

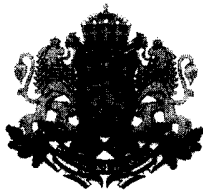
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 99679A

(51) C07D281/10

A61K 31/55



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99679

(22) Заявено на 30.05.1995

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9223441 (32) 09.11.1992 (33) GB
9223443 (32) 09.11.1992 GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 | 30.04.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

KNOLL GMBH , , D-67061
LUDWIGSHAFEN , KNOLLSTRASSE 50 (DE)
;

(72) Изобретател(и):

HOUSLEY , JOHN R . , xxx (GB) ;
JEFFERY , JAMES E . , xxx (GB) ; NICHOL ,
KENNETH J . , NOTTINGHAM (GB) ;
SARGENT , Bruce J . , NG2 3AA Nottingham (GB) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова , 1124 София ,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ EP93/0 / 3123 , 06.11.1993

(87) № и дата на PCT публикация:

94/113 / 60 , 26.05.1994

**(54) 2,3,4,5-ТЕТРАХИДРО-1,4-БЕНЗОТИАЗЕПИНИ,МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО
ИМ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА**

(57) Съединенията се използват за лечение на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или като невропротективни средства предпазващи от състояния като удар. Те имат формула в която n има стойност 0 или 1, R1, R2, R6 и R7 поотделно означават водород, R3 и R4, независимо един от друг означават водород или метил, или заедно образуват имино, метилимино, фенилимино, хидроксим ино или метоксиминогрупа; R5 е водород или метил, или когато R3 и R4, независимо един от друг, означават водород или метил, то R5 е водород, метил, формил, ацетил, пропионил, бензоил, метилсулфинил, метилсулфонил или етилсулфонил, R8 е водород, метил, флуоро или хлоро и R9, R10 и R11 поотделно означават водород, при условие, че: R1 - R11 не означават едновременно H; когато n е 0 и R1 - R4 и R6 - R11, независимо един от друг, означават H, то R5 е различен от бензоил или ацетил, и, когато n има стойност 0 или 1 и R1 - R3 и R5 - R11, независимо един от друг, означават H, то R4 е различен от мети л. Изобретението се отнася и до стереоизомери и фармацевтично приемливи соли на съединенията и до метод за тяхното получаване.

24 претенции , 0

BG 99679A

30.05.95

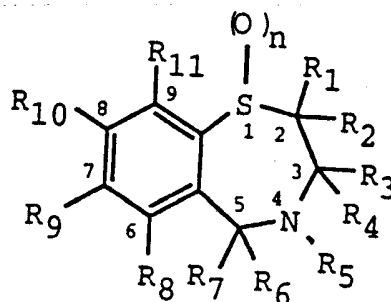
A-394/95-PC

ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до производни на 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепини, до съдържащи ги фармацевтични композиции, до методи за тяхното получаване и до приложението им при терапията на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или като невропротективни средства за предпазване от състояния, като удар.

По-специално настоящето изобретение предлага съединения с формула I:



в които $n = 0, 1$ или 2 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или алкилни групи (евентуално заместени с един или повече халогени);

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или алкилни групи или заедно представляват група с формула $=NR_{12}$, където R_{12} е H, хидрокси-група, алкилна група, фенил или алкокси-група; всяка алкилна група, фенил или алкокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

R_5 представлява: а) H; б) алкилна група; в) група с формула $-COR_{13}$, където R_{13} е H, алкилна група или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); г) група с формула $-S(O)_pR_{14}$, където $p = 1$ или 2 и R_{14} е алкилна група или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); всяка алкилна група или фенил могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогени;

R_8 до R_{11} независимо един от друг представляват H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група, алкокси-група, алканоилна група, карбокси-група, алканоилокси-група, карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли;

при условие, че когато $n = 0$, поне единият от R_1 до R_{11} е различен от H;

намират приложение при терапията на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или като невропротективни средства за предпазване от състояния, като удар.

Предшествуващо състояние на техниката

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 до R_4 , R_6 до R_8 и R_{11} са всички H; или: R_5 е H или ацетил и R_9 и R_{10} са едновременно метокси-групи, или: R_5 и R_{10} са едновременно H и R_9 е метокси-група, са известни от: Szabo et al., Chem. Ber. 119, 2904-2913 (1986) и международна патентна заявка WO 92/12148 (Kanebo).

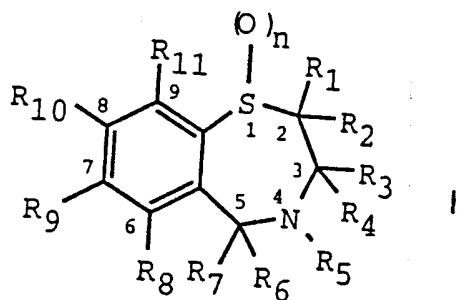
Съединения с формула I, в които $n = 0$ или 2; R_1 до R_6 и R_{10} до R_{11} са всички H; R_7 е метилна група и R_8 и R_9 са едновременно метокси-групи, са известни от: J. Org. Chem. 30(8), 2812-2813 (1965)(Eng).

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_7 са всички H; R_3 е правоверижна алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома; R_4 е правоверижна алкилна група с 2 до 4 въглеродни атома; R_8 до R_{11} са независимо един от друг H, халоген, нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, халогенирана алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома или халогенирана алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, са известни като интермедиати при получаването на съединенията, заявени в международна патентна заявка WO 93/16055 (Wellcome).

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 до R_3 и R_6 до R_{11} са всички H; или: R_4 е H и R_5 е H, етилна, ацетилна или бензоилна групи; или: R_4 е метилна група R_5 е H, са известни от: Boudet et al., C. R. Acad. Sc. Paris t. 282 (26/01/79), Серия C, 249-251; патентна заявка DE 3,837,575 (Bayer); Indian J. Chem. 7(9), 862--5 (Eng) 1969.

