



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84159 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 243/02 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ 8-ХЛОР-2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

1

2

(21) а200602304

(22) 29.07.2004

(24) 25.09.2008

(86) РСТ/HU2004/000082, 29.07.2004

(31) Р 03 02449

(32) 04.08.2003

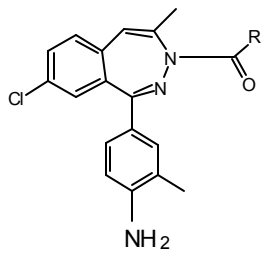
(33) HU

(46) 25.09.2008, Бюл.№ 18, 2008 р.

(72) БАРКОСІ ЙОЖЕФ, ЛІНГ ІШТВАН, СІМІГ ДЬЮ-  
ЛА, ЦЕНАШІ ГАБОР, ГІГЛЕР ГАБОР, КЕРТЕС  
САБОЛЧ, СЮЧ ДЬЮЛА, САБО ГЕЗА, ВЕГ  
МІКЛОШ, ХАРСІНГ ЛАСЛО ГАБОР

(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ.

(56) WO 9728135 A

(57) 1. Похідні 8-хлор-2,3-бензодіазепіну загальної  
формули (I)

де R означає групу нижчого алкілу чи групу загальної формули  $-\text{NH}-\text{R}^1$ , де  $\text{R}^1$  означає групу нижчого алкілу чи нижчого циклоалкілу; а також їх солі, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

2. Сполуки загальної формули (I) за п. 1, де R означає групу  $\text{C}_{1-4}$  алкілів, а також солі цих сполук, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

3. Сполуки загальної формули (I) за п. 2, де R означає метил або етил, а також солі цих сполук, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

4. Сполуки загальної формули (I) за п. 1, де R означає групу з формулою  $-\text{NH}-\text{R}^1$ , у якій  $\text{R}^1$  означає групу  $\text{C}_{1-4}$  алкілів або групу  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілів, а також солі цих сполук, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

5. Сполуки загальної формули (I) за п. 4, де  $\text{R}^1$  означає метил- або циклопропілгрупу, а також солі цих сполук, утворені додаванням фармацевтично придатних кислот.

6. Сполуки за будь-яким із пп. 1-5:

1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3H-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти метиламід;

1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3H-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти циклопропіла-мід;

3-ацетил-1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3H-2,3-бензодіазепін;

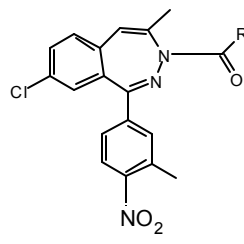
3-пропіоніл-1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3H-2,3-бензодіазепін,

а також солі цих сполук, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

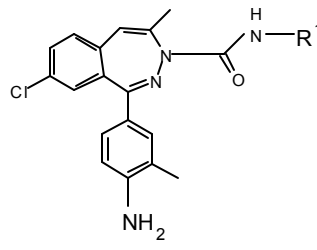
7. Спосіб одержання сполук загальної формули (I), де R означає групу  $\text{C}_{1-6}$  алкіл або групу з формулою  $-\text{NH}-\text{R}^1$ , у якій  $\text{R}^1$  означає групу  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, або групу  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкіл, а також солі цих сполук, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти,

в якому здійснюють:

а) відновлення речовини загальної формули (II)



де R має значення, установлене вище, або б) одержання речовин загальної формули (I), що містять на місці R групу загальної формули  $-\text{NH}-\text{R}^1$ , де  $\text{R}^1$  має значення, установлене вище, тобто сполуки загальної формули (III)

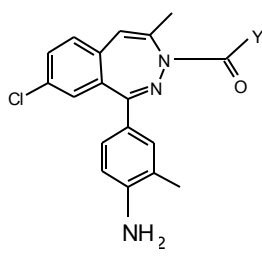


де  $\text{R}^1$  має значення, установлене вище, реакцією речовини загальної формули (IV)

(13) C2

(11) 84159

(19) UA



(IV)

де Y означає нижчий алкіл або відхідну групу, з аміном загальної формули (V)

$H_2N-R_1$ , (V)

де  $R^1$  має значення, установлене вище, і, якщо потрібно, перетворення сполуки загальної формули (I), отриманої таким способом, у її сіль за допомогою додавання фармацевтично прийнятної кислоти.

8. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку загальної формули (I) (де R має значення, встановлене в п. 1) або солі цієї сполуки, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти, у суміші з інертним твердим або рідким носієм і/чи допоміжними речовинами.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, що додатково містить інші допоміжні фармацевтичні інгредієнти.

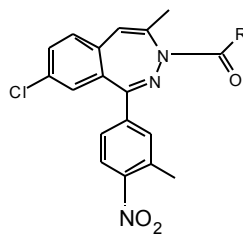
10. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, вказаної у п. 8, при якому змішують сполуку загальної формули (I) або сіль цієї сполуки, утворену додаванням фармацевтично прийнятної кислоти, з твердим або рідким інертним носієм і/чи допоміжними речовинами, а також приводять суміш до форми галенового препарату.

11. Спосіб за п. 10, при якому у вказану суміш додають допоміжні фармацевтичні експіцієнти.

12. Застосування сполук загальної формули (I) та їхніх солей, утворених додаванням фармацевтично прийнятної кислоти, як фармацевтичних інгредієнтів.

13. Спосіб лікування розладів центральної нервової системи шляхом застосування сполук, що мають інгібуючу активність АМРА/каїнатних рецепторів, що включає введення пацієнту, у разі потреби такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) чи її солі, утвореної додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

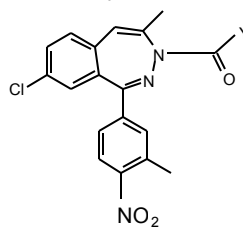
14. Похідні 8-хлор-2,3-бензодіазепіну загальної формули (II)



(II)

де R має значення, встановлене в п. 1, як проміжні сполуки для отримання сполук загальної формули (I).

