



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98418

(22) Заявено на 25.01.94

(24) Начало на действие

на патента от 25.01.94

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 30.04.95

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 15.02.95

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

Dr. Karl Thomae GmbH,
Biberach/Riss (DE)

(72) Изобретател(и):

Manfred Reiffen
Biberach
Joachim Heider
WarthausenNorbert Hael
Volkhard Austel
Wolfgang Eberlein
Biberach (DE)Walter Kobinger
Christian Lillie
Wien (AT)Klaus Noll
WarthausenHelmut Pieper
Gerd Krueger
Johannes Keck

Biberach (DE)

(74) Представител по индустриална

собственост: Румяна Стефанова Слабова,
1000 София, бул. "Васил Левски" 68,
вх.2, ап.31

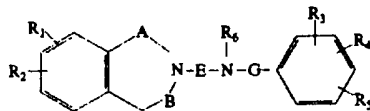
(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание патент EP № 0065229 издаден на 07.08.85

(54) НОВИ БЕНЗАЗЕПИНПРОИЗВОДНИ, МЕТОДИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до бензазепинпроизводни с формула



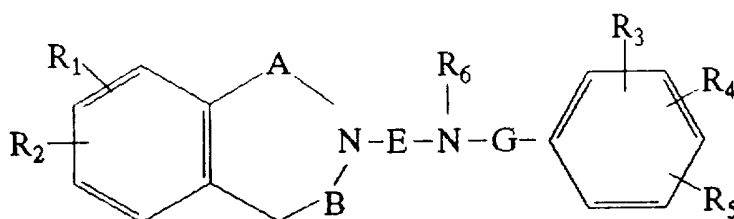
до методи за тяхното получаване и до лекарствени средства, които ги съдържат. Съединенията са с такива фармакологични свойства, които ги правят подходящи за лечение на синусови тахикардии с различен произход и за профилактика и терапия на исхемична болест на сърцето.

11 претенции

НОВИ БЕНЗАЗЕПИНПРОИЗВОДНИ, ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

В английския патент 1-546 844, който отговаря на DE-A-2 639 718, като структурно най-близко познато съединение е описан 1-[7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-5H-2-бензазепин-1-он-2-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)етил)амино]пропан, както и като най-ценно терапевтично съединение - 1-[6,7-диметокси-3,4-дихидро-2H-изохинолин-1-он-2-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]пропан и техните физиологично поносими соли, получени чрез присъединяване на киселини, които проявяват ценни фармакологични свойства и по-специално понижават кръвното налягане и пулса.

Беше открито, че новите производни на бензазепина с обща формула



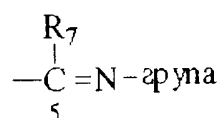
(I)

проявяват по-добри фармакологични свойства, а именно при по-продължително действие и по-малко странични влияния показват по-силно въздействие особено върху понижаването на пулса.

Предмет на настоящото изобретение са новите бензазепинпроизводни с горната обща формула I, техните соли с неорганични или органични киселини, методи за тяхното получаване и лекарствените средства, съдържащи тези съединения.

В горната обща формула I означават:

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ или



В която R_7 представлява алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, а B - метиленова или карбонилна група или

A- групата $-\text{CO}-\text{CO}-$, а B - метиленова група,

E- една заместена евентуално с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група, една заместена във 2 позиция с хидроксилна група n-пропиленова група или заместена с хидроксилна група в 2 или 3 позиция n-бутиленова група.

G - една заместена евентуално с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, метиленова или етиленова група.

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни - хидроксилни групи, алкилови, алкокси- или фенилалкоксигрупи, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, или един от радикалите R_1 или R_2 - също водороден атом или R_1 заедно с R_2 - една алкилендиоксигрупа с 1 или 2 въглеродни атоми.

R_3 и R_4 които могат да са еднакви или различни - водородни или халогенни атом, хидроксилни групи, алкилови или алкоксигрупи с 1 до 4 въглеродни атоми, трифлуорметилови или цианогрупи, или

еден от радикалите R_3 или R_4 - също и една нитрогрупа, или R_3 заедно с R_4 - една алкилендиоксигрупа с 1 или 2 въглеродни атоми.

R_5 - водороден атом, алкилова, хидроксилна, алкокси-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, алканоидамино-, алкоксикарбониламино- или бис(алкоксикарбонил)аминогрупа, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, или една заместена с трифлуорметилова група метиламино- или етиламиногрупа, и

R_6 - водороден атом, алкилова, фенилалкилова, алканоилова или алкоксикарбонилова група, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 5 въглеродни атоми или една алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми.

За значенията, споменати в началото при дефиницията на радикалите R_1 до R_6 , Е и G се има пред вид:

за R_1 - метилова, етилова, пропилова, изопропилова, хидроксилна, метокси-, етокси-, пропокси-, изопропокси-, бензилокси- 1-фенилетокси- или 3-фенилпропоксигрупа,

за R_2 - водороден атом, метилова, етилова, пропилова, изопропилова, хидроксилна, метокси-, етокси-, пропокси-, изопропокси-, бензилокси-, 1-фенилетокси-, 2-фенилетокси-, 2-фенилпропокси- или 3-фенилпропоксигрупа

за R_3 , съответно R_4 , които могат да бъдат еднакви или различни - водороден, флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, метилова, етилова, пропилова, изопропилова, n-бутилова, хидроксилна, метокси-, етокси-, пропокси-, изопропокси-, n-бутокси-, трифлуорметилова или цианогрупа или за един от радикалите R_3 или R_4 и нитрогрупа.

за R_5 - водороден атом, метилова, етилова, пропилова, изопропилова, бензилова, 1-фенилетилова, 2-фенилетилова, 3-фенилпропилова, алилова, бутен-2-илова, бутен-3-илова, пентенилова, ацетилова, пропионилова, метоксикарбонилова,



етоксикарбонилова, пропoxикарбонилова или
изопропoxикарбонилова група,

за R_n - водороден атом, метилова, етилова, пропилова,
изопропилова, бензилова, 1-фенилетилова, 2-фенилетилова, 3-
фенилпропилова, алилова, бутен-2-илова, бутен-3-илова,
пентенилова, формилова, ацетилова, пропионилова,
метоксикарбонилова, етоксикарбонилова, пропoxикарбонилова или
изопропoxикарбонилова група,

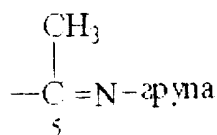
за R_1 заедно с R_2 и/или R_3 заедно с R_4 - съответно метилен-
диокси- или етилендиоксигрупа,

С за Е - етиленова, n-пропиленова, n-бутиленова, 1-метил-
етиленова, 2-етилетиленова, 1-пропилетиленова, 1-метил-n-
пропиленова, 2-метил-n-пропиленова, 1-етил-n-пропиленова, 3-етил-
n-пропиленова, 2-пропил-n-пропиленова, 2-метил-n-бутиленова, 2-
хидрокси-n-пропиленова, 2-хидрокси-n-бутиленова или 3-хидрокси-n-
бутиленова група или

за G - метиленова, етилиденова, пропилиденова, n-
бутилиденова, 2-метилпропилиденова, етиленова, 1-
метилетиленова, 2-етилетиленова, 1-пропилетиленова или 2-
метилетиленова група.

О Предпочитани съединения с горната обща формула I са тези, в
които означават:

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ или



и B - метиленова или карбонилова група или

A - $-\text{CO}-\text{CO}-$ група и B - метиленова група.



E - етиленова, n-пропиленова, n-бутиленова, 2-метил-n-пропиленова или 2-хидрокси-n-пропиленова група.

G - метиленова, етиленова или 1-метилетиленова група.

R₁ - метилова, хидроксила, бензилокси- или алкоксигрупа с 1 до 4 въглеродни атоми.

R₂ - водороден атом, метилова, хидроксила или метоксигрупа, или R₁ и R₂ - метилендиоксигрупа.

R₃ - водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом, трифлуорметилова, нитро-, алкилова или алкоксигрупа, която има 1 до 4 въглеродни атоми,

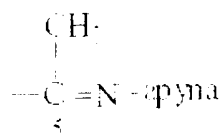
R₄ - водороден, хлорен или бромнен атом, метилова, метокси- или цианогрупа или R₃ и R₄ заедно - метилендиоксигрупа.

R₅ - водороден атом, хидроксила, метокси-, амино-, ацетиламино-, етоксикарбониламино-, бис(етоксикарбониламино-), диметиламино- или β,β,β-трифлуоретиламиногрупа и

R₆ - водороден атом, алкилова група с 3 до 6 въглеродни атоми, алкилова, бензилова, ацетилова или етоксикарбонилова група, и техните соли, особено физиологично поносимите соли, получени с органични или неорганични киселини.

Особено предпочитани съединения с горната обща формула I са тези, в които означават:

A - групата -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, или



и B - карбонилова група или

A - -CH=CH-, -NH-CO- или -CO-CO-група и B - метиленова група,

E - n-пропиленова група,

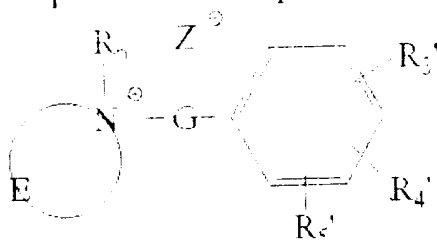
G - етиленова група,



като R_1 и R_2 са дефинирани както в началото.

R_3' до R_5' представляват по един хидроксилна група или нитрилна група, алкилна група, напр. триметилсилилова, ацетилна, бензилова или метилхидрофурилова група или имам значение R_3 и R_5 и

Z - нуклеофилна отцепваща се група като халогенен атом или сулфонатна група, напр. хлорен, бромнен или йоден атом, метансулфонатна, p-толуолсулфонатна или етоксисулфонатна група или с неговата, намираща се евентуално в реакционната смес, вътрешна четвъртична сол с обща формула



(IIIa)

в която E, G, Z, R_3' до R_5' и R_6 са дефинирани както в началото и евентуално следващо отделяне на използваната защитна група.

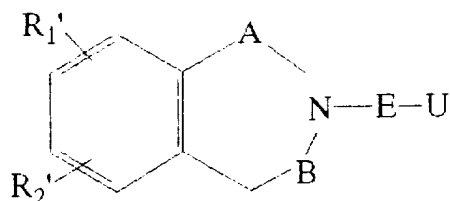
Реакцията се провежда евентуално в разтворител или смес от разтворители, напр. в ацетон, диметилформамид, ацетон/диметилформамид, диметилсулфоксид или хлорбензол и по целесъобразност в зависимост от реакционната способност на радикала Z при температури между 0 и 150 °C, предимно при температурата на кипене на използвания разтворител. Благоприятно е присъствието на средство, свързващо киселината, като напр. алкохолат, като натриев метилат, алкален хидроксид като натриев хидроксид, алкален карбонат, като калиев карбонат, алкален амид, като натриев амид, алкален хидрид като натриев хидрид или на третична органична основа като триетиламин или пиридин или на ускорител на реакцията като напр. калиев йодид.

Евентуалното следващо отцепване на използваната защитна група става предимно хидролитично във воден разтворител, напр.

Вода, изопропанол/вода, тетраhydroфуран/вода или диоксан/вода в присъствие на киселина като соева киселина или сярна киселина или в присъствие на алкална основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид при температури между 0 и 100 °C, предимно при температурата на кипене на реакционната смес. Оцетването на бензильовия радикал може да се извърши хидрогенолитично напр. с водород в присъствие на катализатор като платина/въглен. В разтворител като метанол, етанол, етилов естер на оцетната киселина или оцетна киселина евентуално при добавяне на киселина като соева киселина при температури между 0 и 50 °C, предимно обаче при стайна температура и налягане на водорода от 1 до 7 бара, предимно обаче от 3 до 5 бара.

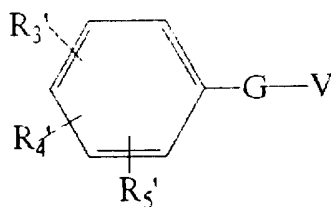
б) За получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 представлява водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част:

Едно съединение с обща формула



(IV)

Взаимодейства с едно съединение с обща формула



(V)

В които

A, B, E и G са дефинирани както в началото, R_1' до R_5' представляват по една хидроксилна група, защитена със защитен



радикал, напр. триметилсилилокси-, ацетокси-, бензилокси- или тетрахидрофуранилоксигрупа или имат значенията на R_1 и R_5 споменати в началото, единият от радикалите U или V представлява R_6' -NH-групата, като R_6' означава водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, другият от радикалите U или V представлява една нуклеофилна отцепваща се група като халогенен атом или една сулфонилоксигрупа, напр. хлорен, бромнен или йоден атом, метансулфонилокси-, р-толуолсулфонилокси- или етоксисулфонилоксигрупа или радикалът U представлява заедно с един β -позициониран водороден атом на радикала E кислород и V - една R_6' -NH-група, като R_6' е дефинирана както горе и евентуално следващо отцепване на използваната защитна група.

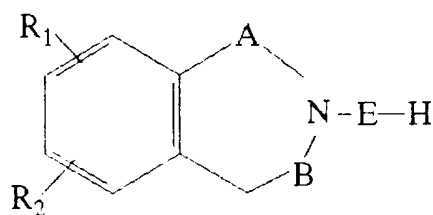
Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител или смес от разтворители като ацетон, диетилетер, метилформамид, диметилформамид, диметилсулфоксид, бензол, хлорбензол, тетрахидрофуран, бензол/тетрахидрофуран, диоксан или в излишък на вложените съединения с обща формула IV и/или V и евентуално в присъствие на средство, свързващо киселината, напр. алкохолат като калиев трет-бутилат, алкален хидроксид, като натриев или калиев хидроксид, алкален карбонат като калиев карбонат, алкален амид като натриев амид, алкален хидроксид като натриев хидрид, третична органична основа като триетиламин или пиридин, като последните могат да служат и за разтворители, или в присъствие на някакъв ускорител на реакцията, като калиев йодид, според реакционната способност на нуклеофилния заменен радикал е целесъобразно провеждането на реакцията да се извършва при температури между 50 и 120 °C, напр. при температурата на кипене на използвания разтворител. Реакцията може да се проведе и без разтворител. Особено за предпочитане е обаче взаимодействието

да се проведе в присъствието на третична органична основа или в излишък на вложения амин с общата формула V.

Евентуалното следващо отцепване на използваната защитна група става предимно хидролитично във воден разтворител, напр. вода, изопропанол/вода, тетрахидрофуран/вода или диоксан/вода в присъствие на киселина като солна киселина или сярна киселина или в присъствие на алкална основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид при температури между 0 и 100 °C, предимно при температурата на кипене на реакционната смес. Отцепването на бензиловия радикал може да се извърши хидрогенолитично напр. с водород в присъствие на катализатор като платина/въглен, в разтворител като метанол, етанол, етилов естер на оцетната киселина или оцетна киселина, евентуално при добавяне на киселина като солна киселина при температури между 0 и 50 °C, предимно обаче при стайна температура и налягане на водорода от 1 до 7 бара, предимно обаче от 3 до 5 бара.