Техническа същност на изобретението

По такъв начин настоящето изобретение предлага нови съединения с формула II:



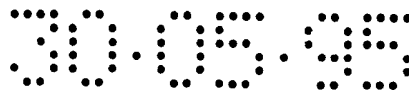
в които $n = 0, 1$ или 2 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома (евентуално заместени с един или повече халогени);

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома или заедно представляват група с формула $=NR_{12}$, където R_{12} е H, хидрокси-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, фенил или алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома; всяка алкилна група, фенил или алкокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

R_5 представлява: а) H; б) алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома; в) група с формула $-COR_{13}$, където R_{13} е H, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); г) група с формула $-S(O)_pR_{14}$, където $p = 1$ или 2 и R_{14} е алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); всяка алкилна група или фенил могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогени;

R_8 до R_{11} независимо един от друг представляват H, халоген, циано-група,



нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, алканоилна група с 1 до 4 въглеродни атома, карбокси-група, алканоилокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли;

при условие, че:

когато $n = 0$, R_1 до R_4 , R_6 до R_8 и R_{11} са всички H; или: когато R_5 е H или ацетил, R_9 както и R_{10} не са метокси-групи, или: когато R_5 и R_{10} са едновременно H, R_9 не е метокси-група;

когато $n = 0$ или 2; R_1 до R_6 и R_{10} до R_{11} са всички H; R_7 е метилна група; R_8 както и R_9 не са метокси-групи;

когато $n = 0$; R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_7 са всички H; R_3 е алкилна група; R_8 до R_{11} са независимо един от друг H, халоген, нитро-група, алкилна група, халогенирана алкилна група, алкокси-група или халогенирана алкокси-група; R_4 не е алкилна група с 2 до 4 въглеродни атома;

когато $n = 0$; R_1 до R_3 и R_6 до R_{11} са всички H; или: когато R_4 е H, R_5 не е H, етилна, ацетилна или бензоилна групи; или: когато R_4 е метилна група, R_5 не е H.

Предпочетени съединения с формула I или II са тези, при които:

$n = 0$ или 1;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или метилни групи;

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или метилни групи или заедно представляват имино, метилимино, фенилимино, хидроксиимино

или метоксиимино-групи

R_5 представлява Н или метилна група; когато R_3 и R_4 са Н или метилна група, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

един от R_8 до R_{11} е Н, флуор, хлор, бром, йод, метилна група, евентуално заместена с един или повече халогени, метокси-група, евентуално заместена с един или повече халогени, нитро-група, циано-група, карбокси-група, ацетилна група, диметилкарбамоилна група или диметилсулфамоилна група; останалите групи от R_8 до R_{11} са Н;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли.

По-предпочетени съединения с формула I или II са тези, при които:

$n = 0$ или 1;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 са Н;

R_3 и R_4 са Н или заедно представляват метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

R_5 представлява Н или метилна група; когато R_3 и R_4 са Н, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

R_8 е метилна група, флуор или хлор;

R_9 до R_{11} са Н;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли.

Специфични съединения с формула I или II, в които $n = 0$, са:

6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

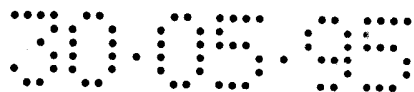
6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

4-формил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-ацетил-6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-флуор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-метил-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-етилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-4-етилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-хидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-метилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
техни стереоизомери;
техни фармацевтично приемливи соли.

Специфични съединения с формула I или II, в които $n = 1$, са:

6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;



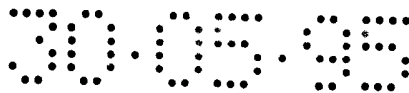
6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
техни стереоизомери;
техни фармацевтично приемливи соли.

Трябва да се разбира, че група, съдържаща верига от три или повече въглеродни атома може да бъде права или разклонена. Терминът "халоген" използван тук означава флуор, хлор, бром или йод.

Някои съединения с формула I или II могат да образуват соли с органични или неорганични киселини. Оттук нататък споменаването на съединенията с формула I или II ще включва всички такива соли на съединенията с формула I или II, които са фармацевтично приемливи. Особено подходящи соли на съединенията с формула I или II включват например: соли с неорганични киселини, например хидрохлориди, хидробромиди, хидройодиди, нитрати, сулфати и фосфати; соли с органични киселини, например малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартрати, сукцинати, бензоати, памоати, палмитати, метилсулфати, додеканоати; соли с кисели аминокиселини, като глутаминова киселина. Трябва да се разбира, че такива соли, при условие че са фармацевтично приемливи, могат да бъдат използвани в терапията вместо съответните съединения с формула I или II. Такива соли се получават чрез реакция на съединенията с формула I или II с подходяща киселина по обичайния начин.

Някои съединения с формула I или II или техни соли могат да съществуват в повече от една кристална форма и настоящето изобретение включва всички кристални форми, както и техни смеси.

Някои съединения с формула I или II или техни соли могат да съществуват под формата на солвати, например хидрати и настоящето



9

изобретение включва всички солвати, както и техни смеси.

Трябва да се разбира от специалистите в областта, че някои съединения с формула I или II съдържат един или повече хирални центрове. Така например, съединенията с формула I или II, в които n е 1, съдържат хирален център при серния атом; съединенията с формула I или II, в които R_1 и R_2 не са идентични, съдържат хирален център при 2-въглеродния атом; съединенията с формула I или II, в които R_3 и R_4 не са идентични, съдържат хирален център при 3-въглеродния атом; съединенията с формула I или II, в които R_6 и R_7 не са идентични, съдържат хирален център при 5-въглеродния атом; съединенията с формула I или II, съдържащи един хирален център, могат да съществуват в две енантиомерни форми. Настоящото изобретение включва всички енантиомерни форми на съединенията с формула I или II, както и техни смеси.

Енантиомерите могат да се получат по методи, познати на специалистите в областта. Такива методи типично включват: разделяне чрез образуване на диастереоизомерни соли или комплекси, които могат да бъдат разделени, например чрез кристализация; получаване на диастереоизомерни производни или комплекси, които могат да бъдат разделени, например чрез кристализация, газо-течна хроматография или течна хроматография, последвано от освобождаването на желания енантиомер от разделеното производно; селективна дериватизация на единия енантиомер чрез реакция с енантиомероспецифичен реагент, например ензимна естерификация, окисление или редукция, последвано от разделяне на модифицираните и немодифицирани енантиомери; газо-течна хроматография или течна хроматография в хирално обкръжение, например върху хирален носител, като силикагел със свързан



хирален лиганд, или в присъствието на хирален разтворител.

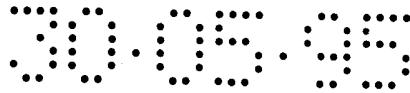
Друга възможност е да се синтезира специфичен енантиомер чрез асиметрична синтеза, използвайки оптично активни реагенти, субстрати, катализатори или разтворители, или да се превърне единия енантиомер в другия чрез асиметрична трансформация.

Когато съединенията с формула I или II съдържат повече от един хирални центрове, те могат да съществуват като диастереоизомерни форми. Диастереоизомерните двойки могат да бъдат разделени по методи, познати на специалистите в областта, например хроматография или кристализация, като индивидуалните енантиомери от всяка двойка могат да бъдат разделени както е описано по-горе. Настоящото изобретение включва всички диастереоизомери на съединенията с формула I или II, както и техни смеси.

Трябва да се разбира, че когато активната форма се трансформира чрез гореописаните процедури за разделяне, може да е необходим следващ стадий за превръщането на трансформирания продукт обратно в активната форма.

Някои съединения с формула I или II могат да съществуват като различни тавтомерни форми или като различни геометрични изомери, например когато R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$. Настоящото изобретение включва всички тавтомери и/или геометрични изомери, както и техни смеси.