15. Сполуки загальної формули (VIII)

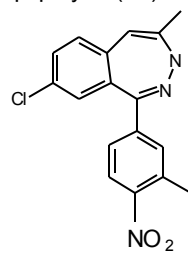


(VIII)

де Y означає відхідну групу, як вихідні сполуки для отримання сполук загальної формули (I).

16. Спосіб одержання сполук загальної формули (II), вказаних у п. 14, де R має значення, визначене в п. 14,

при якому здійснюють реакцію речовини загальної формули (VII)



(VII)

з реагентом, здатним вводити Y-групу, і реакцію отриманої в такий спосіб сполуки загальної формули (VIII) з аміном загальної формули (V)

$H_2N-R_1$  (V).

Винахід відноситься до нових похідних 8-хлор-2,3-бензодіазепіну, що володіють активністю інгібування АМРА/каїнатних рецепторів, способу їхнього одержання, фармацевтичним композиціям, що містять зазначені нові похідні бензодіазепіну, і до використання цих сполук для лікування чи попередження захворювань. Винахід також включає нові проміжні сполуки, корисні для синтезу нових похідних 8-хлор-2,3-бензодіазепіну.

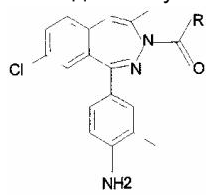
Відомо, що 2,3-бензодіазепіни роблять анкіолітичну, антидепресивну, протисудомну, м'язово-релаксуючу і нейропротекторну дію [див., наприклад, Угорські патенти №№155572,

179018,191698,191702, 195788 і 206719 і WO/01422 і т.д.].

Відомо також, що визначені похідні 2,3-бензодіазепіну виявляють свою активність, інгібуючи АМРА-рецептори неконкурентним чином [Donovan S.D. et. al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 271,25-29,(1994)].

Відомо, що глутаматні рецептори АМРА-типу відіграють важливу роль при гострих і хронічних захворюваннях центральної нервової системи; так, інгібуючи АМРА-рецептори, можна досягти міорелаксуючого, нейропротекторного й антиконвульсивного ефекту.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, запропоновані похідні 8-хлор-2,3-бензодіазепіну загальної формули



(I)

де R означає групу нижчий алкіл чи групу загальної формули  $\text{-NH-R}^1$ , де  $\text{R}^1$  означає групу нижчий алкіл чи нижчий циклоалкіл; а також солі цих сполук, утворені приєднанням фармацевтично прийнятної кислоти.

Тлумачення термінів, що використовуються в описі винаходу, слідуючі:

Термін «нижчий алкіл» варто розуміти як нерозгалужені чи розгалужені насичені алкільні групи, що мають у своєму складі від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, метил-, етил-, н-пропіл-, ізопропіл-, н-бутил- групи і т.д.)

Термін «нижчий циклоалкіл» відноситься до циклічних вуглеводних груп, що мають у своєму складі від 3 до 7 атомів вуглецю (циклопропіл-, циклобутил-, циклопентил- чи циклогексил- групи і т.д.).

Під терміном «солі, утворені додаванням фармацевтично прийнятної кислоти» маються на увазі солі, утворені фармацевтично прийнятними кислотами, солі яких мають біологічні властивості відповідної основи загальної формули (I). Для одержання солі застосовуються як органічні, так і неорганічні кислоти (такі як хлористий водень, бромистий водень, сірчана, фосфорна, азотна, мурашина, оцтова, молочна, яблучна, винна, бурштинова, лимонна, малеїнова, фумарова, толуолсульфонова, бензосульфонова кислоти і т.п.).

До підгрупи сполук за винаходом належать сполуки загальної формули (I), що містять на місці R групу нижчий алкіл, переважно алкіл, що має у своєму складі від 1 до 4 атомів вуглецю, особливо переважно метил чи етил, а також фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

Інша підгрупа сполук за винаходом, представлена сполуками загальної формули (I), де R позначає групу  $\text{NH-R}^1$ , у якій формула  $\text{R}^1$  означає 1-4 алкіл чи 3-6 циклоалкіл, особливо метил чи циклопропіл, а також солі цих сполук, утворені приєднанням фармацевтично прийнятної кислоти.

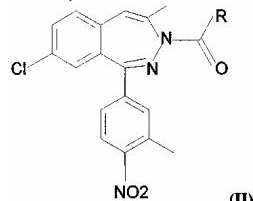
Найкращими прикладами сполук за винаходом, є наступні похідні:

1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3Н-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти метил амід, 1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3Н-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти циклопропіл амід, 3-ацетил-1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3Н-2,3-бензодіазепін, 3-пропіоніл-1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3Н-2,3-бензодіазепін, а також солі цих сполук, утворені приєднанням фармацевтично прийнятної кислоти.

Згідно ще одного аспекта даного винаходу, пропонується спосіб одержання сполук загальної формули (I), де:

R позначає групу нижчий алкіл чи групу загальної формули  $\text{-NH-R}^1$ , де  $\text{R}^1$  позначає групу нижчий алкіл чи групу нижчий циклоалкіл, а також солі цих сполук, утворені приєднанням фармацевтично прийнятних кислот; де спосіб включає:

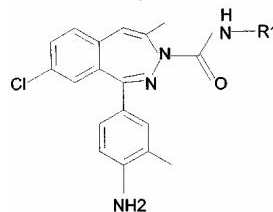
а) відновлення сполуки загальної формули (II),



(II)

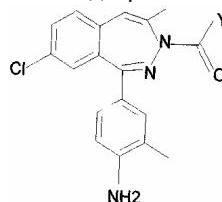
де R має значення, установлене вище, чи

б) для одержання речовин загальної формули (I), що містять на місці R групу загальної формули  $\text{-NH-R}^1$ , де  $\text{R}^1$  має значення, установлене вище (тобто сполуки загальної формули (III),



(III)

де  $\text{R}^1$  має значення, установлене вище)- взаємодія речовини загальної формули (IV),



(IV)

де Y позначає нижчий алкіл чи відхідну групу, з аміном загальної формули (V)

де  $\text{R}^1$  має значення, установлене вище, і, можливо, перетворення сполуки загальної формули (I), отриманої таким способом, його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти.