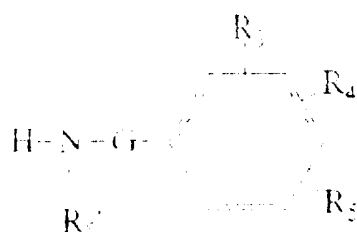
В) За получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 представлява водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част:

Едно съединение с обща формула



(VI)

В която A, B, E, R_1 и R_2 са дефинирани както в началото, като обаче в радикала E два водородни атома в една $-CH_2-$ или CH_3 -група на радикала са заместени с кислороден атом, взаимодейства в присъствието на редуктор с амин с обща формула



(VII)

В която G и R_3 до R_5 са дефинирани както в началото и R_6 представлява водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, една алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част.

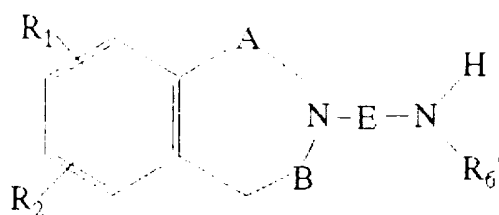
Реакцията се провежда целесъобразно в подходящ разтворител или смес от разтворители като метанол, етанол, етанол/етилов естер на оцетната киселина или диоксан при температури между 0 и 100 °C, предимно при температури между 20 и 80 °C.

Особено благоприятно е провеждането на редукионното аминиране в присъствие на комплексен метален хидрид като литиев или натриев цианоборхидрид предимно при pH 6-7 и при стайна температура, или за получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 представлява водороден атом - в присъствие на катализатор за хидриране, напр. с водород в присъствие на палاديум/въглен при налягане на водорода 5 бара. При това, в същото време евентуално наличните бензилни групи могат да бъдат отцепени хидрогенолитично и/или двойните връзки да бъдат хидрирани.

г) За получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 представлява водород, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част:

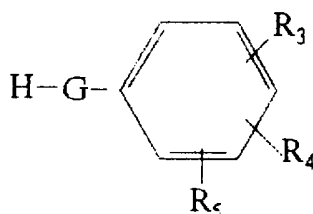
Едно съединение с обща формула





(VIII)

В която А, В, Е, R₁ и R₂ са дефинирани както в началото, и R₆ означава водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми. В алкиловата част, взаимодействия в присъствие на редуктор със съединение с обща формула



(IX)

В която R₃ до R₅ и G са дефинирани както в началото като обаче в радикала G два водородни атома в една -CH₂- или CH₃-група на радикала са заместени с кислороден атом.

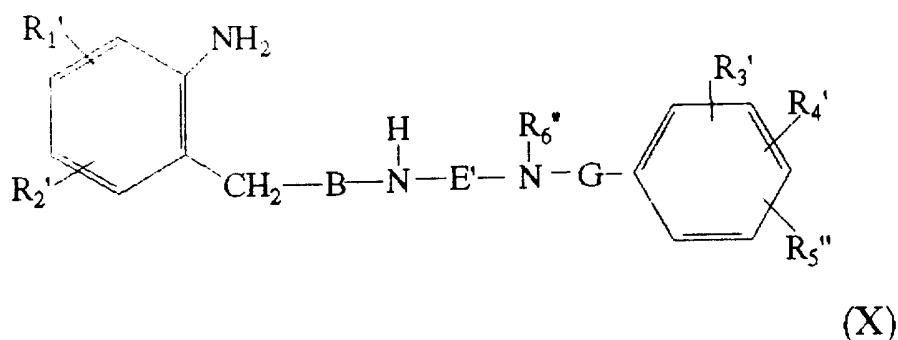
Реакцията се провежда целесъобразно в подходящ разтворител или смес от разтворители като метанол, етанол, етанол/етилов естер на оцетната киселина или диоксан при температури между 0 и 100 °C, предимно при температури между 20 и 80 °C.

Особено благоприятно е провеждането на редукционно аминиране в присъствие на комплексен метален хидрид като литиев или натриев цианоборхидрид предимно при рН 6-7 и при стайна температура, или за получаване на съединения с обща формула I, в която R₆ представлява водороден атом - в присъствие на палاديум/въглен при налягане на водорода 5 бара. При това, в същото време евентуално наличните бензилни групи могат да бъдат

отцепени хидрогенолитично и/или двойните връзки да бъдат хидрирани.

g) За получаване на съединения с обща формула I, в която А представлява -NH-CO-група, Е - евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група, а R₆ не е водород:

Едно съединение с обща формула



в която

В и G са дефинирани както в началото

E' - евентуално с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми заместена етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група, R₁' до R₄' представляват по една хидроксилна група, защитена със защитен радикал, напр. триметилсилилокси-, ацетокси-, бензилокси- или тетрахидропиранилоксигрупа, или имат значенията на R₁ и R₄, споменати в началото,

R₅'' представлява защитена със защитен радикал хидроксилна, амино- или алкиламиногрупа или с изключение на амино- или алкиламиногрупа, има значението на R₅ споменато в началото и

R₆'' има с изключение на водород значението на R₆, споменато в началото или представлява защитна група за аминогрупа, взаимодейства с производно на въглената киселина с обща формула



(XI)

В която W могат да бъдат еднакви или различни, означават винаги една нуклеофилна отцепваща се група като хлор, бром, евентуално с халогенен атом заместена алкоксигрупа с 1 до 3 въглеродни атоми или имидазолил-(2)-група, и евентуално следващо отцепване на използвания защитен радикал.

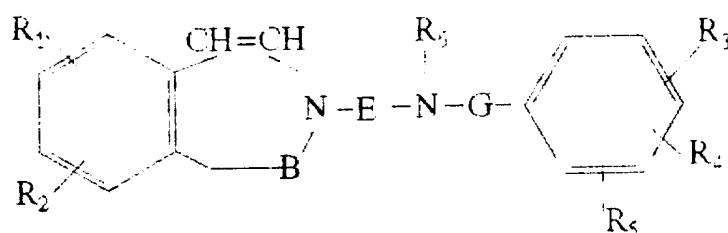
Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, тетрахлорметан, бензол, тетрахидрофуран, бензол/тетрахидрофуран, диоксан или ацетонитрил целесъобразно при температури между 0 и 150 °C, предимно обаче при температурата на кипене на използвания разтворител, напр. при температури между 40 и 100 °C и евентуално в присъствие на средство свързващо киселината като калиев карбонат, натриев хидроксид, калиев хидроксид, пиридин или триетиламин, като последните могат да служат едновременно и за разтворители. Реакцията може обаче да се проведе и без разтворител. Ако във вложеното съединение с обща формула XI, най-малко един от радикалите W означава алкоксигрупа с 1 до 3 въглеродни атоми, то реакцията се провежда предимно в излишък на вложения като разтворител естер.

Евентуалното следващо отцепване на използваната защитна група става предимно хидролитично във воден разтворител, напр. вода, изопропанол/вода, тетрахидрофуран/вода или диоксан/вода в присъствие на киселина като солна киселина или сярна киселина или в присъствие на алкална основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид при температури между 0 и 100 °C, предимно при температурата на кипене на реакционната смес. Отцепването на бензиловия радикал може да се извърши хидрогенолитично напр. с водород в присъствие на катализатор като платина/въглен, в разтворител като метанол, етанол, етилов естер на оцетната киселина или оцетна киселина, евентуално при добавяне на киселина като солна киселина при температури между 0 и 50 °C, предимно

обаче при стайна температура и налягане на водорода от 1 до 7 бара, предимно обаче от 3 до 5 бара.

е) За получаване на съединения с обща формула I, в която А представлява $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ група, R_1 и R_2 не са бензилоксилни групи, R_3 или R_4 не са нитрогрупа и R_6 не представлява бензилова група или алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми:

Хидриране на съединение с обща формула

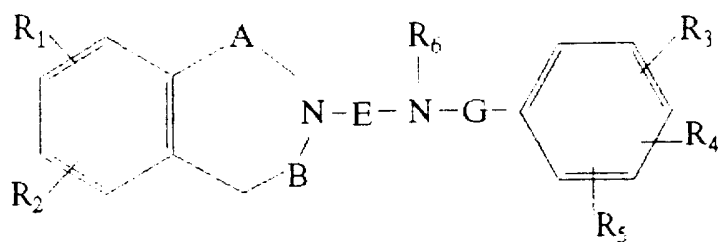


(XII)

В която R_1 до R_5 , В, Е и G са дефинирани както в началото, като R_3 или R_4 не означава нитрогрупа ако R_5 означава аминогрупа.

Хидрирането се извършва в разтворител или смес от разтворители като метанол, етанол, етилов естер на оцетната киселина или оцетна киселина с каталитично възбуден водород, напр. водород в присъствие на платина или паладий/въглен, при налягане на водорода от 1 до 7 бара, предимно обаче от 3 до 5 бара и при температури между 0 и 75 °C, предимно обаче при температури между 20 и 50 °C. Ако в съединение с обща формула XII R_6 означава бензилова група, то тя по време на хидрирането едновременно се замества с водороден атом или ако R_1 и/или R_2 означава бензилова група, то те се превръщат при хидрирането винаги в една хидроксилна група.

ж) Едно съединение с обща формула



(XIII)

В която

R_1 до R_6 , A, B, E и G са дефинирани както в началото, като обаче най-малко един от радикалите R_1 до R_4 представлява хидроксилна група, R_5 - хидроксилна група, amino- или алкиламиногрупа с 1 до 3 въглеродни атоми или R_6 трябва да представлява един водороден атом, реагира със съединение с обща формула



В която

R_6 представлява алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми или също алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, когато R_6 е водороден атом, или също с фенилова група заместена алкилова група, когато R_1 или R_2 е хидроксилна група и/или R_6 е водороден атом, и

X е нуклеофилна отцепваща се група като халогенен атом или сулфонилоксигрупа, напр. хлорен, бромнен или йоден атом, метансулфонилокси-, p-толуолсулфонилокси- или метокси-сулфонилоксигрупа, или ако най-малко един от радикалите R_1 до R_5 представлява хидроксилна група, X заедно с α -позиционираният водород на радикала R_6 представляват една гуазогрупа, или също, ако R_6 е водороден атом или R_5 е amino- или алкиламиногрупа, те представляват кислороден атом.

Реакцията се извършва целесъобразно в разтворител или смес от разтворители като диетилов етер, метанол, ацетон, тетраhydroфуран, диоксан, ацетонитрил, пиридин или диметилформамид, евентуално в присъствие на основа като калиев

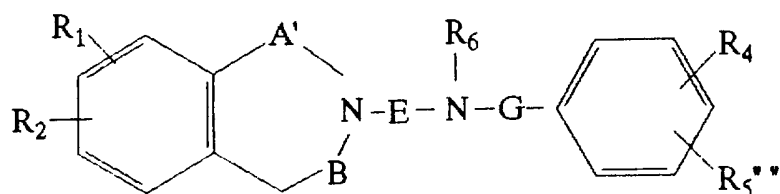
карбонат, калиев хидроксид, калиев трет-бутилат или натриев хидроксид при температури между 0 и 150 °C, предимно обаче при температури между 20 и 120 °C.

Ако X означава нуклеофилна отцепваща се група, то реакцията се провежда предимно с алкилиращо средство като метилйодид, диметилсулфат, етилйодид, диетилсулфат, пропилбромид, алилбромид, бензилхлорид, фенилетилбромид или изопропилов естер на p-толуолсулфоновата киселина в присъствие на средство, свързващо киселината при температури между 20 и 80 °C. Реакцията може обаче да се проведе и без разтворител.

С Ако X заедно с β -позиционираният водород на радикала R_6 означава диазогрупа, то за алкилирането на хидроксилна група, реакцията се провежда предимно с диазометан или диазоетан при температури между 0 и 30 °C, или ако означава кислороден атом, то за алкилирането на азотния атом реакцията се провежда в присъствието на редуктор при температури между 0 и 120 °C, напр. с мравчена киселина при температури между 80 и 110 °C или с натриев цианоборхидрид - при стайна температура и рН-стойност 6-7.

з) За получаване на съединения с обща формула I, в която A не е -CH=CH-група, R_3 е хлорен или бромнен атом и R_5 е amino- или алкиламиногрупа

Едно съединение с обща формула



(XV)

в която

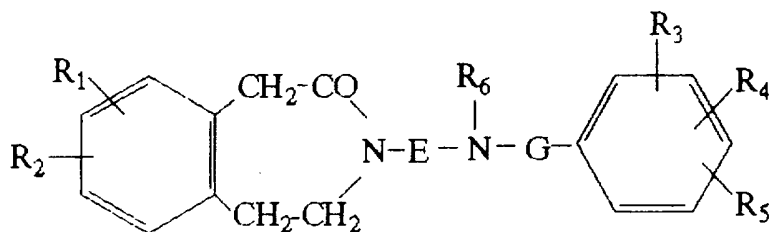
R_1, R_2, R_4, R_6, E , и G са определени както в началото, A' с изключение на $-CH=CH-$ групата, има значението на A , споменато в началото и

R_5'' " " представлява amino- или алкиламиногрупа с 1 до 3 въглеродни атоми във всяка алкилова част, сехалогенира.

Реакцията се извършва с халогениращо средство, напр. хлор, бром, трибромфенолбром или фенилйоддихлорид, предимно в разтворител или смес от разтворители, напр. в 50 до 100%-на оцетна киселина или в тетраhydroфуран в присъствие на третична органична основа, евентуално в присъствие на съединение на тежък метал като живак (II)-оксид и при температури между 0 и 50 °C. На един mol от съединението с обща формула XV, което се влага като основа или като сол, напр. моно-, ди- или триhydroхлорид се използват 1 или 2 mol или малък излишък халогениращо средство. Ако при взаимодействието се получи сол на халогеноводородна киселина, тя може да се изолира като такава или по желанието да се пречисти допълнително през основата.

и) За получаване на съединения с обща формула с обща формула I, в която A представлява $-CO-CO-$ група, E - евентуално с алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, заместена етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група и B - $-CH_2-$ групата:

Едно съединение с обща формула



(XVI)

се окислява, в която

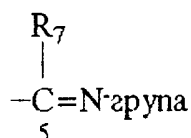
R_1 до R_6 , E и G са определени както в началото.

Окислението се провежда предимно с окисляващо средство като калиев перманганат, селенов диоксид или натриев бихромат в подходящ разтворител или смес от разтворители като вода, вода/диоксан, ледена оцетна киселина, вода/оцетна киселина или ацетанхидрид при температури между 0 и 100 °C, предимно при температури между 20 и 80 °C.

