^+).

Ссылочный пример 27

В 5мл метиленхлорида растворяли 500мг 4-(дифен-2-илкарбоксиамид)бензойной кислоты, и к полученному раствору добавляли при охлаждении на ледяной бане каталитически эффективное количество

диметилформамида и 220мг оксалилхлорида. После постепенного подогревания до комнатной температуры реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 часов, после чего отгоняли под пониженным давлением растворитель. Полученный остаток смешивали с 10мл бензола и опять концентрировали под пониженным давлением. Полученный при этом маслянистый материал растворяли в 5мл метиленхлорида для получения раствора хлорангидрида.

Охлаждая на ледяной бане, этот полученный раствор гидрохлорида добавляли к 2,5мл метиленхлоридного раствора, содержащего 254мг 5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепина и 149мг пиридина. После постепенного подогревания до комнатной температуры реакционную смесь перемешивали при этой температуре примерно 2 часа. Полученный реакционный раствор смешивали с 5мл метиленхлорида и 10мл воды для отделения органического слоя, который затем промывали 10мл разбавленной хлористоводородной кислоты и 10мл 5%-ного водного раствора карбоната натрия. После концентрирования органического слоя под пониженным давлением полученный в результате аморфный порошок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюентом была смесь метиленхлорид:этилацетат = 6:1) для улавливания фракций, содержавших целевое соединение, и затем, отогнав из фракций растворитель, получили 530мг 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в виде аморфного порошка.

Физикохимические свойства:

¹Н-ЯМР (δ м.д. в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС): 2,19 (2Н, м), 2,86 (2Н, м), 4,03 (2Н), 6,69 (1Н, м), 6,8-7,6 (15Н), 7,85 (1Н, м).

Пример 41

После растворения 2,7г 2-фенил-4'-[(5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-1-ил)карбонил]бензанилида в 40мл хлороформа полученный раствор смешивали с 1,92г пербромид пиридинийгидробромид и перемешивали при 40°C в течение 60 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор промывали дважды водой и затем осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя полученный остаток растворяли в 120мл хлороформа, и полученный раствор смешивали с 2,7г ацетамидингидрохлорида и 5,52г карбоната калия и подвергали 20-часовому нагреванию с обратным холодильником в струе аргона. Полученный реакционный раствор смешивали с водой и подвергали фазовому разделению для отделения хлороформного слоя, который затем осушали над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя полученный остаток перекристаллизовывали из метилового спирта, получив в результате 2,09г 4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилида. Это соединение кристаллизовали из 31,5мл этилового спирта и 27,2мл 1Н хлористоводородной кислоты, что дало неочищенные кристаллы (β-кристалл) 4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида. Эти кристаллы суспендировали в 45мл ацетонитрила, нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут, охлаждали, отфильтровывали и сушили, получив в результате неочищенные кристаллы (γ-кристалл). Затем их суспендировали в 26мл этилового спирта, нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут, охлаждали, отфильтровывали и сушили, что дало в результате 1,6г 4'-[(2-метил-1,4,5,6-тетрагидроимидазо[4,5-д][1]бензазепин-6-ил)карбонил]-2-фенилбензанилидгидрохлорида в виде кристаллов (α-кристалл).

Физикохимические свойства (α-кристалл):

Температура плавления

¹Н-ЯМР (δ м.д. в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС): 2,66 (3Н, с), 3,00 (1Н, т), 4,99 (1Н, м), 6,89 (2Н), 7,14 (1Н, т), 8,02 (1Н, д), 10,31 (1Н, с), 14,6 (1Н, шир.).

МС (EI): 498 (M⁺).

Примеры изготовления лекарственных форм

Инъекционные растворы

Композиция

Состав 1:	Соединение по настоящему изобретению	1,5мг
	Молочная кислота	0,2мг
	Лактоза	200,0мг
	Дистиллированная вода для инъекций	2,0мл
	в целом	

Состав 2:	Соединение по настоящему изобретению	1,5мг
	Молочная кислота	0,2мг
	Глицерин	52,0мг
	Дистиллированная вода для инъекций	2,0мл
	в целом	

Примерно 300мл дистиллированной воды для инъекций, содержащей 0,75г соединения по настоящему изобретению и 0,1г молочной кислоты, смешивали с примерно 500мл дистиллированной воды для инъекций, содержащей 100г лактозы (или 26г глицерина), и смесь перемешивали. Содержимое полученной смеси растворяли путем нагревания смеси при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры общий объем раствора доводили до 1000мл. Этот полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр, заливали по 2мл в ампулы, которые затем запаивали и стерилизовали, и в результате раствор в каждой ампуле содержал

1,5мг соединения по настоящему изобретению.