Відповідно до варіанта (а) способу за винаходом, відновлюють сполуку загальної формули (II), де R має значення, установлене вище. Ця реакція може проводитися всіма безпосередньо відомими способами. При одному із втілень способу проводять каталітичне гідрування. Як каталізатор можна використовувати нікелевий каталізатор Ренея, паладій, нанесений на носій, чи платину. Джерелом водню можуть служити водень, гідразин, гідразин гідрат, мурашина кислота, формиат триалкіламонію чи формиати лужних металів. У якості відновлювача можна також застосовувати хлорид олова (II) чи дитіонат натрію.

Відповідно до варіанта (б) способу за винаходом, здійснюють реакцію з'єднання загальної формули (IV) з аміном загальної формули (V), з утворенням сполуки загальної формули (III), що є сполукою загальної формули (I), що містить групу  $\text{-NH-R}^1$  на місці R. У загальній формулі (IV) Y позначає нижчий алкіл чи відхідну групу. Відхідною

групою переважно є атом галогену (наприклад, бромід або йодид), арилоксигрупа (наприклад, можливо заміщена феноксигрупа, переважно феноксигрупа) чи алкокси група нижчих алкілів (наприклад, метокси-, етоксигрупа і т.д.). реакцію можна здійснювати усіма відомими методами, безпосередньо описаними в літературі [Houben-Weyl: Amine, vol.XI., Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The Chemistry of amine group, Interscience Publishers, (1968)].

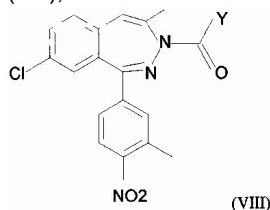
Взаємодію можна проводити в протонних розчинниках (переважно в середовищі нижчих спиртів, зокрема в етанолі) чи в надлишку аміну загальної формули (V). Реакцію проводять при температурі між  $-20^{\circ}\text{C}$  і  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно між  $20^{\circ}\text{C}$  і  $60^{\circ}\text{C}$ .

Якщо бажано, отримані в такий спосіб сполуки загальної формули (I) можна перетворити в їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти. Одержання солі здійснюють усіма відомими способами. Неорганічні чи органічні кислоти, що використовують для утворення солі, додають до розчину сполуки загальної формули (I) в інертному органічному розчиннику, чи додається розчин кислоти, що використовується для утворення солі, в інертному органічному розчиннику.

Сполуки загальної формули (II), що використовують як вихідні речовини в способі за винаходом, дотепер не були описані в літературі.

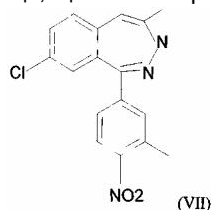
Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, запропоновані нові сполуки загальної формули (II), де R має значення, установлене вище.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу, запропоновані сполуки загальної формули (VIII),



де Y позначає відхідну групу.

Згідно ще одного аспекту даного винаходу, пропонується спосіб одержання сполук загальної формули (II), де R має значення, установлене вище, що включає реакцію сполуки формули (VII),



з реагентом, здатним вводити Y групу,

і реакцію отриманої в такий спосіб сполуки загальної формули (VIII) з аміном загальної формули (V).

На першій стадії способу сполука загальної формули (VIII), у якій Y позначає групу нижчий алкіл чи відхідну групу, утвориться з 2,3-бензодіазепіну формули (VI) у реакції з реагентом, здатним ввести групу Y. Y позначає групу нижчий алкіл чи відхідну групу. Відхідною групою

переважно, є атом галогену (наприклад, бромід чи йодид), арилоксигрупа (наприклад, можливо заміщена феноксигрупа, переважно феноксигрупа) чи нижча алкоксигрупа (наприклад, метокси-, етоксигрупа і т.д.). Одержання здійснюють усіма відомими способами, безпосередньо описаними в літературі [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsaure und Carbonsaure-derivative, Band E5; S. Patai: the chemistry of amides, Interscience Publishers, (1970)]. Так, у випадку сполук, що містять як відхідну групу феноксигрупу в позиції Y, переважно проводять ацилювання хлорформіатом у присутності основи (переважно органічна основа, така як триетиламін) при температурі кипіння реакційної суміші. У випадку сполук, що містять алкіл у позиції Y, переважно проводять реакцію з відповідним ангідридом карбонової кислоти (наприклад, оцтовим ангідридом чи пропіоновим ангідридом) при температурі між  $100^{\circ}\text{C}$  і  $150^{\circ}\text{C}$ . Ангідрид карбонової кислоти може також служити реакційним середовищем, і, як правило, немає необхідності використовувати інший розчинник.

Потім здійснюють взаємодію отриманої таким способом сполуки загальної формули (VIII) потім з аміном загальної формули (V). Реакцію проводять, як описано вище для речовини загальної формули (IV) з амінами загальної формули (V).