Ако се получи едно съединение, съгласно изобретението, с обща формула I, в която В представлява карбониловата група, то може посредством редукция да се превърне в съответното съединение с обща формула I, в което В представлява метиленова група и/или

ако се получи съединение с обща формула I, в която

А не е $-\text{CH}=\text{CH}-$ или



и R_6 представляват бенилова или 1-фенилетилова група, то съединението може да се превърне посредством каталитично хидриране в съответното съединение с обща формула I, в която R_6 представлява водороден атом и/или

ако се получи съединение с обща формула I, в която R_2 или R_4 представлява нитрогрупа, то може да се превърне посредством редукция в съответното съединение с обща формула I, в която R_5 представлява аминогрупа и/или

ако се получи съединение с обща формула I, в която R_6 е водород и/или R_5 е аминогрупа, то това съединение може да се превърне посредством ацилиране в съответното съединение с обща формула I, в която R_6 представлява алканойлова или алкоксикарбониллова група и/или R_5 представлява алканойламино-, алкоксикарбониламино- или бис(алкоксикарбонил)аминогрупа, като алкиловата част съдържа винаги 1 до 3 въглеродни атоми, и/или

ако се получи съединение с обща формула I, в която R_5

представлява аминогрупа. R_4 не е водороден атом. R_3 и R_4 не представляват цианогрупа. то може да се превърне през съответната диазониева сол в съответното съединение с обща формула I. В която R_5 е водороден атом, хидроксилна или алкоксигрупа или R_5 е водороден атом и R_3 - халогенен атом или означават цианогрупа.

Редукцията, която следва, се провежда предимно с метален хидрид като литиевоалуминиев хидрид или диборан в разтворител като диетилетер, тетрахидрофуран или диоксан при температури между 0 и 100 °C, предимно обаче при температури между 30 и 85 °C.

Редукция, която следва, съответно каталитичното хидриране се провежда в разтворител като метанол, етанол, етилов естер на оцетната киселина или оцетна киселина с водород в присъствие на катализатор като платина или паладий/въглен при налягане на водорода от 1 до 7 бара, предимно обаче от 3 до 5 бара и при температури между 0 75 °C, предимно обаче при температури между 20 и 50 °C. При това се редуцират едновременно и наличните нитро- и цианогрупи.

Ацилирането, което следва, се провежда напр. с ацетилхлорид, ацетанхидрид, анхидрид на пропионовата киселина или със съответния естер на хлормравчената киселина, напр. етилов естер на хлормравчената киселина, който същевременно може да служи като разтворител, евентуално в разтворител като вода/тетрахидрофуран, диетилетер, тетрахидрофуран или метиленхлорид, евентуално в присъствие на основа като триетиламин или пиридин, при което една третична органична основа може да служи едновременно и като разтворител, при температури между 0 и 100 °C, предимно при стайна температура. Превръщането може да се проведе и без разтворител.

Превръщането, което следва, на една диазониева сол, напр на флуороборат, на хидросулфат в сярна киселина, на хидрохлорид или

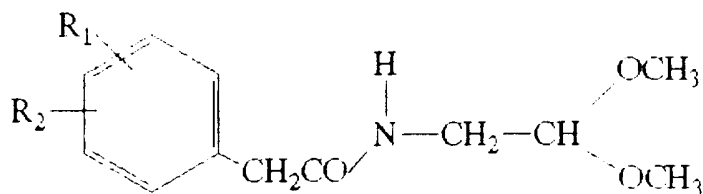


на хидройодид, при необходимост в присъствие на мед или на съответната медна(І) сол като меден(І) хлорид/солна киселина, меден(І) бромид/бромоводородна киселина или тринатриев меден(І) тетрацианид се провежда при рН 7 и леко повишена температура, напр. при температури между 15 и 100 °С; Взаимодействието с хипофосфориста киселина се провежда предимно при -5 до 0 °С. Необходимата за тази цел диазониева сол се получава целесъобразно в подходящ разтворител, напр. във вода/солна киселина, метанол/солна киселина, етанол/солна киселина или диоксан/солна киселина чрез диазотиране на съответното amino-съединение с нитрит, напр. натриев нитрит или с естер на азотистата киселина при ниски температури, напр. при температури между -10 и 5 °С.

Получените съединения с общата формула I се превръщат по-нататък в техните соли, особено в техните физиологично поносими соли с неорганични или органични киселини. Като киселини тук се имат пред вид напр. солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, оцетна киселина, млечна киселина, лимонена киселина, винена киселина, янтарна киселина, малеинова или фумарова киселина.

Съединенията с общите формули II до XVI, които се използват като изходни вещества, са отчасти известни в литературата, съответно се получават по известни методи.

Така напр. едно изходно съединение с общата формула IV или VIII се получава чрез взаимодействие на съответния бензазепин със съответното халогенно съединение и евентуално чрез допълнително взаимодействие със съответен амин. Необходимият за тази цел бензазепин с общата формула II се получава чрез циклизиране на съответното съединение, напр. чрез циклизиране на едно съединение с общата формула



(XVII)

или чрез затваряне на пръстена на съответното о-амино-съединение и евентуално последващо каталитично хидриране и/или редукция на карбонилова група, напр с натриев борхидрид/ледена оцетна киселина (вж. ЕР-А1 0 007 070) и/или окисление напр. със селенов диоксид.

Съединение с общата формула VI, което се използва като изходно вещество, се получава напр. чрез взаимодействие на съответния бензазепин със съответния халогенацетал и последваща хидролиза.

Съединение с обща формула X, което се използва като изходно вещество, се получава напр. чрез редукция на съответното нитросъединение.

Съединение с обща формула XII, XIII, XV или XVI, което се използва като изходно вещество, се получава предимно чрез взаимодействие на съответното халогенно съединение със съответния амин и евентуално следващо отцепване на защитните радикали, които се използват за защита на хидроксилната група.

Както бе споменато в началото, новите съединения с общата формула I и техните физиологично поносими соли с неорганични или органични киселини проявяват ценни фармакологични свойства, при ограничени странични действия, напр. при слабо антимукаринно влияние, те предизвикват продължително понижаване на пулса, както и понижаване на кислородната необходимост на сърцето.

Например биологичните свойства на съединенията

A = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

B = 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

C = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил]-3-[N-метил-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

D = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-1,3-бензодиазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан,

E = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

F = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-этил)-амино]-пропан,

G = 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

H = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

I = 1-[7,8-метилендиокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид,

J = 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-алил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид и

K = 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-метилендиоксифенил)-этил)-амино]-пропан-хидрохлорид

В сравнение с

L = 1-[7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-5H-2-бензазепин-1-он-2-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

се изследват както следва:

1. Влияние върху сърдечния ритъм при котки:

Влиянието на изследваното вещество върху сърдечния ритъм беше изследвано като на 7 котки от двата пола със средно тегло 2.5 - 3.5 kg беше дадена по една доза. При това котките бяха поставени под наркоза с Nembutal (30 mg/kg i.p.) и Chloralose-Urethan (40 mg/ml Chloralose + 200 mg/ml Urethan според необходимостта). Изследваното вещество, във воден разтвор се инжектира във вената sarphena, съответно в дуоденума.

Сърдечният ритъм се регистрира върху полиграф на Grass преди и след подаването на веществото, от електрокардиограмата (прекордиално отвеждане) с помощта на тахограф на Grass.

Следващата таблица съдържа намерените стойности:

вещество	доза mg/kg	спадане на сърд. ритъм	период на полу- разпадане (min)
A	1.0 i.v	-55 %	>120
B	1.0 i.v	-45 %	>120
C	1.0 i.v	-44 %	> 90
D	1.0 i.v	-41 %	80
E	1.0 i.v	-45 %	> 90
F	1.0 i.v	-51 %	>120
L	1.0 i.v	-8.2 %	13



2. Влияние върху сърдечния ритъм на предсърдието при морски свинчета:

Изолирани спонтанно пулсиращи предсърдия на морски свинчета от двата пола с тегло 300-400 g бяха изследвани в тироиден разтвор. Хранителният разтвор беше захранван с карбоген (95 % O_2 + 5 % CO_2) и поддържан постоянно при 30 °C. Контракциите се регистрират изометрично посредством тензометрична лента върху полиграф на Grass. Изследваните вещества се добавят в различни концентрации за по 60 min. към физиологичния разтвор.

От максималните ефекти са построени концентрационни криви и от тях определени концентрациите, които намаляват сърдечния ритъм с около 30% (= EC-60₃₀)

Следващата таблица съдържа намерените стойности:

Вещество	EC-60 ₃₀ [µg/ml]
A	0.030
C	0.097
D	0.058
E	0.066
F	0.014
G	0.014
H	0.0079
I	0.063
J	0.050
K	0.014

3. Остра токсичност:

Острата токсичност на изследваните вещества бе определена върху мишки (време за наблюдение 14 дни) след интравенозно или орално въвеждане:

Вещество	токсичност (LD ₅₀)
А	89 mg/kg i.v. 1350 mg/kg p.o.

На база на фармакологичните си свойства, получените съгласно изобретението съединения, са подходящи за лечение на синусови тахикардии с различен произход и за профилактика и терапия на исхемична болест на сърцето.

Дозата, необходима за постигане на съответното действие съдържа целесъобразно един до два пъти дневно 0.03 до 0.04 mg/kg тегло, предимно 0.07 до 0.25 mg/kg тегло. При това съединенията с обща формула I, получени съгласно изобретението, както и физиологично поносимите соли с неорганични или органични киселини, евентуално в комбинация с други активни вещества, заедно с един или няколко инертни, обичайни носители и/или разредители, напр. с царевично нишесте, млечна захар, тръстикова захар, микрокристалинна целулоза, магнезиев стеарат, поливинилпиролidon, лимонена киселина, винена киселина, вода, вода/етанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиетиленгликол, пропиленгликол, карбоксиметил-целулоза или вещества, съдържащи мазнини като твърда мазнина, или нейни подходящи смеси, се преработват в обичайни лекарствени препарати като таблетки, гражета, капсули, прахове, суспензии, капки, ампули, сокове или свещички.

Следващите примери трябва да обяснят по-подробно изобретението:

Получаване на изходните съединения

Пример А

7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он

а) хлорид на 3,4-диметоксифенилоцетната киселина

Към суспензия на 549.4 g 3,4-диметоксифенилоцетна киселина в 600 ml метиленхлорид се добавят на канки при разбъркване за 2 часа, 600 ml тионилхлорид. След приключване на газоотделянето (16 часа) се вари още един час под обратен хладник. След отстраняване на лесно летливите компоненти, остатъкът се дестилира под вакуум.

Добув: 486 g (80.8% от теор. стойност)

Температура на кипене: 134-136 °C/1.95 bar

б) N-(2,2-диметоксиетил)-3,4-диметоксифенилацетамид

При охлаждане с лед, разтвор от 485.2 g хлорид на 3,4-диметоксифенилоцетна киселина в 1.1 l метиленхлорид се добавя на канки при 15-20 °C към разтвор на 246.2 ml аминокеталдехид-диметилацетал и 315 ml триетиламин в 2,2 l метиленхлорид и се бърка още един час при 16-18 °C. След това се екстрахира многократно с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученото масло изкрystalизира бавно.

Добув: 608 g (95% от теор. стойност)

Точка на топене: 66-69 °C

в) 7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-он

Разтвор от 600.6 g N(2,2-диметоксиетил)-3,4-диметоксифенилацетамид в 3 l концентрирана солна киселина реагира с 3 l ледена оцетна киселина. След престой от 17 часа при стайна температура, сместа се излива върху лед. Утаените кристали се филтруват, измиват се до неутрална реакция с вода и се сушат.

Добув: 350 g (75.4% от теор. стойност)

Точка на топене: 234-237 °C

Пример В

7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он

Суспензия на 21.9 g (0.1 mol) 7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он и 1.5 g палатий/въглен (10%-ен) в 200 ml ледена

оцетна киселина се хидрира при 50 °C и налягане на водород от 5 bar. След филтруване на катализатора, разтворителят се изпарява под вакуум и остатъкът се разтваря с метиленхлорид. След екстракция с разтвор на натриев бикарбонат и измиване с вода, се суши над магнезиев сулфат, концентрира и се пречиства през силикагел с метиленхлорид и след това с увеличаващи се части метанол (до 10 %).

Добив: 12,6 g (57 % от теорет. стойност).

Точка на топене: 188 - 191 °C.

Пример C

7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрахидро-1H-3-бензазепин

Към суспензия на 1,3 g (6 mmol) 7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он и 1,1 g (3 mmol) натриев борхидрид в 20 ml диоксан се прибавя на канки разтвор на 1,8 g ледена оцетна киселина в 10 ml диоксан, вари се 3 часа под обратен хладник, изпарява се и се разлага с вода. Сместа се екстрахира 2 пъти с метиленхлорид, екстрактът се изпарява и остатъкът се разтваря в етер. След филтруване етерът се отстранява във вакуум.

Добив: 1,1 g (92,7 % от теорет. стойност).

Точка на топене: 86 - 89 °C.

Пример D

N-[3-[N'-метил-N'-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-ацетамид

33.3 g (0.07 mol) N-[3-[N'-метил-N'-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-нитро-4,5-диметоксифенил)-ацетамид,

разтворени в 500 ml метанол се хидрират при 25 °C и налягане на водорода 5 bar в продължение на 8 часа в присъствие на 10 %-ен палладий/въглен. След отстраняването на катализатора, разтворителят се дестилира под вакуум.

Добив: 31.5 g (100% от теор. стойност) вискозно масло.

Пример Е

6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он

2.0 g (0.007 mol) N-(2,2-диметоксиетил)-2,5-диметоксифенилацетамид се заливат с 3 ml полифосфорна киселина и се бъркат 60 min при 90 °C. След това се смесва с ледена вода, утаеният продукт се филтрува и се суши.

Добив: 0.98 g (64% от теор. стойност).

Точка на топене: 188-191 °C.

Пример F

7,8-диметил-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он

Получава се както пример Е от N-(2,2-диметоксиетил)-3,4-диметилфенилацетамид и полифосфорна киселина.

Добив: 40.1% от теор. стойност

Точка на топене: 220-224 °C.

Пример G

7,8-диметокси-5-метил-1,3-дихидро-3,4-бензодиазепин-2-он

19.5 g (0.082 mol) 2-ацетил-4,5-диметоксифенилоцетна киселина се суспендират в 200 ml етанол, смесват се с 8.2 ml 98%-ен хидразинхидрат и се варят 6 часа под обратен хладник.

Реакционната смес се изпарява във вакуум и се пречиства през силикагелова колона с метиленхлорид и 1% етанол като елуент.

Добив: 9.6 g (50 % от теор. стойност).