Таблетки	
Композиция	
[Таблетка]	
Соединение по настоящему изобретению	5,0мг
Лактоза	73,2мг
Кукурузный крахмал	18,3мг
Гидроксипропилцеллюлоза	3,0мг
Стеарат магния	0,5мг
Итого	100,0мг
[Покрытие]	
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	2,5мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,5мг
Тальк	0,7мг
Оксид титана	0,3мг
Итого	4,0мг
Общий итог	104,0мг

25г соединения по настоящему изобретению смешивали с 366г лактозы и измельчали в порошок, пользуясь размалывающим устройством Sample Mill (производство ф. "Hosokawa Micron"). После равномерного смешения 391г этой измельченной смеси с 91,5г кукурузного крахмала осуществляли гранулирование смеси путем разбрызгивания на нее 150г 10%-ного водного раствора гидроксипропилцеллюлозы в гранулирующей машине с кипящим слоем (производство ф. "Okawara Mfg."). После сушки полученных гранул их пропускали сквозь сито 24меш, смешивали с 2,5г стеарата магния и затем прессовали в таблетки (каждая массой 100мг) на роторной таблеточной машине (производство ф. "Hata Tekko-sho") с системой пуансон-матрица 6,5ммØ x 7,8R. В устройстве для покрытия (производство ф. "Freund Sangyo") на полученные таблетки распыляли 154г водного раствора для покрытия, содержавшего 12,5г гидроксипропилцеллюлозы, 2,5г полиэтиленгликоля 6000, 3,5г талька и 1,5г оксида титана, в результате чего получили покрытые пленкой таблетки, каждая из которых содержала 4мг пленочного покрытия и 5,0мг соединения по настоящему изобретению.

ТАБЛИЦА 2

Ссылочный пример №

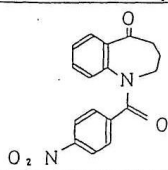
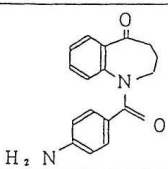
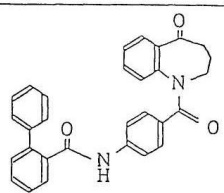
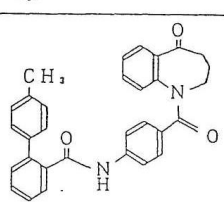
Reference Example No.	Химическая формула
1	
2	
3	
4	

ТАБЛИЦА 3

Ссылочный
пример №

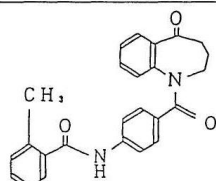
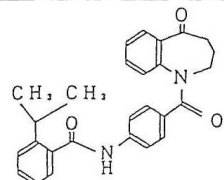
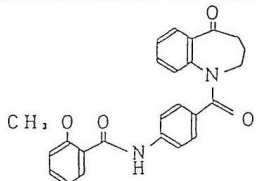
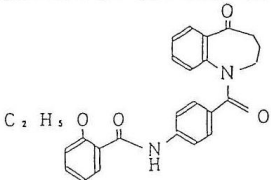
Reference Example No.	Химическая формула
5	
6	
7	
8	

ТАБЛИЦА 4

Ссылочный
пример №

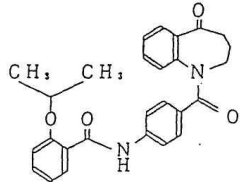
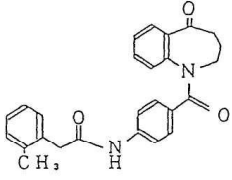
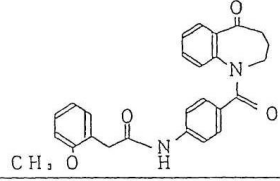
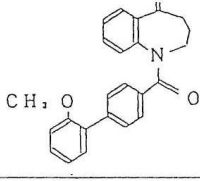
Reference Example No.	Химическая формула
9	
10	
11	
12	