Сполуки загальної формули (I), як відзначалося вище, володіють цінними фармацевтичними властивостями і їх особливо можна використовувати для лікування і запобігання розладів центральної нервової системи, які можна лікувати введенням інгібіторів AMPA/каїнатних рецепторів. Особливо відзначаються наступні показання: епілепсія, розлади, що супроводжуються м'язовою спастичністю, інсульт, травми з пошкодженнями мозку і хребта, розсіяний склероз, гострий первинний ідіопатичний поліневрит, мотонейроні захворювання (ALS), хвороба Паркінсона й інші нейродегенеративні розлади.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, пропонуються фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт сполуку загальної формули (I), де R має значення, установлене вище, або сіль цієї сполуки, утворену додаванням фармацевтично (прийнятною кислоти, із додатним інертним твердим чи рідким носієм і/чи допоміжними речовинами, і, якщо потрібно, іншими фармацевтичними активними інгредієнтами).

Відповідно до аспекту даного винаходу, пропонується спосіб одержання фармацевтичної композиції, точно визначеної вище, спосіб включає змішування речовини загальної формули (I) чи солі цієї речовини, утвореної додаванням фармацевтично прийнятною кислоти, з інертним твердим чи рідким фармацевтичним носієм і/чи додатковими речовинами і, якщо потрібно, з додатковими фармацевтично активними інгредієнтами, а також приведення суміші до форми галенового препарату.

Фармацевтичні композиції, відповідно до винаходу, можна одержати способами, звичайно застосовуваними у фармакологічній промисловості.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, можуть підходити для перорального (наприклад, таблетки, таблетки в оболонці, капсули, пігулки, розчини, суспензії чи емульсії), парентерального (наприклад, розчини для внутрішньовенних, внутрішньом'язових чи інтраперитонеальних ін'єкцій), ректального (наприклад, свічі) чи місцевого (наприклад, мазі) застосування. Тверді чи рідкі фармацевтичні композиції можна робити за допомогою методів, звичайно застосовуваних у фармацевтичній промисловості.

Тверді фармацевтичні композиції для перорального введення можуть містити зв'язувальні речовини (такі як желатин, сорбіт, полівініл піролідон, і т.д.), носії (такі як лактоза, глюкоза, крохмаль, фосфат калію), допоміжні речовини для виготовлення таблеток (наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, діоксид кремнію і т.д.) і речовини, що сприяють змочуванню (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Фармацевтичні композиції для перорального застосування можуть являти собою розчини, суспензії чи рідкі емульсії, що містять суспендуючі речовини (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлозу і т.д.), емульгуючі речовини (наприклад, сорбітмоноолеат і т.д.), розчинники (наприклад, вода, олії, гліцерин, пропіленгліколь, етанол) і консерванти (наприклад, метил-п-гідроксибензоат, і т.д.).

Фармацевтичні композиції для парентерального введення, як правило, являють собою стерильні розчини активного інгредієнта в воді чи ізотонічному розчині хлориду натрію.

Фармацевтичні композиції для ректального введення (наприклад, свічі) містять активний інгредієнт, рівномірно розподілений в основному матеріалі (наприклад, олії какао і т.д.), що звичайно застосовується для виготовлення супозиторій.

Фармацевтичні композиції за винаходом, можна робити за допомогою способів, що звичайно застосовуються у фармакологічній промисловості. Сполука загальної формули (I) чи його сіль, утворена додаванням фармацевтично прийнятної кислоти, змішується з інертним твердим чи рідким фармацевтичним носієм і допоміжними речовинами, потім суміш приводиться до форми галенового препарату. Різні фармацевтичні сполуки і відповідні їм препарати описані, наприклад, у [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990)].

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, як правило, містять 0,1-95,0% від загальної маси сполуки загальної формули (I), чи сіль даної сполуки, утворену додаванням фармацевтично прийнятної кислоти, чи четвертинну амонієву похідну даної сполуки. Денна доза сполуки загальної формули (I) залежить від декількох факторів, наприклад, від активності активного інгредієнта, способу введення, ступеня важкості захворювання, що викликається, загального стану пацієнта, віку і ваги тіла пацієнта. Доза для перорального введення для дорослої людини складає 0,5-1000мг, переважно від 20 до 200мг у день, доза може вводитися пацієнту однією чи декількома порціями. У випадку захворювання, що вимагає невідкладної

допомоги, може вводитися одиночно доза 10-1000мг.

Глутамат є найбільш важливим збудливим нейронним медіатором центральної нервової системи. Дія глутамата передається за допомогою рецепторів NMDA, AMPA і кайнатного типу, зв'язаних через іонний канал. Неконкурентні інгібітори AMPA/кайнатних рецепторів зі структурою 2,3-бензодіазепіну володіють сильним м'язево-релаксуючим, нейропротективним і протисудомним ефектом, і потенційно, ці сполуки можна застосовувати у випадках усіх захворювань, при яких інгібування AMPA/кайнатних рецепторів дає сприятливий результат. Такими захворюваннями, наприклад, є епілепсія, розлади, що супроводжуються м'язовою еластичністю, різні нейродегенеративні захворювання, інсульт і т.д.

Несподівано було виявлено, що сила неконкурентного AMPA антагоністичного впливу 2,3-бензодіазепінів, що відповідають загальній формулі (I), є незмінною, тоді як їхня токсичність, що виявляється протягом тривалого застосування, дуже мала.

#### Способи

Тест «депресія, що поширюється» на сітківці ока курчати

Дослідження проводилося по Ширдоуну (Sheardown) (1993). Курчат (Shaver Redbrow, вік 4-7днів) обезглавили під анестезією діетиловим ефіром. Очі видалили і розікли по екваторіальній площині. Близню частину і склоподібне тіло видалили, далеку частину ока помістили в розчин Рінгера (Ringer) наступної сполуки: NaCl 100mM, KCl 3mM, CaCl<sub>2</sub> 1mM, MgSO<sub>4</sub> 1mM, NaHCO<sub>3</sub> 30mM, D-глюкоза 10mM, pH7,3. Після періоду стабілізації тривалістю 90 хвилин, Значення латентності депресії, що поширюється, (SD), викликані дією 5мкМ S-AMPA вимірювали при кімнатній температурі.