IR-спектър (метиленхлорид): 3300 cm^{-1} (NH)
2830 cm^{-1} (OCH_3)
1650 cm^{-1} (CO)

Пример Н

7,8-диметокси-1,3,4-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2,4-дион

а) 7,8-диметокси-2-амино-4-бром-1H-3-бензазепин-хидробромид

3.7 g (0,017 mol) 3,4-диметокси-о-фенилен-гуацетонитрил се суспендират в 10 ml оцетна киселина и смесват се при 20 °C с 12 ml 30 %-на бромоводородна киселина в ледена оцетна киселина. 3 часа се бърка при стайна температура и падналата утайка се филтрува на нутч-филтър, измива се с ледена оцетна киселина, след това с ацетон/етер и се изсушава.

Добив: 5.3 g (8% от теор. стойност)

Точка на топене: 210-211 °C (разл.)

б) 7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2,4-дион

5,3 g (0.014 mol) 7,8-диметокси-2-амино-4-бром-1H-3-бензазепинхидробромид се разтварят в 100 ml гореща вода, смесват се с 1.3 g безводен натриев ацетат и се загряват 1 час до 90 °C. Реакционната смес се охлажда, измива се със студена вода и се суши.

Добив: 2.9 g (88% от теор. стойност).

Точка на топене: 235 °C (разл.)

Пример I

N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламинхидрохлорид

Получава се както при пример В чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-(N-бензилметиламино)-пропан.

Добив: 87% от теор. стойност.

Точка на топене: 110 °С (разл.)

Пример J

1-хлор-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

а) 3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанол

Смес от 2.1 g (0.011 mol) N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин и 0.9 g (0.011 mol) етилов естер на акриловата киселина се оставя да престои една нощ при стайна температура. Полученият при това продукт на присъединяване се разтваря в 40 ml етер и се добавя на капки за 15 min, при разбъркване към суспензия от 0.3 g (0.008 mol) литиевоалуминиев хидрид в 20 ml етер. След 5 часова варене под обратен хладник се охлажда и след това се добавят на капки 30 ml наситен воден разтвор на натриев сулфат. Падналата утайка се филтрува през силикагел и филтратът се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява до сухо.

Добив: 3 g (89.7 % от теор. стойност)

IR-спектър (метиленхлорид): 3600, 3230 cm^{-1} (OH) $m/e = 253$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 253.35)

б) 1-хлор-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Към 4 g 3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанол се добавят 2.75 g хлорид на бензолсулфоновата киселина. След престой от 1/2 час се разтваря в метиленхлорид, измива се с

30%-ен разтвор на натриев хидроксид и вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира във вакуум. След пречистване през колона със силикагел (елuent: метиленхлорид/етанол) се получава безцветно масло.

Добив: 1 g (17% от теор. стойност)

$C_{14}H_{22}ClNO_2$ (271.8)

Изчислено: C 61.86 H 8.15 N 5.15

Намерено: C 62.00 H 8.00 N 4.63

Пример К

N-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-етил]-ацетидинбромид

3 g (0.011 mol) 3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанол се разтварят в 15 ml метиленхлорид и при 0-5 °C се добавя на капки разтвор на 2 ml фосфорен трибромид в 5 ml метиленхлорид. След загряване до стайна температура, се вари 2 часа под обратен хладник. Изпарява се до сухо, след това се разтваря в метиленхлорид и се мие с 2 n натриев хидроксид и вода. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява до сухо. След пречистване на суровия продукт през колона със силикагел (елuent: метиленхлорид/етанол = 100 : 5), остатъкът се загрява още 40 min при 60-70 °C.

Добив: 1.8 g (48% от теор. стойност).

Точка на топене: 175-180 °C.

Пример L

7,8-диметокси-2,3-дихидро-1H-3-бензазепин

Кипяща суспензия от 0.8 g литиевоалуминиев хидрид в 100 ml абсолютен диоксан се смесва с 2.2 g (0.01 mol) 7,8-диметокси-1,3-

дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он и след това се загрява 3 часа под обратен хладник. При охлаждане с ледена вода се смесва с 10 %-ен разтвор на амониев хлорид и образуваната утайка се филтрува на нутч-филтър. Филтратът се концентрира във вакуум до обем от около 20 ml, падалата бяла утайка се филтрува на нутч-филтър и се измива с малко диоксан.

Добив: 0.9 g (43.8 % от теор. стойност)

Точка на топене: 162-163 °C.

C

Получаване на крайните продукти

Пример 1

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

а) 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

131.5 g (0.6 mol) 7,8-диметокси-3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он се суспендират в 900 ml диметилсулфоксид и се смесват при бъркане с 80.8 g (0.72 mol) калиев трет-бутилат. След 10 min. полученият разтвор се добавя на капки, при охлаждане с ледена вода, към 77 ml (0.72 mol) 1-бром-3-хлорпропан в 300 ml диметилсулфоксид. След кратко време, мазната утайка започва да кристализира. Утайката се филтрува на нутч-филтър, разтваря се в ацетон, утаява се още веднъж с вода, филтрува се и се суши.

Добив: 155.5 g (87.3 % от теор. стойност).

Точка на топене: 101-103 °C.

б) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-хидрохлорид

5.9 g (0.02 mol) 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 11.7 g (0.06 mol) N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин се загряват 3 часа при 100 °C, охлажда се и се разтварят в естер на оцетната киселина/вода. Органичната фаза се отделя, измива се 3 пъти с 1%-на оцетна киселина и 2 пъти се екстрахира с 2 п солна киселина. Солнокиселият екстракт се обработва с амоняк и се екстрахира с метиленхлорид. Разтворителят на екстракта се отстранява във вакуум, остатъкът се разтваря в ацетон и с етерна солна киселина се утаява хидрохлоридът.

Добив: 6.9 g (70.3% от теор. стойност)

Точка на топене: 190-191 °C (разл.).

Пример 2

1-[7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрахидро-1H-3,5-бензодиазепин-2,4-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

4.6g (0.01 mol) N-[3-[N'-метил-N'-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-ацетамид и 3.6 g (0.022 mol) N, N'-карбонилдиимидазол се варят 33 часа в 100 ml ацетонитрил. Разтворителят се отделя във вакуум и остатъкът се пречиства през Alumina WoelmN, Akt. III, с метиленхлорид и 15 % ацетон като елуент. Фракциите се концентрират във вакуум, остатъкът се разтваря в ацетон и се утаява с етерна солна киселина (етер наситен с хлороводород).

Добив: 1.1 g (21.7% от теор. стойност).

Точка на топене: 125-130 °C.

Пример 3

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2-амино-3,5-дихлорфенил)-амино)]-пропан

Получен съгласно пример 16, чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-[2-(2-амино-3,5-дихлорфенил)-етил]-метиламин. Масло

UV-спектър (етанол) λ макс. 240 nm (0.34)

285 nm (0.14)

306 nm (0.10)

IR-спектър (дихлорметан): 2 810 cm^{-1} N-алкил

2 840 cm^{-1} O-CH₃

1 655 cm^{-1} C=O

1 520 и 1 620 cm^{-1} (C=C)

Пример 4

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихлорхлорид

5.8 g (0.0127 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2,3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан разтворени в 60 ml оцетна киселина, при стайна температура и налягане от 5 bar се хидрират в присъствие на 10 %-ен палاديум/въглен за 5 часа. Катализаторът се отфилтрува, филтратът се концентрира във вакуум и остатъкът се разтваря в метиленхлорид/полунаситен разтвор на калиев карбонат. Органичната фаза се обработва с активен въглен/белилна пръст, филтрува и се концентрира във вакуум. След това остатъкът се

разтвара в ацетон и дихидрохлоридът се утаява с етерична солна киселина.

Добив: 6.2 g (92% от теор. стойност).

Точка на топене: 137 °C (разл.).

При използване на еквимоларни количества етанолова солна киселина се получава хидрохлорид с т. т. 165-168 °C.

Пример 5

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

а) 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он с 1-бром-3-хлорпропан (добив: 50% от теор. стойност) или подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан (добив: 88 % от теор. стойност).

Точка на топене: 84-85 °C

б) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

Получава се подобно на пример 1б чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 75.2 % от теор. стойност.

Точка на топене: 135-137 °C (разл.).

Пример 6

1-[7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрахидро-1H-3-бензазепин-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

2.7 g (6 mmol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан се разтварят в 100 ml абсолютен етер и 100 ml абсолютен тетраhydroфуран, смесва се с 0.25 g литиевоалуминиев хидрид и се вари 3.5 часа под обратен хладник. След охлаждане и при охлаждане се добавя 10 %-ен разтвор на амониев хлорид, филтрува се на нутчфилтър и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства през колона със силикагел с метиленхлорид. Фракциите се концентрират, остатъкът се разтваря в ацетон и с метанолова солна киселина се утаява дихлоридът.

Добив: 1,5 g (48.5 % от теор. стойност).

Точка на топене: 270-271 °C(разл.)

Пример 7

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

Получен подобно на пример 16 чрез взаимодействие на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-хлорпропан с N-метил-2-(4-метоксифенил)-етиламин

Добив: 76.2 % от теор. стойност)

Точка на топене: 139-142 °C

Пример 8

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-этил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3,-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-этил)-амино]-пропан.

Добив: 73.3 % от теор. стойност.

Точка на топене: 175-177 °C.

Пример 9

1-[7,8-метилендиокси-1,3,-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропанхидрохлорид

а) 1-(7,8-метилендиокси-1,3-дихидро-2H-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-метилендиокси-1,3-дихидро-2H-бензазепин-2-он. (точка на топене: 195 °C (разл.) с 1-бром-3-хлорпропан.

Добив: 72.1 % от теор. стойност.

Точка на топене: 75-79 °C.

б) 1-[7,8-метилендиокси-1,3,-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-этил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получава се подобно на пример 1б чрез взаимодействие на 1-(7,8-метилендиокси-1,3-дихидро-2H-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-N-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламин.

Добив: 77.2 % от теор. стойност.

Точка на топене: 185-187 °C.



Пример 10

1-[7,8-метилендиокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-метилендиокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 77.3 % от теор. стойност)

Точка на топене: 210-212 °C.

Пример 11

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Към разтвор на 0.22 g (0.5 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан, 0.5 ml 37 %-ен разтвор на формалин, 2 ml ацетонитрил и 0.1 g натриев цианоборхидрид се добавят при стайна температура 0.05 ml ледена оцетна киселина. След два часа се добавят още 0.05 ml ледена оцетна киселина и се бърка 1/2 час. Преработката се извършва чрез изпаряване, разтваряне в метиленхлорид, измиване с 2n натриева основа и вода. Изсушената над натриев сулфат органична фаза се концентрира и се пречиства през силикагел.

Добив: 104 mg (45.5 % от теор. стойност), вискозно масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 1 645 cm^{-1} (CO).

1 510 cm^{-1} (аромат. C=C)

Точка на топене: 137 °C (разл.).

Пример 12

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихлорид

22 g (0.075 mol) N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропилметиламин се загряват с 7.2 g (0.036 mol) 2-(3,4-диметоксифенил)-етилхлорид в продължение на 20 часа при 140 °C. След разтваряне на реакционния продукт в метиленхлорид, разтворът се промива един път с 2n натриево основа и 2 пъти с вода, суши се над натриев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства хроматографски със силикагел (размер на частиците: 0.063-0.2 mm; елуент: метиленхлорид/метанол = 10 : 1). Така полученият продукт се разтваря в ацетон и с етерна солна киселина се утаява дихлоридът.

Добив: 8.0 g (45 % от теор. стойност).

Точка на топене: 135-136 °C (разл.).

Пример 13

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-ацетиламино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

3 g (0.0063 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан в 50 ml хлороформ и 0.7 g (0.007 mol) триетиламин се смесват на порции при температура на кипене с общо около 0.8 ml ацетилхлорид и се варят няколко часа. След охлаждане до стайна температура се промива с вода. Водната фаза се прави силно алкална с 2 n натриево основа и се екстрахира с

метиленхлорид. Отделената органична фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява. Така полученият суров продукт се пречиства хроматографски със силикагел (размер на частиците: 0.063-0.2 mm; елуент: метиленхлорид/метанол = 8 : 1).

Точка на топене: 144-146 °C.

Пример 14

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-етил)-амино]-пропан

Към разтвор на 1g (0.0025 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан в 20 ml 95 %-на оцетна киселина се прибавят на капки 0.8 g (0.005 mol) бром при бъркане и стайна температура. След 60 min разтворителят се отстранява с ротационен изпарител. Остатъкът се разпределя между 2л натриево основа и метиленхлорид. Фазата с метиленхлорид се измива 1 път с вода, суши се над натриев сулфат и след това се изпарява във вакуум. Полученият маслен остатък изкрystalизира при стайна температура и, за да се пречисти допълнително, се прекрystalизира от абсолютен етанол.

Точка на топене: 105-110 °C.

Пример 15

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

0.22 g (0.5mmol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-

пропан се загряват заедно с 0.2 ml 37 %-ен формалинов разтвор и 0.2 ml 100 %-на мравчена киселина в продължение на 20 min до 90-100 °C. Преработването продължава аналогично на пример 11. Вискозно масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 1645 cm^{-1} (CO)

1510 cm^{-1} (аром. C=C)

Точка на топене на дихидрохлорида: 137 °C (разл).

Пример 16

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Към разтвор на 3.29 g (10.0 mmol) N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламинхидрохлорид и 1.8 g (10.0 mmol) 2-(3,4-диметоксифенил)-ацеталдехид в 40 ml етанол се прибавят 1.26 g (20 mmol) натриев цианоборхидрид като чрез прибавяне на 2 n солна киселина рН се поддържа при 6-7. При тази стойност на рН се бърка още 48 часа при стайна температура. След изпаряване на разтвора във вакуум остатъкът се разтваря в разрежена солна киселина и се екстрахира 2 пъти с етер. След това водната фаза се алкализира, екстрахира се 3 пъти с метиленхлорид, органичната фаза се концентрира и се суши над силикагел. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 1645 cm^{-1} (CO)

1510 cm^{-1} (аром. C=C)

Точка на топене на дихидрохлорида: 137 °C (разл).

Пример 17

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Към разтвор на 2.77 g (10.0 mmol) 3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропионалдеhid и 1.95 g (10.0 mmol) N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин в 40 ml метанол се прибавят 1.26 g (20 mmol) натриев цианоборхидрид като чрез прибавяне на солна киселина рН се поддържа при 6-7. При тази стойност на рН се бърка още 50 часа при стайна температура. След изпаряване на разтвора във вакуум остатъкът се разтваря в разрежена солна киселина и се екстрахира 3 пъти с етер. След това водната фаза се алкализира, екстрахира се 3 пъти с метиленхлорид, органичната фаза се концентрира и се суши над силикагел. При това се получава слабо жълтеникаво вискозно масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 1645 cm^{-1} (CO)

1510 cm^{-1} (аром. C=C)

Точка на топене на дихидрохлорида: $137\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Пример 18

1-[8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

а) 1-(8-метокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 8-метокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он (точка на топене: $189-190\text{ }^{\circ}\text{C}$) с 1-бром-3-хлорпропан.