ТАБЛИЦА 5

Ссылочный
пример №

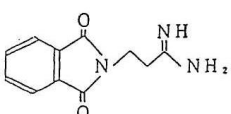
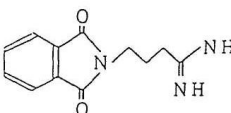
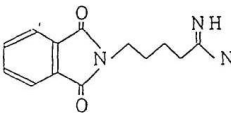
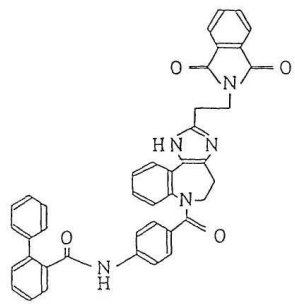
Reference Example No.	химическая формула
13	 · 1/2 H ₂ CO ₃
14	 · 1/2 H ₂ CO ₃
15	 · 1/2 H ₂ CO ₃
16	

ТАБЛИЦА 6

Ссылочный
пример №

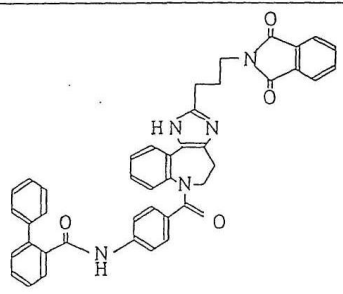
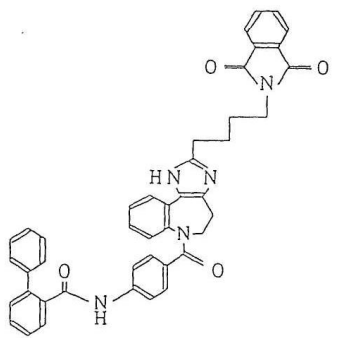
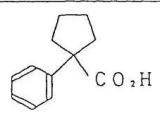
Reference Example No.	Химическая формула
17	
18	
19	

ТАБЛИЦА 7

Ссылочный
пример

Reference Example No.	Химическая формула
20	
21	
22	
23	

ТАБЛИЦА 8

Ссылочный
пример

Reference Example No.	Химическая формула
24	
25	
26	
27	

ТАБЛИЦА 9

Example No. Пример	Химическая формула
1	
2	
3	

ТАБЛИЦА 10

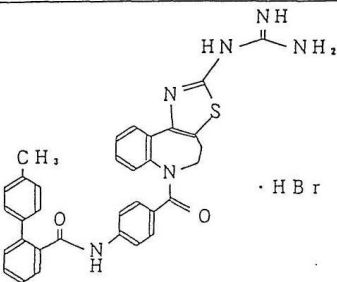
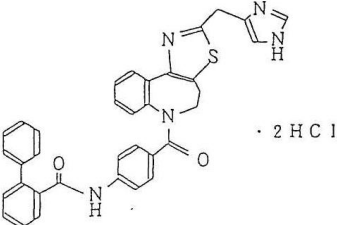
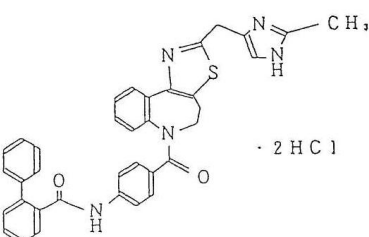
Пример №	Химическая формула
4	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=CN(C2SC3CCc4ccccc4N3C(=O)Nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccccc6)c7ccc(cc7)Br</chem>
5	 <chem>c1cc[nH]c1CC2=CN(C2SC3CCc4ccccc4N3C(=O)Nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccccc6)c7ccc(cc7)Cl</chem>
6	 <chem>Cc1cc[nH]c1CC2=CN(C2SC3CCc4ccccc4N3C(=O)Nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccccc6)c7ccc(cc7)Cl</chem>