Перший показник латентності був контрольною величиною. Далі, сітківка інкубувалась протягом 15 хвилин у розчині Рінгера, що містить тестуєму сполуку, і значення латентності депресії, що поширюється, (SD) вимірювали знову в присутності тестуємої сполуки. Після інкубації сітківки протягом 60 хвилин у розчині Рінгера, що не містить ліки, вимірювали значення латентності депресії, що поширюється, (SD) для того, щоб оцінити ступінь відновлення після дії ліків. Збільшення латентності депресії, що поширюється, на 30 секунд чи більше оцінювалося як 100% інгібування.

#### Посилання

[Sheardown, M.J., 1993. The triggering of spreading depression in the chicken retina: A pharmacological Study. Brain Res. 607, 189-194].

Тест максимального електросудомного шоку на мишах

Експерименти проводили за Свініардом і співавторами (Swinyard et al.) (1952). Чоловічі особи NMRI мишей вагою 20-25 грам піддавали дії тестуємих сполук, уведених інтраперитонеально, об'ємом 10мкл/кг. Після тридцяти хвилин через корнеальні електроди подіяли електричним струмом, потужністю 50Гц, 40мА, 0,4 секунди, далі просліджували виникнення чи відсутність тонічних судо-

рог екстензора задніх лапок у всіх мишей. Реакція була позитивною, якщо у тварин спостерігалися тонічні судороги екстензора задніх лапок, і негативною, якщо відгуку не виникало. Число тварин, у яких виявлялася позитивна реакція, підраховувалося в кожній групі. Доза тестуємої речовини, що викликає 50% (ED<sub>50</sub>) інгібування, розраховувалася за методом Літчфілда (Litchfield) і Вілкоксона (Wilcoxon) (1949).

Посилання

[Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99-113 (1949), Swinyard, E. A., Brown, W.C., Goodman, L. S., 1952. Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. pharmacol.* 106, 319-330 (1952)].

Необоротна фокальна ішемія головного мозку в мишей

В експериментах використовувався модифікований метод Каркоутлі (Karkoutly) і співавторів (1990). Чоловічим особинам NMRI мишей вагою 30-35г під анестезією 2,2,2-трибромметанолу вводили 500мг/кг (20мл/кг) і.р. Хірургічні процедури проводили за Велшем (Welsh) і співавторами (1987). Після просвердлювання отвору в черепі,

периферійну гілку середньої артерії великого мозку піддали електрокоагуляції. Тестуємі сполуки вводили через 30 хвилин після операції. Двома днями пізніше тварин приспали пентобарбіталом натрію (120мг/кг і.р.). Мозок промили через лівий шлуночок серця 4% розчином 2,3,5-трифенілтетразолінхлориду (ТТС). Годиною пізніше тварин обезглавили, мозок видалили і помістили на кілька хвилин у крижаний фізіологічний розчин. Потім мозок помістили в 8% формаліновий розчин на 24 години. Площа поверхні некротичного мозку (не обробленого ТТС) вимірялася за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображення (DigiCell для Windows 4.0). Статистичну значимість оцінювали, використовуючи ANOVA, відразу після тесту Данкана (Duncan).

Результати

1-(4-аміно-3-метил-феніл)-8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоіл-3Н-2,3-бензодіазепін, за статистикою, значно зменшував площу некротичної поверхні вже при дозі 0,3мг/кг, у той час як еталонна речовина, 7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-метил-7Н-1,3-діоксолон-[4,5-*h*][2,3]-бензодіазепін давав такий же ефект тільки в дозі 10мг/кг і.р. (Таблиця 1).

Таблиця 1

Нейропротективний ефект 1-(4-аміно-3-метил-феніл)-8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоіл-3Н-2,3-бензодіазепіну при моделюванні постійної фокальної ішемії на мишах

Сполука	Доза (мг/кг і.р.)				
	0.1	0.3	1.0	3.0	10.0
1-(4-аміно-3-метил-феніл)-8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоіл-3Н-2,3-бензодіазепін	-5	-17*	-17*	-15*	-22*
7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-метил-7Н-1,3-діоксолон-[4,5- <i>h</i> ][2,3]-бензодіазепін	-	-	-1	-14	-21*

\*  $p < 0,05$

Фармакологічне тестування 7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-метил-7Н-1,3-діоксолон-[4,5-*h*][2,3]-бензодіазепіну, нехіральної сполуки з хімічною структурою, подібною до структури сполук загальної формули (I) даного винаходу, демонструє, що ефективність 1-(4-аміно-3-метил-феніл)-8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоіл-3Н-2,3-бензодіазепіну, сполуки, що представляється даним винаходом, у нейропротективному тесті значно вище. Такий результат був зовсім несподіваним. Ґрунтуючись на приведених вище результатах, сполуки загальної формули (I) за даним винаходом, з хімічною структурою 2,3-бензодіазепіну, можуть бути особливо ефективними при лікуванні захворювань мозку, що характеризуються нейронною втратою, первинного інсульту, травм головного і спинного мозку, розсіяного склерозу, гострого первинного ідіопатичного поліневриту, мотонейронних захворювань (ALS), хвороби Паркінсона й інших нейродегенеративних розладів.

Посилання

[Karkoutly, C., Backhauss, C., Nuglisch, J., Krieglstein, J.: The measurement of the infrared area after middle cerebral artery occlusion in the mouse: a

screening model. In Krieglstein, J., Oberpichler, H. ed. *Pharmacology of Cerebral Ischemia* 1990.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 63-69 (1990).