Някои съединения с формула I или II могат да съществуват като цвитерйонни форми и настоящето изобретение включва всички



цвистерйонни форми, както и техни смеси.

Настоящото изобретение се отнася също до фармацевтични композиции, състоящи се от терапевтично ефективно количество от съединение с формула I или II, заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител. Такива фармацевтични композиции могат да бъдат използвани като невропротективни агенти за предпазване от състояния като удар и/или за лечение на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия. Специфични съединения, които могат да бъдат включени в композициите на настоящето изобретение са съединенията, които тук са описани като примери.

Използваният по-нататък термин "активно съединение" означава едно или повече съединения с формула I или II. При терапевтичната употреба активното съединение може да бъде прилагано орално, ректално или парентерално, за предпочитане орално. По такъв начин терапевтичните композиции на настоящето изобретение могат да са под формата на всяка от познатите фармацевтични композиции за такива методи на приложение. Композициите могат да бъдат формулирани по начини, познати на специалистите в областта, така че да дават контролирано освобождаване, например бързо освобождаване или забавено освобождаване на активното съединение. Фармацевтично приемливите носители, подходящи за употреба в такива композиции, са добре познати във фармацията. Композициите могат да съдържат от около 0,1% до около 99% (тегловни) от активното съединение и обикновено се приготвят под формата на единични дози. За предпочитане е единичната доза на активната съставка да е от около 1 мг до около 1000 мг. Спомагателните вещества, използвани при приготвянето на тези композиции, са известните във фармацията такива вещества.

За предпочитане е композициите съгласно изобретението да се

прилагат орално в познатите фармацевтични форми за такова приложение. Дозираните форми, подходящи за орално приложение, могат да представляват таблетки, пилули, капсули, каплети, гранули, прахове, елексири, сиропи, разтвори и водни или маслени суспензии.

Твърдите орални дозирани форми, например таблетките, могат да бъдат приготвени чрез смесване на активното съединение с една или повече от следващите съставки:

инертни разредители, например лактоза, разпрашена захар, фармацевтично нишесте, каолин, манитол, калциев фосфат или калциев сулфат;

дезинтегриращи агенти, например царевично нишесте, метилцелулоза, агар, бентонит, целулоза, дървесни продукти, алгинова киселина, гуарова смола, цитрусов пулп, карбоксиметилцелулоза или натриев лаурилсулфат;

смазочни вещества, например магнезиев стеарат, борна киселина, натриев бензоат, натриев ацетат, натриев хлорид, левцин или полиетиленгликол;

свързващи вещества, например нишесте, желатин, захари (като захароза, меласи или лактоза), или естествени или синтетични смоли (като акация, натриев алгинат, екстракт от ирландски мъх, карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, етилцелулоза, полиетиленгликол, восъци, микрокристална целулоза или поливинилпиролidon);

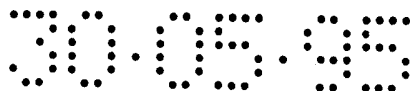
оцветители, например обичайните фармацевтично приемливи багрила;

подсладители и ароматизиращи вещества;

консерванти;

други желани съставки, известни в тази област, които позволяват приготвянето на орални дозирани форми по познати методи, например чрез таблетирание.

Твърдите орални дозирани форми могат да бъдат формулирани по начин, познат на специалистите в областта, така че да дават забавено

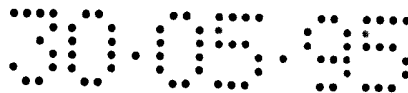


освобождение на съединенията на настоящето изобретение. Така например, таблетките или пилюлите могат по желание да бъдат снабдени с ентерично покритие по известни методи, например чрез използване на целулозен ацетат-фталат и/или хидроксипропилметилцелулозен фталат.

Капсулите или каплетите, например твърди или меки желатинови капсули, съдържащи активното съединение с или без добавени спомагателни вещества, например мазнини, могат да бъдат приготвени по обичайни методи и по желание да бъдат снабдени с ентерично покритие по познат начин. Съдържанието на капсулите или каплетите може да се формулира при използване на познати методи, при което да се постигне забавено освобождение на активното съединение. Ентерично покритието твърди орални дозирани форми, включващи композициите на изобретението, могат да имат предимства, в зависимост от природата на активното съединение. Различни материали, например шеллак и/или захар, могат да се използват като покрития или по друг начин да модифицират физичната форма на оралната дозирана форма.

Течните орални дозирани форми, съдържащи композиции на настоящето изобретение, могат да бъдат елексири, разтвори, суспензии или сиропи, например водни суспензии, съдържащи активното съединение във водна среда, в присъствието на нетоксичен суспендиращ агент, като натриева карбоксиметилцелулоза; или маслени суспензии, съдържащи съединение от настоящето изобретение в подходящо растително масло, например фъстъчено масло или слънчогледово масло. Течните орални дозирани форми могат също да съдържат подсладители, ароматизиращи вещества и/или консерванти.

Активното съединение може да бъде формулирано в гранули или прахове с или без допълнителни спомагателни вещества. Гранулите или



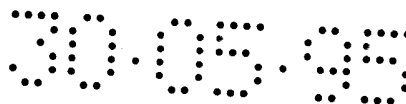
праховете могат да бъдат поглъщани директно от пациента или могат да се добавят към подходящ течен носител (например вода) преди поглъщането. Гранулите или праховете могат да съдържат дезинтегратори (например фармацевтично приемлива газираща двойка, съставена от киселина и карбонатна или бикарбонатна сол) за улесняване на диспергирането в течната среда.

Удобно е всяка от горните орални дозирани форми да съдържа от около 1 мг до около 1000 мг от активното съединение.

Композициите на изобретението могат да се прилагат ректално в познати фармацевтични форми за такова приложение, например супозитории с твърда мазнина, полусинтетични глицериди, кокосово масло или полиетиленгликолови основи.

Композициите на изобретение могат също да се прилагат парентерално, например чрез интравенозни инжекции в познати фармацевтични форми за такова приложение, например стерилни суспензии във водна или маслена среда, или стерилни разтвори в подходящ разтворител.

Активното съединение може също да бъде прилагано чрез продължителна инфузия, както от външен източник, например чрез интравенозна инфузия, така и от източник на съединението, поставен в тялото. Вътрешните източници включват имплантирани резервоари, съдържащи съединението за инфузия, което постепенно се освобождава (например чрез осмоза), или импланти. Имплантите могат да бъдат течни, като суспензия или разтвор на съединението във фармацевтично приемливо масло (например под формата на много слабо водоразтворимо производно, като додеканоатна сол или естер). Имплантите могат да бъдат



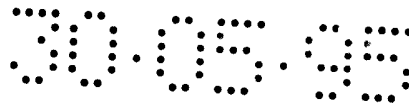
твърди, под формата на имплантиран носител на съединението (например синтетична смола или восъчен материал). Носителят може да бъде единично тяло, съдържащо цялото количество от съединението, или серия от няколко тела, всяко от които съдържа част от съединението. Количеството на активното съединение, съдържащо се във вътрешен източник трябва да бъде такова, че терапевтично ефективното количество на съединението да се доставя за дълъг период от време.