ТАБЛИЦА 11

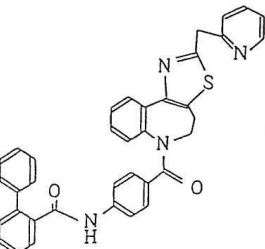
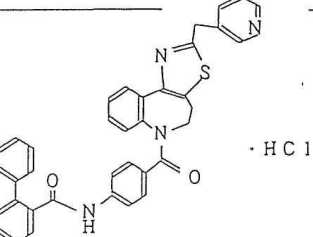
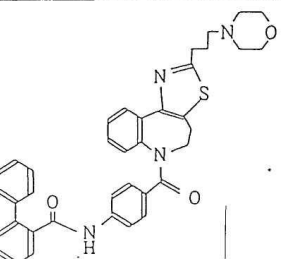
Пример №	Химическая формула
7	 <chem>c1ccc(cc1)C2=CN(C2SC3CCc4ccccc4N3C(=O)Nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccccc6)c7ccc(cc7)c8ccncc8</chem>
8	 <chem>c1ccc(cc1)C2=CN(C2SC3CCc4ccccc4N3C(=O)Nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccccc6)c7ccc(cc7)c8ccncc8.Cl</chem>
9	 <chem>C1CCNCC1C2=CN(C2SC3CCc4ccccc4N3C(=O)Nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccccc6)c7ccc(cc7)Cl</chem>

ТАБЛИЦА 12

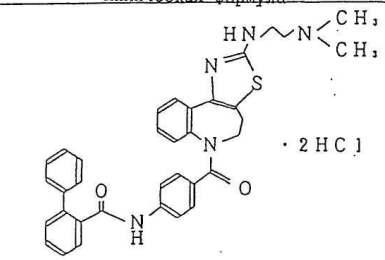
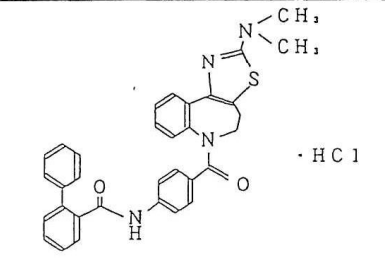
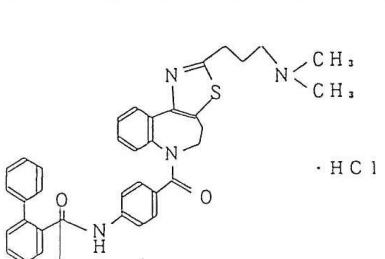
Пример №	Химическая формула
10	 <chem>CN(C)CC1=NC2=CC=CC=C2S1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4ccccc4)cc3</chem> $\cdot 2 \text{HCl}$
11	 <chem>CN(C)CC1=NC2=CC=CC=C2S1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4ccccc4)cc3</chem> $\cdot \text{HCl}$
12	 <chem>CN(C)CC1=NC2=CC=CC=C2S1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4ccccc4)cc3</chem> $\cdot \text{HCl}$

ТАБЛИЦА 13

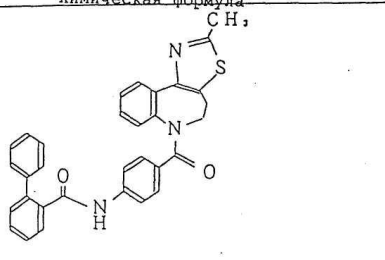
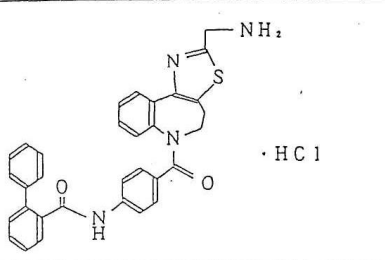
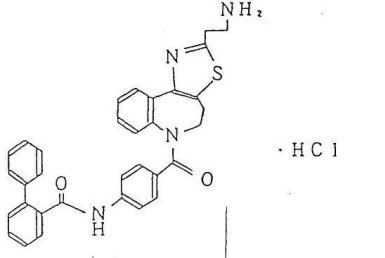
Пример №	Химическая формула
13	 <chem>CN(C)CC1=NC2=CC=CC=C2S1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4ccccc4)cc3</chem> $\cdot \text{HCl}$
14	 <chem>CN(C)CC1=NC2=CC=CC=C2S1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4ccccc4)cc3</chem> $\cdot \text{HCl}$
15	 <chem>CN(C)CC1=NC2=CC=CC=C2S1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4ccccc4)cc3</chem> $\cdot \text{HCl}$