Welsh, F. A., Sakamoto, T., McKee, A., Sims, R. E.: Effect of lactacidosis on pyridine nucleotide stability during ischemia in mouse. *J. Neurochem.* 49:846-851 (1987)].

Вивчення токсичності на пацюках

Вивчення проводилося на жіночих особинах пацюків Вістар (Wistar). За один день до іспитів усіх тварин зважили і розподілили випадковим чином у групи для вивчення (по 10 особин у кожній групі). Тестуємі сполуки приготували у вигляді суспензії в 0,4% розчині гідроксиметилцелюлози (Methocell F4 M, Daw Chemical Company, USA) і вводили перорально один раз у день протягом 7 днів. Доза нехіральних сполук, по прикладах 8 і 9, складала 15мг/кг/день.

Тварин контрольної групи обробили лікарським середовищем. Вага тварин реєструвалася щодня. Прибавленням у вазі була різниця між вагою тіла в перший день і вагою тіла в останній день експерименту. Токсичність тестуємих сполук

виявлялася в зниженні швидкості збільшення ваги тіла або втраті ваги.

Результати наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука No. Зразка	SD, ED <sub>50</sub> μM	MES, ED <sub>50</sub> мг/кг ip.	BWG Г
8	2,5	4,1	9,9±3,1
9	0,8	2,2	17,7±1,3
Контрольний	-	-	17,4±1,4

SD-депресія, що поширюється, (у сітківці курчати): Антагоніст рецепторів AMPA S-AMPA викликає повільно прогресуючу зміну в оптичній щільності, починаючи з краю очної чаші і поширюючись на всю сітківку. Антагоністи AMPA/каїнатних рецепторів можуть сповільнювати цей процес.

MES-максимальний електросудомний шок (на мишах): електрошом достатньої сили струму діяли на мишей через корнеальні електроди, викликаючи тонічні судороги екстензора задніх лапок.

BWG-додаток у вазі: різниця між вагою тіла в перший і останній дні експерименту приводиться як середнє значення±стандартна помилка.

Приведені вище результати демонструють, що похідні 2,3-бензодіазепіну за даним винаходом, індують *in vitro* та *in vivo* ефекти, звичайно характерні для інгібіторів AMPA/каїнатних рецепторів. З іншого боку, сполуки за даним винаходом практично не впливають на додаток у вазі, при введенні жінкам особинам пацюків Wistar протягом 7 днів, тобто ці речовини не володіють токсичним ефектом. Ці результати показують, що сполуки формули (I) викликають сильні AMPA/каїнатні антагоністичні ефекти, у той час як їхня токсичність дуже мала протягом тривалого застосування.

Сполуки за даним винаходом можуть бути придатними для лікування розладів центральної нервової системи, при яких доведена постульована або патофізіологічна роль або дисфункція глутаматергічної системи, і при яких сприятливе інгібування AMPA/каїнатних рецепторів. Так, похідні 2,3-бензодіазепіну за даним винаходом можуть ефективно використовуватися для лікування розладів центральної нервової системи, при яких введення інгібіторів AMPA/каїнатних рецепторів виявляється добродійним для досягнення чи підтримки терапевтичної дії. Сполуки загальної формули (I) головним чином застосовуються при наступних терапевтичних показаннях: епілепсія, спастична ригідність, інсульт, мозкові і спинномозкові травми, розсіяний склероз, гострий первинний ідіопатичний поліневрит, мотонейронні захворювання (ALS), хвороба Паркінсона, і інші нейродегенеративні порушення.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, передбачається використання сполук загальної формули (I) та їхніх солей, утворених додаванням фармацевтично прийнятних кислот, як фармацевтичні інгредієнти.

Відповідно до аспекту даного винаходу, пропонується спосіб лікування розладів центральної нервової системи за допомогою застосування сполук, що володіють інгібуючою активністю AM-

PA/каїнатних рецепторів, що включає введення пацієнту, у разі потреби такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або його солі, утвореної додаванням фармацевтично прийнятної кислоти.

Подальші деталі даного винаходу представлені в Прикладах, що додаються, без обмеження об'єму охорони винаходу приведеними прикладами.

#### Приклад 1

3-ацетил-8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепін

Розчин 1.5г (4.6ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-5H-2,3-бензодіазепіну в 15мл оцтового ангідриду перемішували при нагріванні на масляній бані при 130-140°C протягом 5 годин. Реакційну суміш долили приблизно до 200г здрібненого льоду, потім утворені кристали відфільтровували. Неочищений продукт перекристалізували з ацетонітрила. У такий спосіб одержали 0.78г (46%) необхідної сполуки, що плавиться при температурі 192-194°C.

Елементний аналіз: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (369.81)

Обчислено: C 61.71%, H 4.36%, N 11.36%, Cl 9.59%

Знайдено: C 60.02%, H 4.53%, N 11.08%, Cl 9.71%

IK(KBr) 1681,1527,1333,1309

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.66 (dd, J=2.2Гц, J2=8.4Гц, 1H), 7.63 (~s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (~s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 169.00, 150.24, 145.85, 140.50, 137.83, 134.34, 133.95, 133.18, 131.37, 130.77, 130.31, 130.07, 128.95, 124.80, 123.70, 22.05, 19.48, 19.22.

#### Приклад 2

8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-пропіоніл-3H-2,3-бензодіазепін

Розчин 1.78г (5.4ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-5H-2,3-бензодіазепіну в 18мл пропіонового ангідриду перемішували при нагріванні на масляній бані при температурі 130-140°C протягом 4 годин. Реакційну суміш долили приблизно до 100г здрібненого льоду, екстрагували один раз 50мл, потім двічі по 20мл диетилметаном. Органічну фазу промили один раз 30мл насиченого розчину карбонату натрію, потім тричі по 30мл води, після висушили над безводним сульфатом натрію. Смола, отриману після розпарювання, очищали колоночною хроматографією, і отриманий продукт перекристалізовували з етанолу. У такий спосіб одержали 1.01г (49%) необхідного продукту, що плавиться при температурі 134-138°C.