Добив: 23 % от теор. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1655 cm^{-1} (CO)

б) 1-(8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-(8-метокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан.

Добув: 67 % от теор. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1645 cm^{-1} (CO)

6, 1-[8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

C Получен подобно на пример 5б чрез взаимодействие на 1-(8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добув: 14 % от теор. стойност.

Точка на топене: 118-121 °C.

Пример 19

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3-хлорфенил)-етил)-амино]-пропан

● Получен подобно на пример 12 от N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламин и 2-(4-амино-3-хлорфенил)-етилбромид. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): $3380, 3480\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

1645 cm^{-1} (CO)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 238 nm (0.16)

280-290 nm (0.05).

Пример 20

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-етил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан



Получен подобно на пример 12 от N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-етиламин и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етилхлорид. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 3390, 3480 cm^{-1} (NH_2)
1650 cm^{-1} (CO)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 240 nm (0.13)
280-290 nm (0.05).

Пример 21

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 12 от N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламин и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етилхлорид.

Точка на топене: 94-104 °C.

Пример 22

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 12 от N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламин и 2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-етилхлорид.

Точка на топене: 108-112 °C.

Пример 23

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-етоксикарбониламино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 13 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан и етилов естер на хлормравчената киселина. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 3410 cm^{-1} (NH)
 1650 cm^{-1} (CO-N<)
 1735 cm^{-1} (CO-O-)
 1800 cm^{-1} (CO-O-)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 240 nm (рамо 0.08)
 280-290 nm (0.03).

Пример 24

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-бис-(етоксикарбонил)-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 13 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан и етилов естер на хлормравчената киселина. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 1650 cm^{-1} (CO-N<)
 1730 cm^{-1} (CO-O-)
 1760 cm^{-1} (CO-O-)
 1800 cm^{-1} (CO-O-)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 228 nm (рамо 0.15)
 282 nm (0.03).

Пример 25

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-етоксикарбониламино-3-циано-5-флуорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 13 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3-циан-5-флуорфенил)-етил)-амино]-пропан и етилов естер на хлормравчената киселина в присъствие на триетиламин.

IR-спектър (метиленхлорид): 3400 cm^{-1} (NH)
 2830 cm^{-1} (OCH_3)
 $1730, 1650, 1510\text{ cm}^{-1}$ (CO)

Пример 26

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-диметиламино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 11 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан, параформалдехид и натриев цианоборхидрид в метанол. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 1650 cm^{-1} (CO)
 UV-спектър (етанол): λ макс.: 227 nm (рамо 0.16)
 280 nm (0.12).

Пример 27

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-N-метил-етиламин. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): $3390, 3480\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)
 1655 cm^{-1} (CO)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 238 nm (рамо 0.25)
 280 nm (0.1).
 303 nm (0,12).

Пример 28

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 4 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан и водород в присъствие на палладий/въглен в ледена оцетна киселина.

Точка на топене: 94-104 °C.

Пример 29

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-етил-N-(2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3,5-дибромфенил)-N-метил-етиламин. Масло.

IR-спектър (метиленхлорид): 3380, 3480 cm^{-1} (NH_2)
 1645 cm^{-1} (CO)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 240 nm (рамо 0.13)
 280-290 nm (0.04)

Пример 30

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 5б от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-N-метил-етиламин.

Точка на топене: 94-104 °C.

Пример 31

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-изопропил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 5б от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-N-изопропил-етиламин.

Точка на топене на хидрохлорида: <90 °C (спичане след 70°C)

IR-спектър (метиленхлорид): 3390, 3480 cm^{-1} (NH_2)

1655 cm^{-1} (CO)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 238 nm (0.13)

280-290 nm (0.05).

Пример 32

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(1-метил-2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получен подобно на пример 5б от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-1-метил-N-метил-етиламин.

Точка на топене: 118-128°C.

Пример 33

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-1-метил-N-метил-етиламин.

Точка на топене: 236-241 °C.

Пример 34

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3-хлор-5-метилфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3-хлор-5-метилфенил)-N-метилетиламин.

Точка на топене: 60 °C (спичане, стапяне при 73° C)

IR-спектър (метиленхлорид): 3390, 3480 cm^{-1} (NH_2)

1650 cm^{-1} (CO)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 237 nm (0.14)

280-290 nm (0.05).

Пример 35

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,5-дихлор-4-хидроксифенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(3,5-дихлор-4-хидроксифенил)-N-метил-етиламин.

Точка на топене: 225 °C.



Пример 36

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3-хлор-5-флуор-4-β,β,β-трифлуоретиламинофенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(3-хлор-5-флуор-4-β,β,β-трифлуоретиламинофенил)-N-метил-етиламин.

$m/e = 545/547$ ($C_{26}H_{32}ClF_4N_3O_3$; 546,03)

Пример 37

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3-хлор-5-флуор-фенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3-хлор-5-флуор-фенил)-N-метилетиламин.

$m/e = 463/465$ ($C_{24}H_{31}ClFN_3O_3$; 463,99)

Пример 38

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3-хлор-5-трифлуорметилфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(4-амино-3-хлор-5-трифлуорметилфенил)-N-метилетиламин.

IR-спектър (метиленхлорид): 3410, 3510 cm^{-1} (NH_2)

1650 cm^{-1} (CO)

1610, 1520 cm^{-1} (C=C)

52

2800 cm^{-1} (N-alkyl)

2830 cm^{-1} (OCH_3)

UV-спектър (етанол): λ макс.: 241 nm (0.33)

285 nm (0.10).

310 nm (0.08).

Пример 39

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3-циан-5-флуор-фенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и N-метил-(2-(4-амино-3-циан-5-флуорфенил)-етил)-амин.

IR-спектър (метиленхлорид): 3400, 3490 cm^{-1} (NH_2)

2830 cm^{-1} (OCH_3)

2220 cm^{-1} (CN)

1650 cm^{-1} (CO)

Пример 40

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-бензил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(3,4-диметоксифенил)-N-бензил-етиламин.

Добив: 51 % от теорет. стойност

Точка на топене: 102 °C (разл.).

Пример 41

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-метилendioксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 2-(3,4-диметилendioкси-фенил)-N-метил-етиламин.

Добив: 48 % от теорет. стойност

Точка на топене: 160-162 °C .

Пример 42

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-(N-бензилметиламино)-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и N-метилбензилетиламин.

Добив: 92 % от теорет. стойност

Точка на топене: 208-209 °C .

Пример 43

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-4-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-бутанхидрохлорид

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-4-хлорбутан и N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 85 % от теорет. стойност

Точка на топене: 162-164 °C .

Пример 44

1-[8-пропокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-етанхидрохлорид

Получен подобно на пример 16 от 1-(8-пропокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлорбутан и N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 31 % от теорет. стойност

Точка на топене: 155-157 °C .

Пример 45

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-4-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-бутанхидрохлорид

Получен подобно на пример 16 от 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-4-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-бутан.

Точка на топене: 192-194 °C .

Пример 46

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-метилендиоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-метилендиоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 72 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 191-193 °C .

Пример 47

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-бензил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 81 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 152-154 °C .

Пример 48

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-алил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

3.1 g (0.007 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан се варят с 1.0 g (0.007 mol) калиев карбонат и 0.6 ml (0.007 mol) алилбромид, в продължение на 21 часа в 100 ml хлороформ под обратен хладник. След това органичната фаза се екстрахира с вода, суши се, концентрира се във вакуум и полученият остатък се пречиства през колона с алуминиев оксид (300 g неутр. Aktivitgt III) (елuent: метиленхлорид с 2% ацетон). След това се утаява хидрохлоридът.

Добив: 40 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 153-155 °C .

Пример 49

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-пропил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 48 от 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-бутан и 1-бромпропан.

Добив: 53 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 80 °C (разл.).

Пример 50

изомерна смес от 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2- и 4-нитрофенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и N-метил-(2-(4- и 2-нитро-фенил)-етиламин.

Добив: 70 % от теорет. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1655 cm^{-1} (CO)

1510 и 1345 cm^{-1} (NO_2)

NMR-спектър ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 8.10$ ppm, d($J=9\text{Hz}$), 2H (аромат.), (4-нитро-съединение)

$\delta = 7.83$ ppm, d($J=7\text{Hz}$), 2H (аромат.), (2-нитро-съединение)

Пример 51

изомерна смес от 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2-амино и 4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитична реакция на изомерна смес от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(2- и 4-нитрофенил)-етил)-амино]-пропан.



Добив: 34 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 100 °C (разл.).

IR-спектър (метиленхлорид): 1660 cm^{-1} (CO)

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{35} \times \text{HCl}$ (446.0)

Изчислено: C 64.34 H 7.65 N 9.38 Cl 7.91

Намерено: C 63.60 H 7.20 N 9.28 Cl 7.94

Пример 52

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2-ацетиламинофенил)-етил)-амино]-пропан и

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2-ацетиламинофенил)-етил)-амино]-пропан

1.8 g (0.004 mol) изомерна смес от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(2-аминофенил)-етил)-амино]-пропан и 4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан се разбърква 1 час при стайна температура в смес от 10 ml ледена оцетна киселина и 10 ml ацетанхидрид. След това се смесва с вода, неутрализира се с натриев карбонат и се екстрахира с метиленхлорид. След изсушаване, органичната фаза се концентрира във вакуум и остатъкът се хроматографира с алуминиев оксид (200 g неутрален, активност IV), (елuent: метиленхлорид + 1% метанол).

Добив на 2-ацетиламино-съединение: 0.24 g (14% от теор. см.)

Точка на топене: 62-66 °C.

Добив на 4-ацетиламино-съединение: 0.5 g (28% от теор. см.)

Точка на топене: 69-72 °C.

Пример 53

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-1,3-бензодиазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

а) N-[3-[N'-метил-N'-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-етиламин

4.5 g (0.01 mol) N-[3-[N'-метил-N'-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-ацетамид се разтварят в 100 ml тетрахидрофуран и се смесват под азотна атмосфера с 60 ml 1-моларен разтвор на диборан в тетрахидрофуран. Бистрият разтвор се оставя да престои 2 дни при стайна температура и след това се разлага с 20 ml наполовина концентрирана солна киселина при охлаждане. Тетрахидрофуранът се дестилира във вакуум и останалият солнокисел остатък се алкализирa при охлаждане с концентрирана натриева основа. Падналото масло се разтваря в метиленхлорид, органичният разтвор се отделя, суши и се концентрира във вакуум. Масленият остатък се пречиства през силикагел с метиленхлорид и 1 % метанол.

Добив: 2.9 g (53 % от теорет. стойност).

IR-спектр (метиленхлорид): 2830 cm^{-1} (OCH_3)

2800 cm^{-1} (N-алкил)

б) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-1,3-бензодиазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 2 чрез взаимодействие на N-[3-[N'-метил-N'-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-етиламин с N,N'-карбонилдиимидазол.

Добив: 0.9 g (61.6 % от теорет. стойност).

Точка на топене: 116-117 °C.

Пример 54

1-[7,8-диметокси-5-метил-1,3-дихидро-2H-3,4-бензодиазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихлорид

Получен подобно на пример 1б чрез взаимодействие на 1-[7,8-диметокси-5-метил-1,3-дихидро-2H-3,4-бензодиазепин-2-он-3-ил]-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин

Добив: 24.2 % от теор. стойност)

Точка на топене: 106 °C

Пример 55

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-хидрокси-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

а) 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2,3-епоксипропан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3,4-бензазепин-2-он с епихлорхидрин.

Добив: 94.5 % от теор. стойност)

IR-спектър (метиленхлорид): 2830 cm^{-1} (OCH_3)

1660 cm^{-1} (CO)

б) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-хидрокси-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

8.25 g (0.03 mol) 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2,3-епоксипропан се разтварят в 100 ml метанол, смесват се с 5.85 g (0.03 mol) N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин и се варят 3 часа под обратен хладник. Метанолът се дестилира във вакуум и остатъкът се пречиства през колона със силикагел с метиленхлорид + 1% етанол.

Добив: 7.8 g (55.2 % от теорет. стойност.).

IR-спектър (метиленхлорид): 3600 cm^{-1} (OH)

1650 cm^{-1} (CO)

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ (470.6)

Изчислено: C 66.36 H 7.28 N 5.95

Намерено: C 66.16 H 7.26 N 5.80

Пример 56

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

3.5 g селенов диоксид се добавят при 70 °C към смес от диоксан и 6 ml вода, разбъркват се 15 минути и после се смесват с 3 g силикагел и 14.8 g (0.03 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид. Сместа се вари 6 часа под обратен хладник, охлажда се и се филтрува. Филтратът се концентрира във вакуум и остатъкът се пречиства през колона със силикагел с елуент - метиленхлорид + 1% етанол. Фракциите се концентрират във вакуум, остатъкът се разтваря в ацетон и с етерна солна киселина се утаява хидрохлоридът.

Добив: 13.8 g (90.7 % от теорет. стойност.).

Точка на топене: 196-197 °C.

Пример 57

1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хидрокси-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-хидрокси-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан обаче в етанол при 50 bar и 70 °C с катализатор платинов оксид.

Добив: 37.5 % от теорет. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 3470 cm^{-1} (OH)

1635 cm^{-1} (CO)

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (472.6)

Изчислено: C 66.08 H 7.68 N 5.93

Намерено: C 66.22 H 7.57 N 5.85

Пример 58

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-нитрофенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-хлорпропан с N-метил-2-(4-нитрофенил)-етиламин.

Добив: 56.5 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 182 °C.

Пример 59

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3-нитро-4-ацетиламинофенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

0.3 g (1.18 mmol) N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламин и 0.34 g (1.3 mmol) 2-(3-нитро-4-ацетиламинофенил)-етилбромид се варят 1 час под обратен хладник в 5 ml хлорбензол и 0.1 ml пиридин. Реакционната смес се охлажда и утаеният пиридинхидробромид се филтрува на нутч-филтър. Филтратът се изпарява във вакуум и остатъкът се пречиства през алуминиев оксид (неутр., активност II) с елуент



метиленхлорид и 0.5% етанол. Така полученото масло се разтваря в ацетон и с етерна солна киселина се утаява дихидрохлоридът.

Добив: 230 mg (57.7 % от теорет. стойност.).

Точка на топене: 170 °C.

Пример 60

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-флуорфенил)-етил)-амино]-дихидрохлорид

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(4-флуорфенил)-етиламин.

Добив: 68.7 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 203 °C.

Пример 61

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-ацетил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

2 g (0.0045 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан се смесват с 15 ml ацетанхидрид и се разбъркват 1/2 час при стайна температура. Сместа се изсипва върху ледена вода, неутрализира се с натриев карбонат и след това се екстрахира с метиленхлорид. Органичният екстракт се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства през алуминиев оксид (неутр., активност II) с елуент - метиленхлорид.

Добив: 1.5 g (68.5 % от теорет. стойност.).