ТАБЛИЦА 14

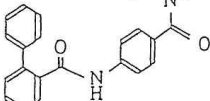
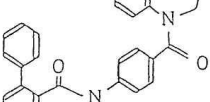
Пример №	Химическая формула
16	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>
17	 <p style="text-align: right;">· HCl · (CH₂)₄CH(OH)</p>

ТАБЛИЦА 15

Пример №	Химическая формула
18	<div data-bbox="255 1081 292 1108">(1)</div> <div data-bbox="309 1102 561 1346"> </div> <div data-bbox="255 1375 292 1402">(2)</div> <div data-bbox="309 1395 616 1639"> </div>

ТАБЛИЦА 16

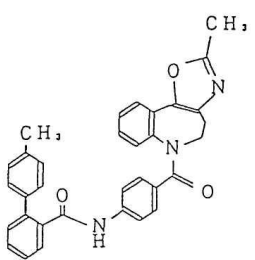
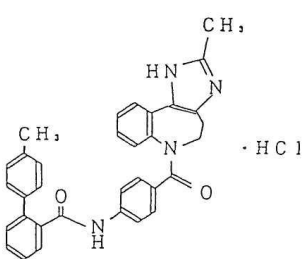
Пример	Химическая формула
19	<p>(1)</p>  <p>(2)</p> 

ТАБЛИЦА 17

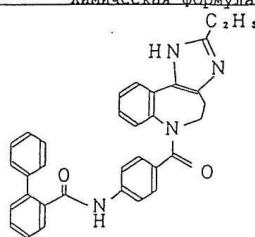
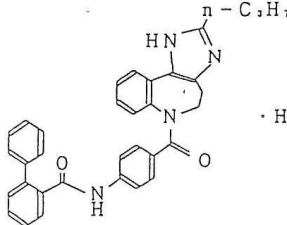
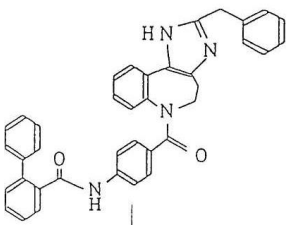
Пример	Химическая формула
20	 <p>·HCl</p>
21	 <p>·HCl</p>
22	 <p>·HCl</p>

ТАБЛИЦА 18

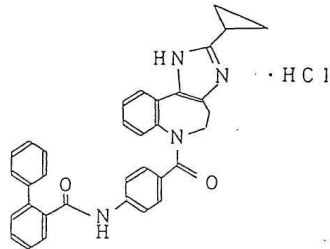
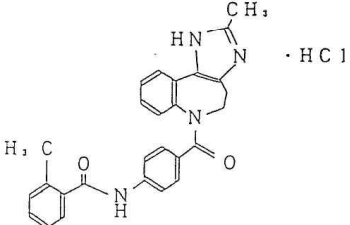
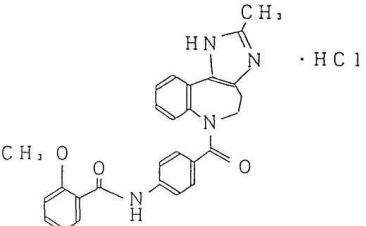
Пример	Химическая формула
23	
24	
25	

ТАБЛИЦА 19

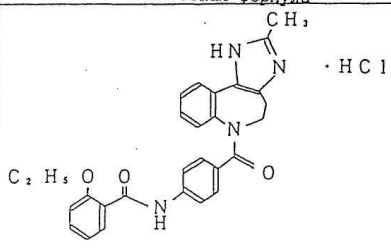
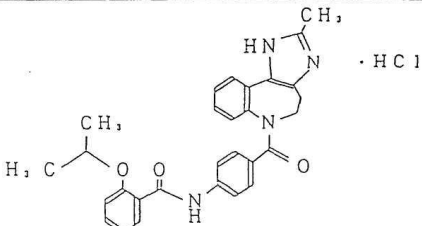
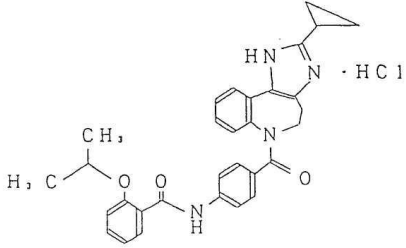
Пример	Химическая формула
26	
27	
28	