Елементний аналіз: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (383.84)

Обчислено: C 62.58%, H 4.73%, N 10.95%, Cl 9.24%

Знайдено: C 62.06%, H 4.76%, N 10.85%, Cl 9.14%

IK(KBr) 1676,1521,1349.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.68 (dd, J=2.2Гц, J2=8.4Гц, 1H), 7.62 (d, J=1.4Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.2Гц, 1H), 7.49 (dd, J=1.6Гц, J2=8.3Гц,

1H), 7.20 (d, J=2.1Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (d, J=0.7Гц, 3H), 1.03 (m, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 150.25, 140.53, 137.82, 134.38, 133.90, 133.18, 131.35, 130.74, 130.30, 129.98, 128.92, 124.80, 123.65, 123.04, 26.81, 19.49, 19.24, 8.61.

#### Приклад 3

8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти феніловий ефір

15г (45.7ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-5H-2,3-бензодіазепіну кип'ятили в суміші 28.85мл (228.5ммоль) фенілхлорформіата і 6.34мл (45.7ммоль) триетиламіну протягом 3,5 годин. Реакційну суміш розбавили 150мл циклогексану, розчинник декантували, одержали продукт у вигляді олії, залишок розчинили в дихлорметані, промили один раз насиченим розчином гідрокARBОНАТУ НАТРІЮ, потім водою, і сушили над безводним сульфатом натрію. Після розпарювання неочищений продукт перекристалізували з етанолу. У такий спосіб одержали 11.86г (58%) необхідної речовини (жовтого кольору), що плавиться при температурі 188-190°C.

Елементний аналіз: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (447.887)

Обчислено: С 64.36%, Н 4.05%, N 9.38%, Cl 7.92%

Знайдено: С 64.16%, Н 4.01%, N 9.33%, Cl 7.90%

ІК (KBr) 3440,1730,1333,1209.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, J=8.5Гц, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (dd, J<sub>1</sub>=2.1Гц, J<sub>2</sub>=8.5Гц, 1H), 7.15-7.46 (m, 8H), 6.43 (q, J=0.9Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (d, J=1.2Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.99, 151.01, 150.89, 150.49, 144.91, 140.58, 137.55, 134.51, 134.37, 133.91, 131.73, 131.28, 130.23, 130.15, 129.38, 128.78, 125.75, 124.69, 123.61, 121.57, 20.27, 19.93.

#### Приклад 4

8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти метиламід

11.86г (26.4ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепін-3-феніл карбонової кислоти ефір перемішували з розчином 43мл метиламіну (~8M) у етанолі при кімнатній температурі протягом 24 годин. Кристали, що виділилися, відфільтровували і промили етанолом. У такий спосіб одержали 8.87г (87%) необхідного продукту (жовтого кольору), що плавиться при температурі 196-198°C.

Елементний аналіз: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (384.821)

Обчислено: С 59.30%, Н 4.45%, N 14.56%, Cl 9.21%

Знайдено: С 57.73%, Н 4.35%, N 14.06%, Cl 9.01%

ІК (KBr) 3383,1670,1515,1344,853.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, J=8.2Гц, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.2Гц, 1H), 6.99 (d, J=2.1Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.06 (bq, J=4.3Гц, 1H), 2.97 (d, J=4.9Гц, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (d, J=0.9Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.55, 156.30, 150.18, 148.15, 140.89, 138.49, 135.02, 133.91, 133.65, 131.12, 131.01, 130.02, 129.65, 128.18, 124.83, 121.57, 26.91, 20.40, 19.78.

#### Приклад 5

8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти циклопропіл амід

2.07г (4.6ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти феніловий ефір кип'ятили в 10мл циклопропіламіну протягом 10 годин. Кристали, що утворилися, відфільтровували, потім неочищений продукт перекристалізували з етанолу. У такий спосіб одержали 1.12г (59%) необхідного продукту, що плавиться при 221-223°C.

Елементний аналіз: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (410.867)

Обчислено: С 61.39%, Н 4.66%, N 13.64%, Cl 8.63%

Знайдено: С 61.27%, Н 4.65%, N 13.62%, Cl 8.54%

ІК (KBr) 3404,1675,1516,1344,849.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.80 (d, J=1.1Гц, 1H), 7.62 (dd, J<sub>1</sub>=2.2Гц, J<sub>2</sub>=8.4Гц, 1H), 7.59 (dd, J=1.7Гц, J<sub>2</sub>=8.5Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.5Гц, 1H), 7.14 (d, J=2.2Гц, 1H), 7.08 (bd, J=2.6Гц, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 0.65 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 166.53, 156.16, 150.00, 147.66, 140.47, 138.45, 135.46, 134.16, 132.97, 130.93, 130.39, 129.98, 129.37, 129.14, 124.49, 121.91, 23.20, 19.44 (2C), 6.47.

#### Приклад 6

3-ацетил-1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3H-2,2-бензодіазепін

0.78г (2.1ммоль) 3-ацетил-8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3H-2,3-бензодіазепіну розчинили в суміші 15мл метанолу і 15мл дихлорметану, потім додали при інтенсивному перемішуванні 0.5г вологого нікелевого каталізатора Ренея і 0.26мл (5.25ммоль) 98%-ого підразин гідрата. Суміш перемішували більше 1 години. Каталізатор відфільтровували, промили дихлорметаном, фільтрат упарили і залишок загустили, розтираючи його з 15мл води. Неочищений продукт перекристалізували з етанолу. У такий спосіб одержали 0.56г (79%) необхідної сполуки, що плавиться при 209-211°C.