При някои формулировки може да е от полза да се използва активното съединение или негови фармацевтични композиции във формата на частички с много малък размер, например получени чрез флуидно смилане.

В горните композиции активното съединение може по желание да бъде свързано с други съвместими фармакологично активни съставки.

Един следващ аспект на настоящето изобретение предлага използването на съединения с формула I или II за приготвянето на медикаменти за третиране на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или за невропротекция за защита срещу състояния като удар.

Един по-нататъшен аспект на настоящето изобретение предлага метод за лечение на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или метод за невропротекция за защита срещу състояния като удар, който се състои от приложението спрямо нуждаещи се пациенти на терапевтично ефективно количество от съединения с формула I или II и/или фармацевтични композиции, съдържащи терапевтично ефективно количество от съединения с формула I или II. Така съединенията с формула I или II са полезни за инхибиране на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или като невропротективни



агенти за защита срещу състояния като удар.

Въпреки че точното количество на активното съединение, прилагано за гореописаното лечение ще зависи от редица фактори, например тежестта на състоянието, възрастта и историята на заболяването на пациента и винаги трябва да се определя от лекуващия лекар, подходящата дневна доза от съединенията с формула I или II за прилагане при хора е най-общо от около 1 мг до около 5000 мг, най-често от около 5 мг до около 1000 мг, прилагани в единична доза или в разделени дози един или повече пъти дневно. За предпочитане е оралното приложение.

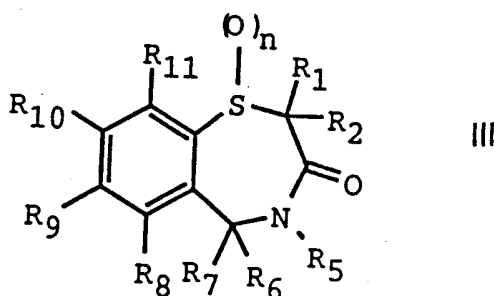
Съединенията с формула I или II могат да бъдат използвани при комбинирана терапия с едно или повече други съединения, притежаващи активност при лечението на пристъпи и/или неврологични разстройства като епилепсия и/или като невропротективни агенти за защита срещу състояния като удар. Трябва да се разбира, че терминът "терапия", както е използван тук, включва профилактичното използване на съединенията с формула I или II и фармацевтичните композиции, съдържащи съединенията с формула I или II, например като невропротективни агенти за защита срещу състояния като удар, или да предотвратяват настъпването на епилептични пристъпи. Съединенията с формула I или II и фармацевтичните композиции, съдържащи съединенията с формула I или II могат да се използват за постигане на локален или системен терапевтичен ефект.

Терапевтичната активност на съединенията с формула I или II е демонстрирана с помощта на тестове със стандартни лабораторни животни. Такива тестове включват например тестовете за антиконвулсивна активност при мишки, описани по-долу.

Сега ще бъдат описани методите за получаване на съединенията с

формула I или II. Тези методи представляват следващ аспект на настоящето изобретение.

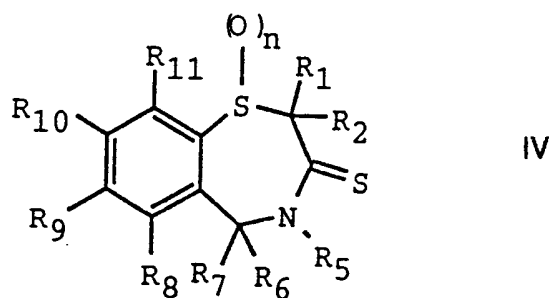
Съединенията с формула I или II, в които R_3 и R_4 са едновременно H и R_5 е H или алкилна група, могат да се получат чрез редуциране на съединение с формула III



в която R_5 е H или алкилна група, с редуциращ агент, например литиевоалуминиев хидрид или боран-диметилсулфиден комплекс.

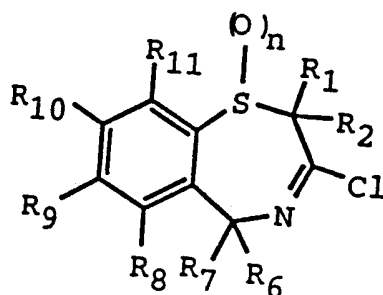
Съединенията с формула III са известни и могат да бъдат получени, както е описано в международната патентна заявка WO 92/21668.

Съединенията с формула I или II, в които R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$ могат да бъдат получени чрез реакция на съединения с формула IV



със съединение с формула $R_{12}NH_2$.

Съединенията с формула I или II, в които R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$ и R_5 е H могат да бъдат получени чрез реакция на съединения с формула V със съединение с формула $R_{12}NH_2$.



V

Съединенията с формула I или II, в които R_3 и R_4 заедно представляват алкоксиимино-група, могат да бъдат получени чрез реакция между съединения с формула I или II, в които R_3 и R_4 заедно представляват хидроксиимино-група и алкилиращ агент, като алкилсулфат.

Съединенията с формула I или II, в които R_3 и R_4 са H или алкилна група и R_5 е алкилна група, могат да бъдат получени чрез алкилиране на съединения с формула I или II, в които R_5 е H, например: чрез използване на алкилиращ агент, като алкилхалогенид; чрез редуктивно алкилиране с алдехид или кетон и мравчена киселина, или редуциращ агент като натриев цианборхидрид; чрез редуциране на съединение с формула I или II, в което R_5 представлява група с формула $-COR_{13}$.

Съединенията с формула I или II, в които R_5 представлява група с формула $-COR_{13}$, могат да бъдат получени чрез ацилиране на съединения с формула I или II, в които $n = 0$ или 2 и R_5 е H, например с киселинен хлорид с формула $R_{13}COCl$, киселинен анхидрид с формула $(R_{13}CO)_2O$ или киселина с формула $R_{13}CO_2H$.

Съединенията с формула I или II, в които R_5 представлява група с формула $-S(O)_pR_{14}$, могат да бъдат получени чрез реакция на съединения с формула I или II, в които R_5 е H, със сулфониращ агент като сулфонил хлорид с формула $R_{14}SO_2Cl$, или със сулфиниращ агент като сулфинилхлорид с формула $R_{14}SOCl$. Например, съединения с формула I



или II, при които R_5 е $-\text{SO}_2\text{Me}$ могат да се получат чрез реакция на съединение с формула I или II, в което R_5 е H, с метансулфонил хлорид.