IR-спектър (метиленхлорид): 2830 cm^{-1} (OCH_3)

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (484.6)

Изчислено: C 66.92 H 7.49 N 5.78

Намерено: C 66.75 H 7.44 N 5.80

Пример 62

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-етоксикарбонил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

2.5 g (0.00565 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан и 2.45 g (0.024 mol) триетиламин се разтварят в 20 ml метиленхлорид. След добавяне на 2.6 g (0.024 mol) етилов естер на хлормравчената киселина се бърка 30 минути при стайна температура, разтворът се измива два пъти с вода, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства през алуминиев оксид (неутр., активност II) с елуент - метиленхлорид.

Добив: 1.5 g (51.6 % от теорет. стойност.).

IR-спектър (метиленхлорид): 1690, 1650 cm^{-1} (CO)

 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ (484.6)

Изчислено: C 65.30 H 7.44 N 5.44

Намерено: C 64.19 H 7.14 N 5.27

Пример 63

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2,6-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропандихлорхлорид

Получен подобно на пример 5б чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(2,6-дихлорфенил)-етиламин.

Добив: 70.5 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 147 °С.

Пример 64

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропандихлорхлорид

Получен подобно на пример 5б чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-дихлорфенил)-етиламин.

Добив: 57.6 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 161 °С.

Пример 65

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-етан

а) 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлоретан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он с 1-хлор-2-брометан.

Добив: 20 % от теор. стойност)

Точка на топене: 114 °С.

б) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-етан

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-хлоретан и N-метил-2(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 72 % от теорет. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 2830 cm^{-1} (OCH_3)
 2790 cm^{-1} (N-алкил)
 1655 cm^{-1} (CO)

NMR-спектър (CDCl_3): $\delta = 2.3\text{ ppm}$, s, 3H(NCH_3); 3.85 ppm , s, 12H (OCH_3); 6.15 ppm , d($J=8\text{Hz}$), 1H (олефин); 6.35 , d($J=8\text{Hz}$), 1H (олефин)

Пример 66

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-етанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-етан.

Добив: 59 % от теорет. стойност.

Точка на топене: $188-189\text{ }^\circ\text{C}$.

Пример 67

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

а) 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил)-3-хлорпропан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-диметоксипи-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2,4-дион (т. т.: 235 °С (разл.)) с 1-бром-3-хлорпропан.

Добив: 26 % от теор. стойност)

IR-спектр (KBr): 1660 cm^{-1} (CO)

б) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 5б от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2,4-дион-3-ил)-3-хлорпропан и N-метил-2(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 35 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 163-164 °С.

Пример 68

1-[7-бензилокси-8-хидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

а) 1-(7,8-дихидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

8.9 g (0.03 mol) 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан се разтварят в 100 ml метиленхлорид и се смесват при -6 °С с 2.1 ml бортрибромид. Остава се реакционната температура да се повиши бавно до 20 °С и след това се бърка 10 часа. Смолообразната утайка се превръща в кристална форма чрез добавяне на 100 ml вода и 1-часово разбъркване. Утайката се филтрува на нутч-филтър и се измива с вода и метиленхлорид. За пречистване, кристалното вещество се разбърква с ацетон и се отнучва.



Добив: 7.3 g (90.2% от теор. стойност).

Точка на топене: 177-178 °C.

б) 1-(7-хидрокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 1-(7-бензилокси-8-хидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

19 g (0.07 mol) 1-(7,8-дихидро-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и 10.6 g калиев карбонат в 250 ml диметилсулфоксид се смесват с 19.5 g (0.154 mol) бензилхлорид. Сместа се бърка 2 дни при стайна температура, изсипва се върху ледена вода и се екстрахира многократно с естер на оцетната киселина. Органичните екстракти се измиват 3 пъти с вода, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират във вакуум. Разделянето на изомерите се извършва със силикагел и с елуент метиленхлорид и 3% ацетон.

Добив на 7-хидрокси-съединение: 6 g (23.8% от теор. стойност.).

Точка на топене: 163-165 °C.

Добив на 8-хидрокси-съединение: 4.5 g (17.9% от теор. стойност.). Точка на топене: 185-186 °C.

в) 1-[7-бензилокси-8-хидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 5б чрез взаимодействие на 1-(7-бензилокси-8-хидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 75.4% от теор. стойност.

Точка на топене: 128-129 °C.

Пример 69

1-[7-хидрокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-(7-хидрокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добув: 47.2% от теор. стойност.

Точка на топене: 157-158 °C.

Пример 70

1-[7,8-дихидро-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

0.52 g (0.001 mol) 1-[7-хидрокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан се хидрират 5 часа при 20 °C и 5 bar в 100 ml метанол и 0.2 g палاديй/Въглен. Катализаторът се филтрува на нутч-филтър, филтратът се концентрира във вакуум и остатъкът се пречиства със силикагел и елуент - метиленхлорид + 1% етанол.

Добув: 0.2 g (43.9 % от теорет. стойност.).

IR-спектър (метиленхлорид): 3520 cm^{-1} (OH)

1640 cm^{-1} (CO)

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \times 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (455.5)

Изчислено: C 63.28 H 7.74 N 6.15

Намерено: C 63.44 H 7.77 N 6.13

Пример 71

1-[7-бензилокси-8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихлорид

0.52 g (0.001 mol) 1-[7-бензилокси-8-хидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан се разтварят в 30 ml диметилформамид и се смесват с 50 mg 50%-на дисперсията натриев хидроксид (в масло). Сместа се загрява 30 минути при 60 °C, смесва се с 0.1 ml диметилсулфат и се загрява още 2 часа при 60 °C. Диметилформамидът се дестилира във вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид, органичната фаза се измива с вода и се концентрира във вакуум. Смолният остатък се пречиства с алуминиев хидроксид (неутр., активност II) с елуент - метиленхлорид. Полученото масло се разтваря в ацетон и чрез смесване с етерна солна киселина се утаява дихлоридът.

Добив: 250 mg (41% от теор. стойност).

Точка на топене: 117-120 °C.

Пример 72

1-[7-метокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 71 чрез взаимодействие на 1-[7-хидрокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан с диметилсулфат.

Добив: 70% от теор. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1655 cm^{-1} (CO)

NMR-спектър ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 2.3$ ppm, 3H(NCH_3); 5.1 ppm, s, 2H (бензил); 6.5-6.8 ppm, m, 5H (аромат.); 7.4 ppm, s, 5H (аромат.).

Пример 73

1-[7-хидрокси-8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 70 от 1-[7-бензилокси-8-метокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид чрез каталитично дебензилиране.

Добив: 45,2% от теор. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 3530 cm^{-1} (OH)
 2830 cm^{-1} (OCH_3)
 1655 cm^{-1} (CO)

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \times \text{HCl}$ (479.0)

Изчислено: C 62.69 H 7.36 N 5.85

Намерено: C 63.15 H 7.57 N 5.64

Пример 74

1-[7-метокси-8-хидрокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 70 от 1-[7-метокси-8-бензилокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан чрез каталитично дебензилиране.

Добув: 29,4% от теор. стойност.

IR-спектър (метилхлорид): 1640 cm^{-1} (CO)

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (442.56)

Изчислено: C 67.85 H 7.74 N 6.33

Намерено: C 67.50 H 7.97 N 6.18

Пример 75

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметилфенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(3,4-диметилфенил)-етиламин.

Добув: 54.3 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 170-172 °C.

Пример 76

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-трет-бутилфенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(4-трет-бутилфенил)-етиламин.

Добув: 49.4 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 146-149 °C.

Пример 77

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-п-бутоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(4-бутоксифенил)-етиламин.

Добив: 55.3 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 67-69 °C.

Пример 78

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2,4,6-триметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 56 чрез взаимодействие на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан с N-метил-2-(2,4,6-триметоксифенил)-етиламин.

Добив: 57.8 % от теорет. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1650 cm^{-1} (CO)

1520 cm^{-1} (аром. C=C)

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \times \text{HCl}$ (523.2)

Изчислено: C 62.00 H 7.51 N 5.35 Cl 6.77

Намерено: C 61.75 H 7.52 N 5.18 Cl 7.34

Пример 79

1-[7,8-диметил-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

а) 1-(7,8-диметил-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан

Получено подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-диметил-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он (точка на топене: 220-224 °С) с 1-бром-3-хлорпропан.

Добив: 99 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 62-64 °С.

б) 1-[7,8-диметил-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 1б от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и N-метил-2(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 70.9 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 105-107 °С.

Пример 80

[7,8-диметил-1,3,4,5-тетрахидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 83.8 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 154-157 °С.

Пример 81

1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2Н-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-метил-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

а) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-метил-3-хлорпропан

Получен подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он с 1-бром-2-метил-3-хлорпропан.

Добив: 97.5 % от теор. стойност.

Точка на топене: 45-47 °C.

б) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-метил-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 1б от 1-(7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-2-метил-3-хлорпропан и N-метил-2(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 36 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 30-32 °C.

Пример 82

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-2-метил-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 73.7 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 99-101 °C.

Пример 83

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

2.45 g (0.005 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид се поставят в 50 ml ледена оцетна киселина и се смесват с 3 g натриев бикарбонат и 2 H₂O. Сместа се бърка 2 часа при стайна температура, излива се върху ледена вода, неутрализира се с калиев карбонат и се разклаща многократно с метиленхлорид. Органичните екстракти се сушат над магнезиев сулфат и се концентрират във вакуум. Остатъкът се пречиства през колона със силикагел и елуент - метиленхлорид + 1% етанол. Така полученият продукт се разтваря в ацетон и с етерна солна киселина се утаява хидрохлоридът.

Добив: 1.3 g (51.3 % от теорет. стойност.).

Точка на топене: 197-198 °C .

Пример 84

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

1.98 g (44.0 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид се суспендират в 50 ml ацетанхидрид, смесват се с 2.5 g калиев перманганат и се бъркат 20 минути при 20 °C. Реакционната смес се излива върху ледена вода и се прави амонячна с конц. амоняк. Утайката от манганов диоксид се филтрува на нутч-филтър и филтратът се екстрахира многократно с метиленхлорид. Екстрактът се суши над магнезиев сулфат, концентрира се във вакуум и се пречиства чрез колона със силикагел и метиленхлорид + 1 % етанол като елуент. Така

полученият продукт се разтваря в ацетон и хидрохлоридът се утаява с етерна солна киселина.

Добив: 0,7 g (34,5 % от теорет. стойност).

Точка на топене: 196-197 °C.

Пример 85

1-[6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

а) 1-(6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлор-пропан

Получено подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он (точка на топене: 188-191 °C) с 1-бром-3-хлорпропан.

Добив: 27 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 97-99 °C.

в) 1-[6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

Получено подобно на пример 1в чрез взаимодействие на 1-(6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлор-пропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 90% от теор. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1658 cm^{-1} (CO)

NMR-спектър ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 2.2$ ppm; 3,7-3,8 ppm, 4s, 12H (OCH_3); 6,25 ppm, d($J=9$ Hz), 1H (олефин).

Пример 86

1-[6,9-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на 1-[6,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 85 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 73-76 °C.

Пример 87

1-[8,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

а) 1-(8,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлор-пропан

Получено подобно на пример 1а чрез взаимодействие на 8,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он (точка на топене: 165-168 °C) с 1-бром-3-хлорпропан.

Добив: 45 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 67-71 °C.

в) 1-[8,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получено подобно на пример 1в чрез взаимодействие на 1-(8,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлор-пропан с N-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-етиламин.

Добив: 64% от теор. стойност.

Точка на топене: 64-68 °C.

Пример 88

1-[8,9-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на

1-[8,9-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан.

Добив: 75 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 13-133 °C.

Пример 89

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4,5-триметоксифенил)-етил)-амино]-пропан-дихлорхлорид

Получен подобно на пример 5б от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и N-метил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-етиламин.

Добив: 44 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 131 °C (разл.).

Пример 90

Изомерна смес на 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2- и 4-нитрофенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 16 от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-хлорпропан и N-метил-2-(2- и 4-нитрофенил)-етиламин.

Добив: 72 % от теорет. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1650 cm^{-1} (CO).

Пример 91

Изомерна смес на 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2- и 4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 4 чрез каталитично хидриране на изомерна смес на 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(2- и 4-нитрофенил)-етиламино)]-пропан

Добив: 81 % от теорет. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1645 cm^{-1} (CO).

Пример 92

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(2-ацетиламинофенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид и

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-ацетиламинофенил)-етил)-амино]-пропан-хидрохлорид

Получени подобно на пример 52 чрез взаимодействие на изомерна смес от 1-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-3-[N-метил-N-(2-(2- и 4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан с ледена оцетна киселина и ацетанхидрид.

Добив на 2-ацетиламиноното съединение: 26% от теор. стойност. Точка на топене: 102-105 °C.

Добив на 4-ацетиламиноното съединение: 49% от теор. стойност. Точка на топене: 89-93 °C.

Пример 93

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан

4,85 g (0,0107 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-ацетиламинофенил)-етил)-

амино]-пропан се бъркат 34 часа при 40 °C с 80 ml метанолова солна киселина. След концентриране на разтвора остатъкът се разтваря в метиленхлорид, екстрахира се с разтвор на натриев бикарбонат и се промива с вода. Органичната фаза се суши, концентрира се във вакуум и след това полученото масло се суши във вакуум при 50 °C.

Добив: 88% от теор. стойност.

IR-спектър (метиленхлорид): 1645 cm^{-1} (CO)

NMR-спектър ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 2.25$ ppm; 3,8 ppm, s, 12H (OCH_3); 6,9 ppm, d($J=7$ Hz), 2H (аромат.).

Пример 94

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-хлорфенил)-етил)-амино]-пропандихлорид

1,01 g (0,00245 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан се разтварят в 5 ml полунаситена солна киселина и се гуазотират с 0,17 g (0,00245 mol) натриев нитрит. След това се бърка при 55 °C, докато спре да се отделя азот. Разтворът се прави слабо алкален, екстрахира се с метиленхлорид, суши се и се концентрира във вакуум. Полученото масло се пречиства хроматографски през алуминиев оксид (200 g, неутрален, активност II) (елuent: метиленхлорид + 2% етанол) и се утаява от ацетон с етерна солна киселина.

Добив: 21 % от теорет. стойност.

Точка на топене: 148-151 °C.

Пример 95

1-[7,8-диметокси-2,3-дихидро-1H-3-бензазепин-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан

2.3 g (0.005 mol) 1-[7,8-диметокси-1,3-дихидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан се разтварят в 150 ml абсолютен етер, смесват се с литиевоалуминиев хидрид и се бъркат 2 часа при стайна температура. При охлаждане със ледена вода се смесва с 10 %-ен разтвор на амониев хлорид, утайката се филтрува на нутч-филтър и във вакуум разтворителят се отстранява. Масленият остатък се пречиства с алуминиев оксид (неутрален, активност II) с елуент метиленхлорид.

Добив: 1.6 g (72.7 % от теорет. стойност).