Елементний аналіз: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>O (339.83)

Вчислено: С 67.16%, Н 5.34%, N 12.37%, Cl 10.43%

Знайдено: С 65.87%, Н 5.46%, N 12.21%, Cl 10.26%

ІК (KBr) 3388, 3344, 3236, 1646, 1388.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCCM6) δ 7.60 (dd, J=2.3Гц, J<sub>2</sub>=8.4Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.26 (d, J=2.2Гц, 1H), 7.13 (~s, 1H), 6.95 (dd, J<sub>1</sub>=1.8Гц, J<sub>2</sub>=8.2Гц, 1H), 6.61 (d, J=8.3Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.55 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 171.00, 168.15, 150.08, 146.10, 137.84, 135.80, 131.89, 130.42, 130.32, 129.57, 129.47, 123.35, 122.82, 120.55, 113.09, 21.79, 18.94, 17.56.

#### Приклад 7

1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3-пропіоніл-3H-2,3-бензодіазепін

1.01г (2.63ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-пропіоніл-3H-2,3-бензодіазепіну розчинили в суміші 20мл метанолу і 5мл дихлор-



метану, потім при інтенсивному перемішуванні додали 0,5г вологого нікелевого каталізатора Ренея і 0,33мл (6,57ммоль) 98%-ого гідрозин гідрату. Суміш перемішували більше 1 години, каталізатор відфільтровували, промили дихлорметаном, фільтрат упарили, залишок загустили перетиранням із 10мл води. Неочищений продукт перекристалізували з етанолу. У такий спосіб одержали 0,51г (55%) необхідного продукту, що плавиться при 218-221°C.

Елементний аналіз:  $C_{20}H_{20}Cl_3O$  (353.85)

Вчислено: С 67.89%, Н 5.70%, N 11.87%, Cl 10.02%

Знайдено: С 66.72%, Н 5.82%, N 11.55%, Cl 9.88%

IK (KBr) 3352,1639,1323.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.60 (dd, J=2.3Гц, J2=8.4Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.25 (d, J=2.2Гц, 1H), 6.95 (dd, J1=2.0Гц, J2=8.3Гц, 1H), 6.61 (d, JN8.3Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.56 (bs, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (d, J=0.7Гц, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.98 (t, J=7.5Гц, 3H)

$^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  171.26, 171.10, 150.11, 146.21, 137.86, 135.86, 131.85, 130.43, 130.32, 129.57, 129.47, 123.33, 122.85, 120.56, 113.07, 26.73, 18.97, 17.59, 8.77.

Приклад 8

1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3Н-2,3-бензодіазепін 3-карбонової кислоти метил амід

10.89г (28ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3Н-2,3-бензодіазепін 3-карбонова кислота метил аміда розчинили в суміші 190мл метанолу і 95мл дихлорметану, і потім при інтенсивному перемішуванні додали 0.5г вологого нікелевого каталізатора Ренея і 3.5мл (70ммоль) 98%-ого гідрозин гідрата. Суміш перемішували більше 1 години, каталізатор відфільтровували, промили дихлорметаном, фільтрат упарили і залишок загустили, розтираючи його з 100мл води. Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу. У такий спосіб одержали 7.73г (78%) необхідної сполуки, що плавиться при температурі 210-212°C.

Елементний аналіз:  $C_{19}H_{19}Cl_4O$  (354.838)

Вчислено: С 64.31%, Н 5.40%, N 15.79%, Cl 9.99%

Знайдено: С 63.99%, Н 5.33%, N 15.69%, Cl 9.97%

IK (KBr) 3465,3397,3378,1668,1507,1318.

$^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (dd, J=2.2Гц, J2=8.3Гц, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.3Гц, 1H), 7.07 (dd, J1=2.1Гц, J2=8.3Гц, 1H), 6.64 (d, J=8.2Гц, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.04 (bq, J=4.9Гц, 1H), 3.93 (bs, 2H), 2.94 (d, J=4.9Гц, 3H), 2.24 (d, J=1.0Гц, 3H), 2.18 (s, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.67, 156.64, 147.72, 147.35, 138.52, 136.28, 131.79, 130.45, 130.30, 130.09, 129.49, 129.42, 125.98, 121.72, 121.60, 114.07, 26.78, 19.42, 17.28.

Приклад 9

1-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-3Н-2,3-бензодіазепін-3-карбонової кислоти циклопропіл амід

1.38г (3.35ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-3Н-2,3-бензодіазепін-3-карбонова кислота циклопропіл аміду розчинили в суміші 28мл метанолу і 14мл дихлорметану, потім при інтенсивному перемішуванні додали 1.0г вологого нікелевого каталізатора Ренея і 0.42мл (8.37ммоль) 98%-ого гідрозин гідрату. Суміш перемішували більше 1 години, каталізатор відфільтровували, промили дихлорметаном, фільтрат упарили і залишок загустили, розтираючи його з 10мл води. Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу. У такий спосіб одержали 1.15г (90%) необхідної сполуки, що плавиться при 233-236°C.

Елементний аналіз:  $C_{21}H_{21}Cl_4O$  (380.876)

Вчислено: С 66.22%, Н 5.56%, N 14.71%, Cl 9.31%

Знайдено: С 66.16%, Н 5.60%, N 14.78%, Cl 9.27%

IK (KBr) 3394,3333,1669,1506.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (dd, J=2.0Гц, J2=8.3Гц, 1H), 7.37 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.04 (dd, J1=1.6Гц, J2=8.2Гц, 1H), 6.75 (bq, J=2.7Гц, 1H), 6.59 (d, J=8.3Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.47 (bs, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.60 (m, 4H).

$^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  168.73, 156.44, 149.69, 147.69, 138.49, 136.92, 132.08, 129.95, 129.78, 129.56, 129.14, 122.92, 121.47, 120.38, 112.96, 23.15, 19.07, 17.45, 6.42.