Съединенията с формула I или II, в които $n = 1$ могат да бъдат получени чрез окисление на съединения с формула I или II, в които $n = 0$, например при използване на натриев перйодат или 3-хлорпербензоена киселина.

Съединенията с формула I или II, в които $n = 2$ могат да бъдат получени чрез окисление на съединения с формула I или II, в които $n = 0$ или 1, например при използване на пероцетна киселина или 3-хлорпербензоена киселина.

Съединенията с формула IV могат да бъдат получени при реакция на съединения с формула III с реагенти като фосфорен пентасулфид или реактив на Lawesson [който е известното съединение 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид].

Съединенията с формула V могат да бъдат получени при реакция на съединения с формула III с хлориращи агенти, например фосфорен пентахлорид или фосфорилхлорид.

Антиконвулсивната активност на съединенията с формула I или II беше демонстрирана чрез следните фармакологични тестове.

На първо място, чрез наблюдаване на способността на съединенията с формула I или II да антагонизират миоклонични пристъпи, предизвикани от приложението на (+)-бикукулин. Оттук нататък този тест се означава като "VICM".

При ВИСМ-експериментите, на групи от женски мишки с тегло от 25 до 30 грама се дава свободен достъп до храна и вода до един час преди прилагането на тестваните съединения с формула I или II. Тестваното съединение беше прилагано орално в една или повече дози в 1% воден разтвор на метилцелулоза. След един час се прилага интравенозно (+)-бикукулин в опашната вена при доза 0,55 мг/кг. Обикновено се очаква такава доза от (+)-бикукулин да предизвика пристъп при мишките.

През следващите две минути животните бяха наблюдавани и се отбелязваше процентът на животните, при които пристъпът се инхибира. По такъв начин, при по-голяма антиконвулсивна активност на съединението се наблюдава по-висок процент при ВИСМ -теста. Ако се разполага с резултати при повече от една дозировка, стойността на дозата, инхибираща пристъпа в 50% от животните (ED_{50}) може да се изчисли от графичната регресионната права на процента на животни, при които пристъпът се инхибира, спрямо приложената доза на съединение с формула I или II.

Вторият тест за антиконвулсивна активност включваше наблюдаването на способността на съединението да инхибира пристъпи при мишки, предизвикани от максимален електрошок. Оттук нататък този тест се обозначава като "MESM".

При MESM-експериментите, на групи от мъжки мишки с тегло от 25 до 30 грама се дава свободен достъп до храна и вода до един час преди прилагането на тестваните съединения с формула I или II. Тестваното съединение беше прилагано орално в една или повече дози в 1% воден разтвор на метилцелулоза. След един час на мишките се прилага електрошок с продължителност 1,0 секунда посредством електроди-щипки на ушите. Електрошокът имаше интензивност 99 mA, честота 50 Hz и

дължина на импулса 0,4 мс. Обикновено се очаква такъв шок да индуцира пристъп при мишките.

През следващите две минути животните бяха наблюдавани и се отбелязваше процентът на животните, при които пристъпът се инхибира. По такъв начин, при по-голяма антиконвулсивна активност на съединението се наблюдава по-висок процент при MESM-теста. Ако се разполага с резултати при повече от една дозировка, стойността на дозата, инхибираща пристъпа в 50% от животните (ED_{50}) може да се изчисли от графичната регресионната права на процента на животни, при които пристъпът се инхибира, спрямо приложената доза на съединение с формула I или II.

За съединенията с формула I или II, описани оттук нататък в Примери 1 до 31, беше установена антиконвулсивна активност посредством поне един от BICM- и MESM-тестовете.

Примери за изпълнение на изобретението

Сега изобретението ще бъде илюстрирано чрез следващите нелимитиращи го примери. Крайният продукт на всеки пример беше охарактеризиран чрез един или повече от следните методи: елементарен анализ; инфрачервена спектроскопия; спектроскопия на ядрения магнитен резонанс; течна хроматография. Температурите са дадени в градуси по Celsius.

Пример 1

6-Хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (9,8 г, получен аналогично на пример 11 от Международна патентна заявка WO 92/21668)

се прибавя при разбъркване към разтвор на литиевоалуминиев хидрид (5,01 г) в сух тетраhydroфуран (400 мл). След добавката реакционната смес се нагрива на обратен хладник 5 минути и се охлажда. Излишекът от литиевоалуминиев хидрид се разлага чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителят се отстранява от филтратата чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в диетилов етер, подкислява се с газообразен хлороводород и утаеният 6-хлор-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин хидрохлорид се отделя чрез филтруване и се прекристализира из етанол. Добив 6,5 г (т.т. 244-246°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 8,2 мг/кг.

Пример 2

6-Хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (9,8 г, получен аналогично на пример 11 от Международна патентна заявка WO 92/21668) се прибавя при разбъркване към разтвор на литиевоалуминиев хидрид (5,01 г) в сух тетраhydroфуран (400 мл). След добавката реакционната смес се нагрива на обратен хладник 5 минути и се охлажда. Излишекът от литиевоалуминиев хидрид се разлага чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителят се отстранява от филтратата чрез изпаряване, при което се получава 6-хлор-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин под формата на масло.

Разтвор на натриев периодат (3,09 г) във вода (25 мл) се добавя на капки при охлаждане и разбъркване към разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин (2,88 г, получен аналогично на описаното в предишния параграф) в дихлорметан (75 мл). Разбъркването продължава 19 часа при стайна температура. Разтворителят се отстранява от сместа чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на



остатъка посредством флеш-хроматография при използване на смес от дихлорметан/етанол (95:5) като елуент се получава 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид, който се прекристализира из етилацетат. Добив 2,15 г (т.т. 125-126°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 2,7 мг/кг.

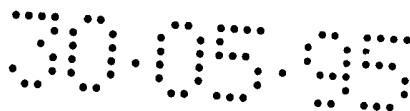
Пример 3

6-Флуор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (9 г, получен аналогично на пример 5 от Международна патентна заявка WO 92/21668) се прибавя при разбъркване към разтвор на литиевоалуминиев хидрид (5 г) в сух тетраhydroфуран (500 мл). След добавката реакционната смес се нагрява на обратен хладник 10 минути и се охлажда. Излишекът от литиевоалуминиев хидрид се разлага чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителят се отстранява от филтратата чрез изпаряване, при което се получава масло, което се разтваря в диетилов етер и се подкислява с газообразен хлороводород. Утаеният 6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин хидрохлорид се отделя чрез филтруване и се прекристализира из етанол. Добив 7,43 г (т.т. 265-268°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 17,7 мг/кг.