IR-спектър (метиленхлорид): 2830 cm^{-1} (OCH_3).

2790 cm^{-1} (N-алкил)

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (440.6)

Изчислено: C 70.88 H 8.24 N 6.36

Намерено: C 70.50 H 8.80 N 6.22

Пример 96

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-хидроксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

1.1 g (2.67 mmol) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан се разтварят в 10 ml полунаситена сярна киселина и при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ се диазотират с 0.18 g (2.67 mmol) натриев нитрит. След това разтворът се загрява на парна баня 20 минути, разрежда се с вода, алкализира се слабо с натриева основа, екстрахира се с метиленхлорид и се суши. След концентриране във вакуум, полученото масло се пречиства със 100 g алуминиев оксид (неутр., активност II) с елуент - метиленхлорид + 2% етанол. Хидрохлоридът се утаява от ацетон/етерна солна киселина.

Добув: 0.17 g (15 % от теорет. стойност).

Точка на топене: 109-112 °C.

Пример 97

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-диметиламинофенил)-етил)-амино]-пропан-ди-хидрохлорид

Получен подобно на пример 11 чрез взаимодействие на 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-аминофенил)-етил)-амино]-пропан с 37 %-ен формалинов разтвор и натриев цианоборхидрид.

Добув: 40 % от теор. стойност.

Точка на топене: 193-196 °C.

Пример 98

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-1,3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

а) N-[3-[N'-метил-N'-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-етиламинхидрохлорид

Получен подобно на пример 53а от N-[3-[N'-метил-N'-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметокси-фенил)-ацетамид и литиевоалуминиевхидрид.

Точка на топене: 182-188 °C.

б) 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-1,3-бензодиазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 53б от N-[3-[N'-метил-N'-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропил]-2-(2-амино-4,5-диметокси-фенил)-етиламинхидрохлорид и N,N'-карбонилдиимидазол.

Точка на топене: 163-166 °C.

Пример 99



1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 5б от 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан и селенов диоксид.

Точка на топене: 118-130 °C.

m/e = 493/495 (C₂₄H₂₉Cl₂N₃O₄ : 494.43)

Пример 100



1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропандихидрохлорид

1.1 g (5.0 mmol) 7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он се суспендират в 20 ml диметилсулфоксид и при разбъркване се смесват с 0.6 g (5.3 mmol) калиев трет-бутилат. След 10 минути разтворът се смесва с 2.0 g (7.4 mmol) 1-хлор-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан. След това се бърка още 1 час при 50 °C, изсипва се във вода, екстрахира се с етилов естер на оцетната киселина и органичната фаза се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства със силикагел с

Точка на топене: 136-137 °C.

Пример 101

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Получен подобно на пример 100 от 7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он и N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-ацетидинбромид.

Точка на топене: 137 °C.

Пример 102

1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3-амино-4-хлорфенил)-етил)-амино]-пропан

Получен подобно на пример 12 чрез взаимодействие на N-[3-(7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил)-пропил]-метиламин и 2-(3-амино-4-хлорфенил)-етилхлорид. Масло.

UV-спектър (етанол): λ макс. 238 nm (0.26)

285 nm (0.13)

304 nm (0.06)

IR-спектър (дихлорметан): 3390 и 3480 cm^{-1} (NH_2)

1650 cm^{-1} (CO)

2830 cm^{-1} (OCH_3)

2795 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-N}<$)

1520 и 11620 cm^{-1} (C=C)

Пример I

Таблетки от 10 mg 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

Състав:

1 таблетка съдържа:

активно вещество	10.0 mg
царевично нишесте	57.0 mg
млечна захар	48.0 mg
поливинилпиролон	4.0 mg
магнезиев стеарат	1.0 mg
	120.0 mg

Метод на получаване

Активното вещество, царевичното нишесте и поливинилпиролонът се смесват и се навлажняват с вода. Влажната смес се прекарва през сито с размер на отворите 1.5 mm и се изсушава при около 45 °C. Сухият гранулат се прекарва през сито с големина на отворите 1.0 mm и се смесва с магнезиев стеарат. Готовата смес се пресова на преса за таблетки с матрица с диаметър 7 mm до таблетки с делителна резка.

Тегло на таблетката: 120 mg

Пример II

Дражета от 5 mg 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

1 драже без покритието съдържа :

активно вещество	5.0 mg
царевично нишесте	41.5 mg
млечна захар	30.0 mg
поливинилпиролон	3.0 mg
магнезиев стеарат	0.5 mg
	80.0 mg

Метод на получаване

Активното вещество, царевичното нишесте, млечната захар и поливинилпиролидонът се смесват добре се навлажняват с вода. Влажната смес се прекарва през сито с размер на отворите 1 mm и се изсушава при около 45 °C. Гранулатът след това се прекарва през същото сито. След смесването с магнезиевия стеарат, на машина за таблетки се пресоват заоблени гражета с диаметър 6 mm. Така получените гражета се покриват по известен начин със слой, който се състои основно от захар и талк. Готовите гражета се полират с восък.

Тегло на граже: 130 mg

Пример III

Ампули от 5 mg 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид

1 ампула съдържа:

активно вещество	5.0 mg
сорбит	50.0 mg
вода за инжекционни цели ad	2.0 ml

Метод на получаване

В подходящ съд активното вещество се разтваря във вода за инжекционни цели и разтворът се прави изотоничен със сорбит.

След филтруване през мембранен филтър, разтворът се пълни в почистени и стерилизирани ампули под азот, които се обработват в автоклав 20 минути в поток от водна пара.

Пример IV

Супозитории от по 15 mg 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид.

1 свещичка съдържа:

активно вещество	0.015 m
твърда мазнина (напр. Witepsol H 19 и W 45)	1.685 g
	1.700 g

Метод на получаване

Твърдата мазнина се стопява. При 38 °C , смляното активно вещество се диспергира хомогенно в стопената мазнина. Охлажда се до 35 °C и се излива в леко предварително охладени форми на свещички.

Пример V

Разтвор за канки с 10 mg 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропанхидрохлорид на 5 ml.

100 ml разтвор съдържа:

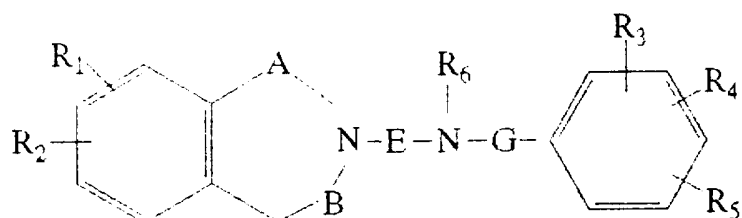
активно вещество	0.2 g
хидроксиетилцелулоза	0.15 g
винена киселина	0.1 g
р-р на сорбит 70 % сухо в-во	30.0 g
глицерин	10.0 g
бензоена киселина	0.15 g
дестилирана вода ad	100 ml

Метод на получаване

Водата се загрява до 70 °C. При разбъркване в нея се разтварят хидроксиетилцелулозата, бензоената киселина и винената киселина. Охлажда се до стайна температура и при разбъркване се добавят глицеринът и сорбитният разтвор. При стайна температура се добавя активното вещество и се бърка до пълното разтваряне. След това, при разбъркване се вакуумира за обезвъздушаване.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

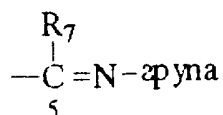
1. Бензазепинпроизводни с обща формула:



(I)

В която означават:

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ или



В която R_7 представлява алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, а B - метиленова или карбонилова група или

A- групата $-\text{CO}-\text{CO}-$, а B - метиленова група,

E- една евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група, една заместена във 2 позиция с хидроксилна група n-пропиленова група или заместена с хидроксилна група в 2 или 3 позиция n-бутиленова група.

G - една евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, метиленова или етиленова група.

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни - хидроксилни групи, алкилови, алкокси- или фенилалкоксигрупи, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, или един от радикалите R_1 или R_2 - също водороден атом, или R_1 заедно с R_2 - една алкилендиоксигрупа с 1 или 2 въглеродни атоми.

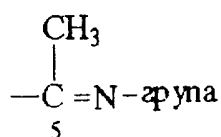
R_3 и R_4 които могат да са еднакви или различни - водородни или халогенни атом, хидроксилни групи, алкилови или алкоксигрупи с 1 до 4 въглеродни атоми, трифлуорметилови или цианогрупи, или един от радикалите R_3 или R_4 - също една нитрогрупа, или R_3 заедно с R_4 - една алкилендиоксигрупа с 1 или 2 въглеродни атоми.

R_5 - водороден атом, алкилова, хидроксилна, алкокси-, amino-, алкиламино-, диалкиламино-, алканоиламино-, алкоксикарбониламино- или бис(алкоксикарбонил)аминогрупа, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, или една заместена с трифлуорметилова група метиламино- или етиламиногрупа, и

R_6 - водороден атом, алкилова, фенилалкилова, алканоилова или алкоксикарбонилова група, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми или една алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми и техните соли, особено техните физиологично поносими соли с неорганични и органични киселини.

2. Бензазепинпроизводни с обща формула I, съгласно претенция 1, в която означават:

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ или



и B - метиленова или карбонилова група или

A - $-\text{CO}-\text{CO}-$ група и B - метиленова група,

E - етиленова, n-пропиленова, n-бутиленова, 2-метил-n-пропиленова или 2-хидрокси-n-пропиленова група,

G- метиленова, етиленова или 1-метилетиленова група,

R_1 - метилова, хидроксилна, бензилокси- или алкоксигрупа с 1 до 3 въглеродни атоми,



R_2 - водороден атом, метилова, хидроксилна или метоксигрупа, или R_1 и R_2 заедно - метилендиоксигрупа,

R_3 - водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом, трифлуорметилова, нитро-, алкилова или алкоксигрупа с 1 до 4 въглеродни атоми,

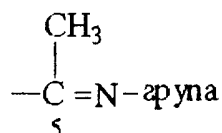
R_4 - водороден, хлорен или бромнен атом, метилова, метокси- или цианогрупа или R_3 и R_4 заедно - метилендиоксигрупа,

R_5 - водороден атом, хидроксилна, метокси-, амино-, ацетиламино-, етоксикарбониламино-, бис(етоксикарбонил)амино-, диметиламино- или β, β, β -трифлуоретиламиногрупа и

R_6 - водороден атом, алкилова група с 3 до 6 въглеродни атоми, алкилова, бензилова, ацетилова или етоксикарбонилова група, и техните соли, особено физиологично поносимите соли, получени с органични или неорганични киселини.

3. Бензазепинпроизводни с обща формула I, съгласно претенция 1, в която означават:

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, или



и B - карбонилова група или

A - $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$ или $-\text{CO}-\text{CO}-$ група и B - метиленова група,

E - n-пропиленова,

G- етиленова,

R_1 - метокси- или хидроксилна група,

R_2 - метоксигрупа, или R_1 и R_2 заедно - метилендиоксигрупа,

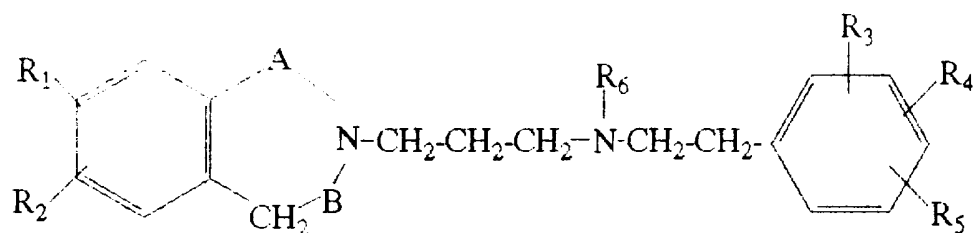
R_3 - метокси- или трифлуорметилова група, хлорен или бромнен атом,

R_4 - метоксигрупа,

R_5 - водороден атом, амино- или метоксигрупа и

R_6 - водороден атом, метилова, етилова, n-пропилова или алилова група и техните соли, особено физиологично поносимите соли, получени с органични или неорганични киселини.

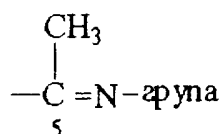
4. Бензазепинпроизводни с обща формула



(Ia)

В която означават

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, или



и B - карбонилова група или

A - $-\text{NH}-\text{CO}-$ или $-\text{CO}-\text{CO}-$ група и B - метиленова група,

R_1 и R_2 - по една метоксигрупа,

R_6 - водороден атом, метилова или алкилова група,

R_3 - водороден атом или метоксигрупа в 3-та позиция,

R_4 - метоксигрупа в 4-та позиция или R_3 и R_4 заедно - 3,4-метилендиоксигрупа и

R_5 - водороден атом, или

R_3 в 3-та позиция - трифлуорметилова група, хлорен или бромнен атом,

R_4 в 5-та позиция - хлорен или бромнен атом и

R_5 в 4-та позиция - аминогрупа и нейните физиологично поносили соли, получени с неорганични или органични киселини.



5. 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан и неговите соли, получени чрез присъединяване на киселина.

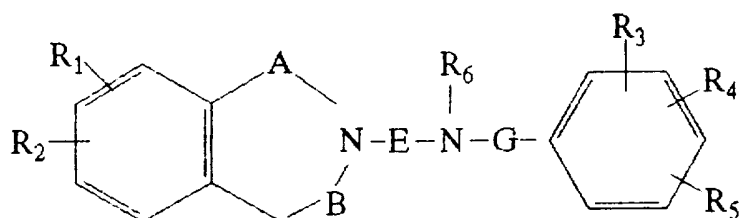
6. 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-1,2-дион-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-етил)-амино]-пропан и неговите соли, получени чрез присъединяване на киселина.

7. 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-етил)-амино]-пропан и неговите соли, получени чрез присъединяване на киселина.

8. 1-[7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрахидро-2H-3-бензазепин-2-он-3-ил]-3-[N-метил-N-(2-(4-метоксифенил)-етил)-амино]-пропан и неговите соли, получени чрез присъединяване на киселина.

9. Лекарствен препарат за лечение на синусови тахикардии и исхемични болести на сърцето, съдържащ съединение, съгласно претенции 1 до 8, заедно с един от многото инертни носители или разреждатели.

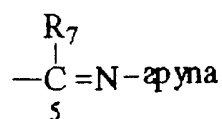
10. Метод за получаване на бензазепинпроизводни с обща формула



(I)

В която означават:

A - групата $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ или



в която R_7 представлява алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, а B - метиленова или карбонилова група или

A- групата $-\text{CO}-\text{CO}-$, а B - метиленова група,

E- една евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група, една заместена във 2 позиция с хидроксилна група n-пропиленова група или заместена с хидроксилна група в 2 или 3 позиция n-бутиленова група.

G - една евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, метиленова или етиленова група.