ТАБЛИЦА 21

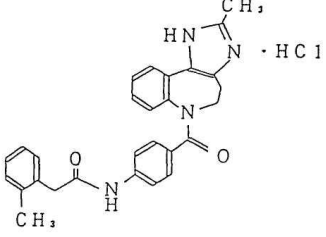
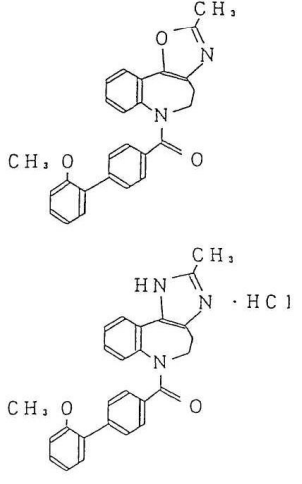
Пример	Химическая формула
3 2	
3 3	

ТАБЛИЦА 22

Пример	Химическая формула
3 4	<chem>CN1CN=C1c2ccc3c(c2)nc(C)cc3C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccccc5</chem> · 2 HCl
3 5	<chem>NCCN1CN=C1c2ccc3c(c2)nc(C)cc3C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccccc5</chem> · 2 HCl
3 6	<chem>NCCCN1CN=C1c2ccc3c(c2)nc(C)cc3C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccccc5</chem> · 2 HCl

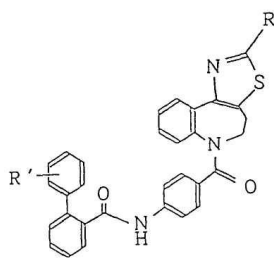


ТАБЛИЦА 25

No	R	R'	No	R	R'
42	$-(CH_2)_2NH_2$	4-CH ₃	46		4-CH ₃
43	$-(CH_2)_2NH_2$	4-CH ₃	47		4-CH ₃
44		4-CH ₃	48		H
45		H	49		4-CH ₃

Примеры 50-63

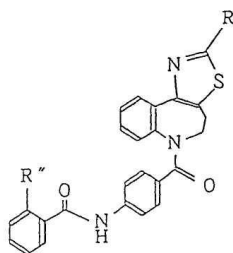


ТАБЛИЦА 26

No	R	R''	No	R	R''
50	NH ₂	-O _i Pr	57		
51		-O _i Pr	58		
52		-O _i Pr	59		
53		-O _i Pr	60		
54			61		
55			62		
56			63	Me	

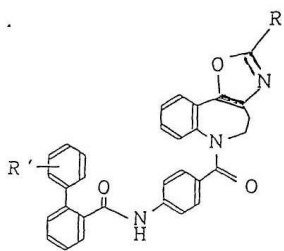


ТАБЛИЦА 27

No	R	R'	No	R	R'
64	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	70		H
65	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H	71		H
66	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H	72		4-CH ₃
67	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	4-CH ₃	73		H
68		H	74		4-CH ₃
69		H	75		H

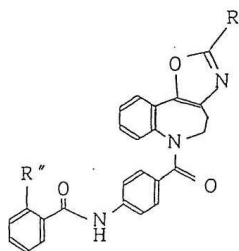


Таблица 28

No	R	R''	No	R	R''
76	$-(CH_2)_2NH_2$	-OiPr	86	Me	Me
77		-OiPr	87	Me	Et
78	$-(CH_2)_2-N$	-OiPr	88		Et
79	$-(CH_2)_2-N$		89	Me	Et
80	NH_2	-OiPr	90		Et
81		-OiPr	91		Et
82		-OiPr	92		Et
83		-OiPr	93		Et
84		-OiPr			
85					

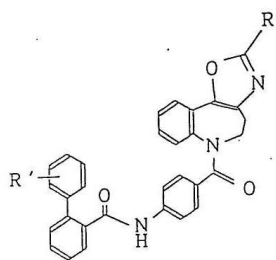


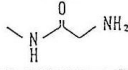
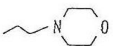
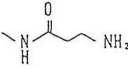


Таблица 29

No	R	R'	No	R	R'
94	H	H	99	-NH ₂	H
95		4-CH ₃	100	-NH ₂	4-CH ₃
96		H	101	-N(CH ₃) ₂	H
97	-CH ₂ NH ₂	H	102		H
98		H	103		H