Пример 4

6-Метил-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (6 г, получен аналогично на пример 13 от Международна патентна заявка WO 92/21668) се прибавя при разбъркване към разтвор на литиевоалуминиев хидрид (3,38 г) в сух тетраhydroфуран (340 мл). След добавката реакционната



смес се нагрява на обратен хладник 10 минути и се охлажда. Излишекът от литиевоалуминиев хидрид се разлага чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителят се отстранява от филтрата чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в диетилов етер, подкислява се с газообразен хлороводород и утаеният 6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин се отделя чрез филтруване и се прекристализира из етанол. Добив 2,87 г (т.т. 248-250°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 66,5 мг/кг.

Пример 5

Разтвор на 6-хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (5,33 г, получен аналогично на пример 11 от Международна патентна заявка WO 92/21668) в сух диметилсулфоксид (60 мл) се прибавя бавно при стайна температура и разбъркване към суспензия на натриев хидрид (0,6 г) в диметилсулфоксид (20 мл). След добавката реакционната смес се разбърква още 30 минути, след което се добавя на капки метилйодид (6 мл). Реакционната смес се разбърква един час пристайна температура, добавя се вода (160 мл) и сместа се екстрахира с диетилов етер. Органичният слой се промива с вода и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на смес от дихлорметан/етилацетат (9,8:0,2) като елуент се получава 6-хлор-4-метил-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он. Добив 3,8 г (т.т. 122-125°C).

6-Хлор-4-метил-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (3,8 г) се прибавя при разбъркване към разтвор на литиевоалуминиев хидрид (1,92 г) в сух тетраhydroфуран (160 мл). След добавката реакционната

смес се нагрява на обратен хладник 15 минути и се охлажда. Излишекът от литиевоалуминиев хидрид се разлага чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителят се отстранява от филтрата чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на смес от дихлорметан/етанол (9,5:0,5) като елуент се получава масло (2,62 г), което се разтваря в диетилов етер и се подкислява с газообразен хлороводород. Утаеният 6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин хидрохлорид се отделя чрез филтруване и се прекристализира из етанол/ диетилов етер. Добив 2,38 г (т.т. 209-211°C).

При гореописания ВИСМ-тест, доза от 100 мг/кг от това съединение инхибира пристъпите при 50% от тестваните мишки.

Пример 6

4,5-Дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (12 г, получен аналогично на пример 1 от Международна патентна заявка WO 92/21668) се прибавя при разбъркване към разтвор на литиевоалуминиев хидрид (6,3 г) в сух тетраhydroфуран (400 мл). След добавката реакционната смес се нагрява на обратен хладник 10 минути и се охлажда. Излишекът от литиевоалуминиев хидрид се разлага чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителят се отстранява от филтрата чрез изпаряване, при което се получава 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин под формата на масло, което се използва без по-нататъшно пречистване. Добив 9,4 г.

Смес от 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (4,56 г), мравчена киселина (20 мл) и толуен (60 мл) се нагрява 4 часа на обратен хладник при 90°C и след това още 3 часа при 120°C. Разтворителят се отстранява

от сместа чрез изпаряване под намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 4-формил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 3,73 г (т.т. 84-87°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 17,9 мг/кг.

Пример 7

Разтвор на 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,5 г, получен както е описано в първия параграф на пример 6) в оцетен анхидрид (15 мл) се разбърква един час при стайна температура. Реакционната смес се излива върху лед и се екстрахира с дихлорметан. Органичният слой се суши и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, при което се получава 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 1,55 г (т.т. 69-70°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 65,7 мг/кг.

Пример 8

Разтвор на 3-хлорпербензоена киселина (1,03 г) в дихлорметан (100 мл) се добавя на капки при разбъркване и охлаждане от 0°C до -2°C към разтвор на 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,03 г, получен както е описано в пример 7) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква 15 минути, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (9:1) като елуент се получава 4-ацетил-2,3,4,5-

тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид, който се прекристализира из етилацетат. Добив 0,67 г (т.т. 156-157°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 37,8 мг/кг.

Пример 9

Разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,6 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 1) в оцетен анхидрид (15 мл) се разбърква един час при стайна температура. Реакционната смес се излива върху лед и се екстрахира с дихлорметан. Органичният слой се суши и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, при което се получава 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 1,68 г (т.т. 79-81°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 4,6 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 48,5 мг/кг.

Пример 10

Разтвор на 3-хлорпербензоена киселина (1,14 г) в дихлорметан (100 мл) се добавя на капки при разбъркване и охлаждане от 0°C до -2°C към разтвор на 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,34 г, получен както е описано в пример 9) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква 15 минути, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (95:5) като елуент се получава 4-ацетил-6-хлор-

2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид, който се прекристализира из етилацетат. Добив 1,15 г (т.т. 119-121°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 22,6 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 52,8 мг/кг.

Пример 11

Разтвор на 6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (2,04 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 3) в оцетен анхидрид (22 мл) се разбърква един час при стайна температура. Реакционната смес се излива върху лед и се екстрахира с дихлорметан. Органичният слой се суши и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка подредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (97:3) като елуент се получава 4-ацетил-6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин под формата на масло. Добив 1,7 г.

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 21,5 мг/кг.

Пример 12

Разтвор на 6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (0,91 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 4) в оцетен анхидрид (10 мл) се разбърква един час при стайна температура. Реакционната смес се излива върху лед и се екстрахира с дихлорметан. Органичният слой се суши и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, при което се получава 4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 0,93 г (т.т. 71-73°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 49,4 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, доза от 100 мг/кг от това съединение

инхибира пристъпи при 50% от тестваните мишки.

Пример 13

Разтвор на пропионил хлорид (2,39 г) в дихлорметан (50 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (8,58 г, получен както е описано в първия параграф на пример 6) в дихлорметан (100 мл). Реакционната смес се разбърква 45 минути при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (98:2) като елуент се получава 4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин под формата на масло. Добив 2,9 г.

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 48,1 мг/кг.

Пример 14

Разтвор на пропионил хлорид (0,92 г) в дихлорметан (10 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,99 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 1) и триетиламин (1,01 г) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква 30 минути при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 1,14 г (т.т. 55-57°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 44,7 мг/кг.

Пример 15

Разтвор на бензоилхлорид (3,93 г) в дихлорметан (50 мл) се добавя

на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (4,5 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 1) и триетиламин (2,82 г) в дихлорметан (100 мл). Реакционната смес се разбърква 15 минути при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етанол/вода. Добив 5,93 г (т.т. 64-72°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 49,2 мг/кг.

Пример 16

Разтвор на метансулфинилхлорид (0,98 г) в дихлорметан (10 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,99 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 1) и триетиламин (1,01 г) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква един час при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (98:2) като елуент се получава 6-хлор-4-метилсулфинил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етилацетат/хексан. Добив 2,1 г (т.т. 82-84°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 19,6 мг/кг.

Пример 17

Разтвор на метансулфонилхлорид (3,3 г) в дихлорметан (15 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (4,8 г, получен както е описано в

първия параграф на пример 6) и триетиламин (2,9 г) в дихлорметан (100 мл). Реакционната смес се разбърква един час при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 3 г (т.т. 98-100°C).