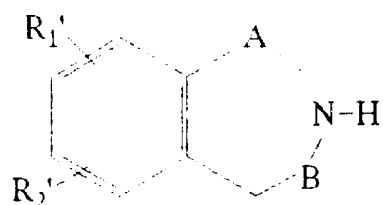
R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни - хидроксилни групи, алкилови, алкокси- или фенилалкоксигрупи, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, или един от радикалите R_1 или R_2 да бъде водороден атом, или R_1 заедно с R_2 - една алкилендиоксигрупа с 1 или 2 въглеродни атоми.

R_3 и R_4 , които могат да са еднакви или различни - водородни или халогенни атом, хидроксилни групи, алкилови или алкоксигрупи с 1 до 4 въглеродни атоми, трифлуорметилови или цианогрупи, или един от радикалите R_3 или R_4 може да бъде една нитрогрупа, или R_3 заедно с R_4 - една алкилендиоксигрупа с 1 или 2 въглеродни атоми.

R_5 - водороден атом, алкилова, хидроксилна, алкокси-, amino-, алкиламино-, гуалкиламино-, алканоиламино-, алкоксикарбониламино- или бис(алкоксикарбонил)аминогрупа, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, или една заместена с трифлуорметилова група метиламино- или етиламиногрупа, и

R_6 - водороден атом, алкилова, фенилалкилова, алканоилова или алкоксикарбонилова група, в които алкиловата част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми или една алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, както и техните соли, особено техните физиологично поносими соли, получени чрез присъединяване на неорганични или органични киселини, характеризиращ се с това, че

a) съединение с обща формула

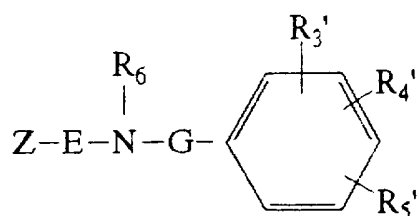


(II)

В която

A и B са дефинирани както в началото,

R_1' и R_2' представляват по една хидроксилна група, защитена със защитен радикал или имат значенията за R_1 и R_2 , дадени в началото, взаимодейства със съединение с обща формула



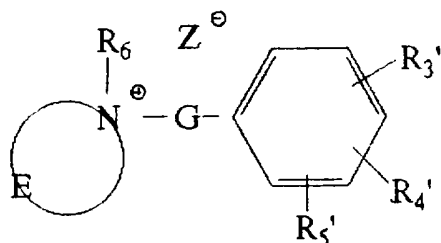
(III)

В която

R_6 , E и G са дефинирани както в началото,

R_3' до R_5' представляват по една хидроксилна група, защитена със защитен радикал или имат значенията за R_3 и R_5 , споменати в началото и

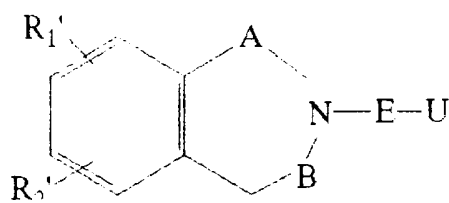
Z - нуклеофилна отцепваща се група или с негова, евентуално намираща се в реакционната смес вътрешна, четвъртична сол с обща формула



(IIIa)

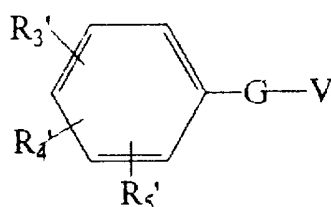
В която E, G, Z, R_3' до R_5' и R_6 са дефинирани както в началото, и евентуално следващо отцепване на използваната защитна група или

б) за получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 е водород, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част, съединение с обща формула



(IV)

Взаимодействия с едно съединение с обща формула



(V)

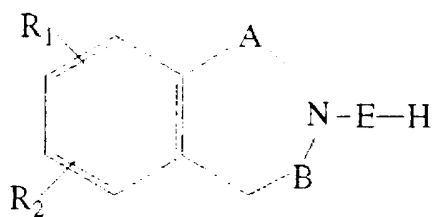
В които

A, B, E и G са дефинирани както в началото.

R_1' до R_5' представляват по една хидроксилна група, защитена със защитен радикал или имат значенията на R_1 и R_5 , споменати в началото, единият от радикалите U или V представлява R_6' -NH-групата, като R_6' означава водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, другият от радикалите U или V представлява една нуклеофилна отцепваща се група, или радикалът U представлява заедно с един β -позициониран водороден атом на радикала E - кислород, а V - една R_6' -NH-група, като R_6' е дефинирано както горе, и евентуално следващо отцепване на използваната защитна група, или

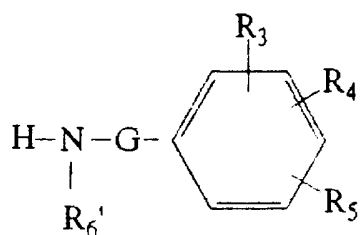
в) за получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 е водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми,

алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атома в алкиловата част, едно съединение с обща формула



(VI)

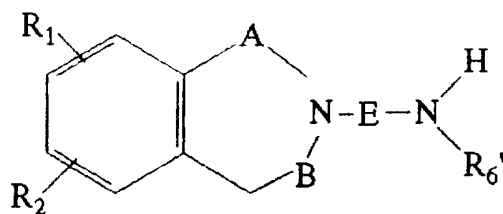
В която A , B , E и R_2 са дефинирани както в началото, като обаче в радикала E , два водородни атома в една $-\text{CH}_2-$ или CH_3 -група на радикала са заместени с кислороден атом, взаимодейства в присъствие на редуктор с амин с обща формула



(VII)

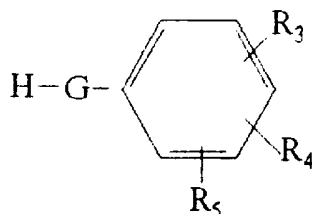
В която G и R_3 до R_5 са дефинирани както в началото, а R_6' представлява водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атома, една алкилова или фенилалкилова група с 1 до 3 въглеродни атома в алкиловата част, или

2) за получаване на съединения с обща формула I, в която R_6 представлява водороден атом, една алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атома, една алкилова или фенилалкилова група с по 1 до 3 въглеродни атома в алкиловата част, едно съединение с обща формула



(VIII)

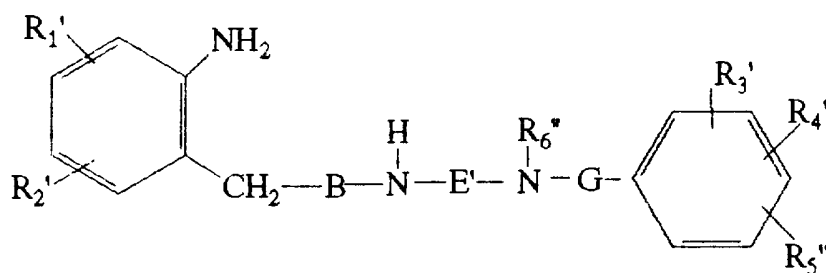
В която А, В, Е, R_1 и R_2 са дефинирани както в началото, а R_6' означава водороден атом, алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, алкилова или фенилалкилова група с по 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част, взаимодействие в присъствие на редуктор със съединение с обща формула



(IX)

В която G и R_3 до R_5 са дефинирани както в началото, като обаче в радикала G два водородни атома в една $-\text{CH}_2-$ или CH_3 -група на радикала са заместени с кислороден атом, или

г) за получаване на съединения с обща формула I, в която А представлява $-\text{NH}-\text{CO}-$ група, Е - евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група, а R_6 не представлява водород, съединение с обща формула



(X)

В която

В и G са дефинирани както в началото

E' - евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 4 въглеродни атоми, етиленова, n-пропиленова или n-бутиленова група,



R_1' до R_4' представляват по една хидроксилна група, защитена със защитен радикал, или имат значенията на R_1 и R_4 , споменати в началото,

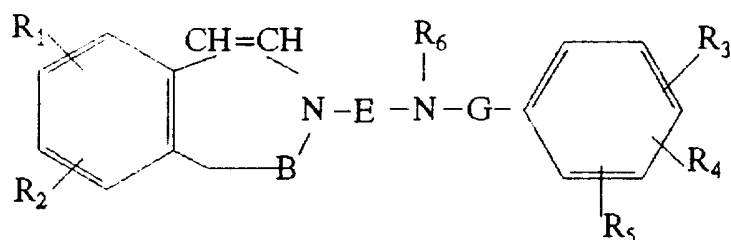
R_5'' представлява защитена със защитен радикал хидроксилна, amino- или алкиламиногрупа, или с изключение на amino- или алкиламиногрупа, има значението на R_5 споменато в началото и

R_6'' има, с изключение на водород, значението на R_6 , споменато в началото, или представлява защитна група за aminoгрупа, взаимодейства с производно на въглената киселина с обща формула



В която W, които могат да бъдат еднакви или различни, означават винаги една нуклеофилна отцепваща се група като хлорен или бромнен атом, евентуално с халогенен атом заместена алкоксигрупа, която има 1 до 3 въглеродни атоми или имидазолил-(2)-група, и евентуално следващо отцепване на използвания защитен радикал, или

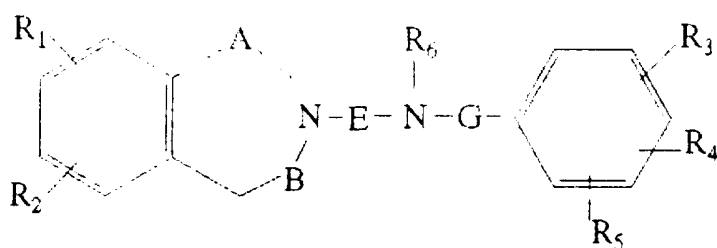
е) за получаване на съединение с обща формула I, в която A представлява $-CH_2-CH_2-$ група, R_1 и R_2 не са бензилоксигрупи, R_3 или R_4 не са нитрогрупа и R_6 не представлява бензилова група или алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, съединение с обща формула



(XII)

В която R_1 до R_5 , B, E и G са дефинирани както в началото, като R_3 или R_4 не означават нитрогрупа, ако R_5 означава aminoгрупа се хидрира, или

ж) съединение с обща формула



(XIII)

в която

R_1 до R_6 , A, B, E и G са дефинирани както в началото, като обаче най-малко един от радикалите R_1 до R_4 представлява хидроксилна група, или R_5 - хидроксилна група, amino- или алкиламиногрупа с 1 до 3 въглеродни атоми, или R_6 трябва да представлява един водороден атом, реагира със съединение с обща формула



(XIV)

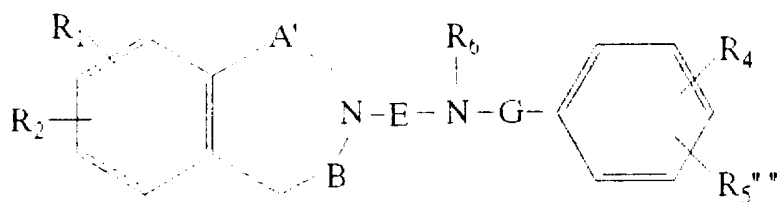
в която

R_6 представлява алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми или също алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, когато R_6 е водороден атом, или също една заместена с фенилова група алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, когато R_1 или R_2 е хидроксилна група и/или R_6 е водороден атом, и

X е нуклеофилна отцепваща се група като халогенен атом или сулфонилоксигрупа или, ако най-малко един от радикалите R_1 до R_5 представлява хидроксилна група, X заедно с α -позиционираният водород на радикала R_6 представляват една диазогрупа, или също ако R_6 е водороден атом или R_5 е amino- или алкиламиногрупа те представляват кислороден атом, или

з) за получаване на съединения с обща формула I, в която A не е $-\text{CH}=\text{CH}-$ група, R_3 е хлорен или бромнен атом и R_5 е amino- или алкиламиногрупа, съединение с обща формула

EAD ORIGINAL



(XV)

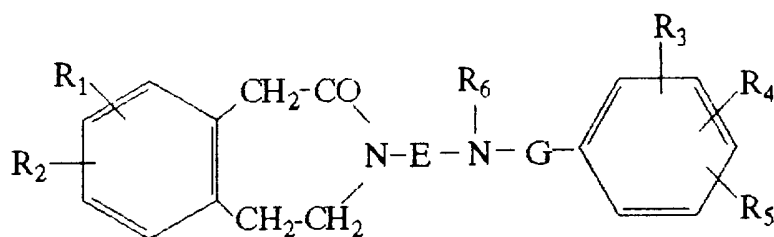
В която

$R_1, R_2, R_4, R_6, B, E,$ и G са определени както в началото,

A' с изключение на $-CH=CH-$ групата, има значението на A , споменато в началото и

R_5'' " представлява амино- или алкиламиногрупа с 1 до 3 въглеродни атоми, се халогенира, или

и) за получаване на съединения с обща формула I, в която A представлява $-CO-CO-$ група, B - метиленова група и E - една евентуално заместена с алкилова група, която има 1 до 3 въглеродни атоми, етиленова, n -пропиленова или n -бутиленова група, едно съединение с обща формула



(XVI)

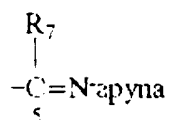
В която

R_1 до R, E и G са определени както в началото, се окислява

и по желание след това, получено съединение с обща формула I, в която B представлява карбонилова група, се превръща чрез редукция в съответното съединение с обща формула I, в която B представлява метиленова група, и/или

получено съединение с обща формула I, в която

A не е $-CH=CH-$ или



а R_6 представлява бензилова или 1-фенилетилова група, се превръща посредством каталитично хидриране в съответното съединение с обща формула I, в която R_6 представлява водороден атом, и/или

получено съединение с обща формула I, в която R_2 или R_4 представлява нитрогрупа, се превръща посредством редукция в съответното съединение с обща формула I, в която R_5 представлява аминогрупа, и/или

получено съединение с обща формула I, в която R_6 е водород и/или R_5 е аминогрупа, се превръща посредством ацилиране в съответното съединение с обща формула I, в която R_6 представлява алканойлова или алкоксикарбонийлова група, и/или R_5 представлява алканойламино-, алкоксикарбонийламино- или бис(алкоксикарбонийламино)аминогрупа, като алкиловата част съдържа винаги 1 до 3 въглеродни атоми, и/или

получено съединение с обща формула I, в която R_5 представлява аминогрупа, R_6 не е водороден атом, R_3 и R_4 не представляват цианогрупа, се превръща през съответната диазониева сол в съответното съединение с обща формула I, в която R_5 е водороден атом, хидроксилна или алкоксигрупа, или R_5 е водороден атом и R_3 - халогенен атом, или означават цианогрупа, и/или

получено съединение с обща формула I може да се превърне в негови соли, получени чрез присъединяване на киселина, особено в физиологично поносими соли с неорганични или органични киселини.

11. Метод за получаване на лекарствено средство, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула I или неговa физиологично поносима сол се прибавя по нехимичен начин към един или няколко инертни носители и/или разредители.