При гореописания VICM-тест, ED_{50} за това съединение е 40,8 мг/кг.

При гореописания MESM-тест, ED_{50} за това съединение е 51,6 мг/кг.

Пример 18

Разтвор на 3-хлорпербензоена киселина (1,4 г) в дихлорметан (200 мл) се добавя на капки при разбъркване и охлаждане от 0°C до -2°C към разтвор на 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (2 г, получен както е описано в пример 17) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква 15 минути, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (95:5) като елуент се получава 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид, който се прекристализира из етанол. Добив 1,65 г (т.т. 195-197°C).

При гореописания VICM-тест, ED_{50} за това съединение е 27,4 мг/кг.

Пример 19

Разтвор на метансулфонилхлорид (3,43 г) в дихлорметан (30 мл) се

добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (5,2 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 1) и триетиламин (3,03 г, 0,03 мл) в дихлорметан (100 мл). Реакционната смес се разбърква един час при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 6,06 г (т.т. 85-86°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 41,3 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 19,5 мг/кг.

Пример 20

Разтвор на 3-хлорпербензоена киселина (2,26 г) в дихлорметан (150 мл) се добавя на капки при разбъркване и охлаждане от 0°C до -2°C към разтвор на 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (3,05 г, получен както е описано в пример 19) в дихлорметан (100 мл). Реакционната смес се разбърква 15 минути, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (95:5) като елуент се получава 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид, който се прекристализира из етилацетат. Добив 2,86 г (т.т. 167-169°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 36,2 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 31,9 мг/кг.

Пример 21

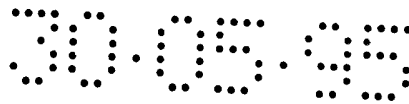
Разтвор на метансулфонилхлорид (1,83 г) в дихлорметан (30 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (2,65 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 3) и триетиламин (1,6 г) в дихлорметан (60 мл). Реакционната смес се разбърква 20 минути при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 6-флуор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 3,3 г (т.т. 115-117°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 33,8 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 30,5 мг/кг.

Пример 22

Разтвор на метансулфонилхлорид (1,69 г) в дихлорметан (20 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (2 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 4) и триетиламин (1,51 г) в дихлорметан (30 мл). Реакционната смес се разбърква 1 час при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 6-метил-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етилацетат/хексан. Добив 2,48 г (т.т. 128-



130°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 116,3 мг/кг.

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 102,2 мг/кг.

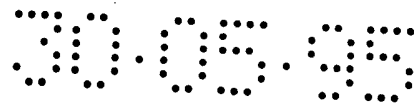
Пример 23

Разтвор на етансулфонилхлорид (3,8 г) в дихлорметан (50 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (4,29 г, получен както е описано в първия параграф на пример 6) в дихлорметан (100 мл). Реакционната смес се разбърква 1 час при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на трихлорметан като елуент се получава 4-етилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 4,25 г (т.т. 78-80°C).

При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 22,3 мг/кг.

Пример 24

Разтвор на етансулфонилхлорид (1,28 г) в дихлорметан (10 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,99 г, получен аналогично на неговия хидрохлорид, както е описано в пример 1) и триетиламин (1,01 г) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква 1 час при стайна температура, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се



отстранява чрез изпаряване. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 4-етилсулфонил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етилацетат/хексан. Добив 2,53 г (т.т. 126-128°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 90,4 мг/кг.

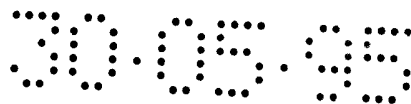
При гореописания МЕСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 35,1 мг/кг.

Пример 25

Смес на 4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (1,79 г, получен както в пример 1 на Международна патентна заявка WO 92/21668) и реагент на Lawesson (2,22 г) в сух толуен (100 мл) се нагрява при разбъркване 3 часа при 100°C. Сместа се оставя да изстине до стайна температура. Утаеното твърдо вещество се отделя чрез филтруване, промива се с толуен и се суши, при което се получава 4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-тион. Добив 1,78 г (т.т. 215-219°C).

Смес от 4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-тион (1,56 г), хидроксиламин хидрохлорид (0,83 г) и натриев ацетат (0,98 г) в сух етанол (100 мл) се нагрява 3 часа на обратен хладник. Сместа се охлажда и утаеното твърдо вещество се отделя чрез филтруване и се промива с вода. След пречистване на утайката посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (95:5) като елуент се получава 3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етанол. Добив 1,2 г (т.т. 208-210°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED_{50} за това съединение е 31,5 мг/кг.



Пример 26

Смес на 6-хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (4,27 г, получен както в пример 11 на Международна патентна заявка WO 92/21668) и реагент на Lawesson (4,90 г) в сух толуен (170 мл) се нагрива при разбъркване на обратен хладник 1 час. Сместа се оставя да изстине до стайна температура и утаеният 6-хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-тион се отделя чрез филтруване, промива се с толуен и се суши. Добив 4,16 г (т.т. 210-212°C).

Смес от 6-хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-тион (3,90 г), хидроксиламин хидрохлорид (1,77 г) и натриев ацетат (2,09 г) в сух етанол (175 мл) се нагрива при разбъркване 1 час на обратен хладник. Сместа се охлажда и утаеният 6-хлор-3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин се отделя чрез филтруване, промива се с вода и се прекристализира из етанол. Добив 2,6 г (т.т. 180-183°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 5,0 мг/кг.

Пример 27

Смес на 6-метил-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (3,26 г, получен аналогично на пример 13 на Международна патентна заявка WO 92/21668) и реагент на Lawesson (3,93 г) в сух толуен (170 мл) се нагрива при разбъркване на обратен хладник 1 час. Сместа се оставя да изстине до стайна температура и утаеният 6-метил-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-тион се отделя чрез филтруване, промива се с толуен и се суши. Добив 3,30 г (т.т. 228-230°C).

Смес от 6-метил-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-тион (3,13 г),

хидроксиламин хидрохлорид (1,56 г) и натриев ацетат (1,84 г) в сух етанол (175 мл) се нагрява при разбъркване 1 час на обратен хладник. Сместа се охлажда и утаеният 3-хидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин се отделя чрез филтруване, промива се с вода и се прекристализира из етанол. Добив 2,23 г (т.т. 188-190°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 20,1 мг/кг.

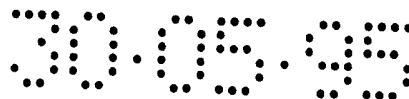
Пример 28

Диметилсулфат (1,26 г) се добавя на капки към интензивно разбърквана суспензия на 3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (2 г, получен аналогично на пример 25) в смес от 10% воден разтвор на натриев хидроксид (4 мл) и етанол (150 мл). Реакционната смес се държи 24 часа при стайна температура и след това се екстрахира с дихлорметан. Органичният слой се суши и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. След пречистване на твърдия остатък посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 1,51 г (т.т. 101-102°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 58,2 мг/кг.

Пример 29

Воден разтвор на натриев хидроксид (10%, 4 мл) се добавя към суспензия на 6-хлор-3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (2,29 г, получен както в пример 26) в етанол (150 мл). След 15 минути към сместа на капки се добавя диметилсулфат (1,33 г). Реакционната смес се разбърква 22 часа при стайна температура и след това разтворителят се



отстранява чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством хроматография върху силикагел при използване на дихлорметан и след това на дихлорметан/етанол (97:3) като последователни елуенти се получава 6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из n-хексан. Добив 1,21 г (т.т. 120-121°C).

При гореописания ВИСМ-тест, доза от 100 мг/кг от това съединение инхибира пристъпи при 50% от тестваните мишки.

Пример 30

Смес от 4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (5,37 г, получен както в пример 1 на Международна патентна заявка WO 92/21668) и фосфорен пентахлорид (6,3 г) в сух толуен се нагрява 2 часа при 50°C. Утаеният продукт се отделя чрез филтруване, промива се с толуен и се суши, при което се получава 3-хлор-2,5-дихидро-1,4-бензотиазепин. Добив 5,2 г (т.т. 164-168°C). Този суров продукт се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

3-Хлор-2,5-дихидро-1,4-бензотиазепин (5 г) и 33% разтвор на метиламин в абсолютен етанол (150 мл) се нагряват на обратен хладник 1 час. Сместа се охлажда и филтрува. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на етилацетат/етанол (1:1) като елуент се получава 3-метилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етанол. Добив 0,51 г (т.т. 278-280°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 20,8 мг/кг.

Пример 31

Към разбърквана суспензия на 6-хлор-4,5-дихидро-1,4-бензотиазепин-3 (2H)-он (6,0 г, получен както в пример 1 на Международна патентна заявка WO 92/21668) в сух толуен (450 мл) се добавя на порции фосфорен пентахлорид (5,84 г). Реакционната смес се нагрива 5,5 часа на маслена баня при 50-60°C. След охлаждане, суровата утайка от 3,6-дихлор-2,5-дихидро-1,4-бензотиазепин се отделя чрез филтруване и се промива с толуен. Добив 4,85 г. Този суров продукт се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

Разтвор на анилин (4,8 мл) в сух етанол (10 мл) се добавя на капки при стайна температура и разбъркване към разтвор на 3,6-дихлор-2,5-дихидро-1,4-бензотиазепин (2,5 г) в сух етанол (65 мл). Реакционната смес се нагрива 9,5 часа на обратен хладник, охлажда се до стайна температура, филтрува се и разтворителят се отстранява от филтратата чрез изпаряване при намалено налягане. Маслообразният остатък се разделя на фракции чрез хроматография върху силикагел, използвайки като елуент хлороформ/етанол (50:1). След пречистване на фракциите, съдържащи продукта посредством флеш-хроматография при използване на етилацетат/хексан (2:3) като елуент се получава 6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из етилацетат/хексан. Добив 0,27 г (т.т. 150-152°C).

При гореописания ВИСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 16,3 мг/кг.

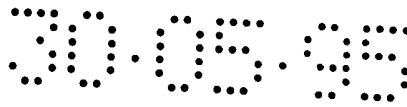
30.05.95

A-394/95-PC

ПРЕРАБОТЕНИ СТРАНИЦИ

В ОТГОВОР НА ДОКЛАДА ОТ МЕЖДУНАРОДНАТА

ПРЕДВАРИТЕЛНА ЕКСПЕРТИЗА



2

в които $n = 0, 1$ или 2 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или алкилни групи (евентуално заместени с един или повече халогени);

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или алкилни групи или заедно представляват група с формула $=NR_{12}$, където R_{12} е H, хидрокси-група, алкилна група, фенил или алкокси-група; всяка алкилна група, фенил или алкокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

R_5 представлява: а) H; б) алкилна група; в) група с формула $-COR_{13}$, където R_{13} е H, алкилна група или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); г) група с формула $-S(O)_pR_{14}$, където $p = 1$ или 2 и R_{14} е алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); всяка алкилна група или фенил могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогени;

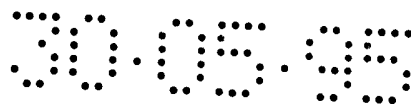
R_8 до R_{11} независимо един от друг представляват H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, алканоилна група с 1 до 4 въглеродни атома, карбокси-група, алканоилокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли;

при условията, че:

- (1) когато $n = 0$: поне единият от R_1 до R_{11} е различен от H;
- (2) когато $n = 0, 1$ или 2 : R_1, R_2 и R_3 са независимо един от друг H или алкил; R_4 и R_6 са и двата H; R_5 е H, алкил или алканоил; един от R_8 или R_9 и един от R_9 до R_{10} е независимо H, халоген, нитро-група, алкилна група, алкокси-група или трифлуорметилна група, като останалите от R_8 до



R_{11} са H, а R_7 е различен от алкил;
намират приложение при терапията на пристъпи и/или неврологични
разстройства като епилепсия и/или като невропротективни средства за
предпазване от състояния, като удар.

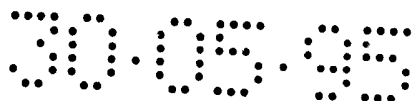
Предшестващо състояние на техниката

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 до R_4 , R_6 до R_8
и R_{11} са всички H; R_5 е H или ацетил; R_9 и R_{10} са едновременно
метокси-групи, са известни от: Szabo et al., Chem. Ber. 119, 2904-
2913 (1986).

Съединения с формула I, в които $n = 0$ или 2; R_1 до R_6 и
 R_8 до R_{11} са всички H; R_7 е метилна група и R_9 и R_{10} са
едновременно метокси-групи, са известни от: J. Org. Chem. 30(8),
2812-2818 (1965)(Eng).

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_7
са всички H; R_3 е правовеижна алкилна група с 1 до 4
въглеродни атома; R_4 е правовеижна алкилна група с 2 до 4
въглеродни атома; R_8 до R_{11} са независимо един от друг H,
халоген, нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома
(евентуално заместена с един или повече халогени); алкокси-група
с 1 до 4 въглеродни атома (евентуално заместена с един или
повече халогени), са известни като интермедиати при
получаването на съединенията, заявени в международна патентна
заявка WO 93/16055 (Wellcome)(виж формула V на стр. 18).

Съединения с формула I, в които $n = 0$, 1 или 2; R_1 , R_2 и R_3
са независимо един от друг H или алкилна група с 1 до 4



въглеродни атома; R_4 и R_6 са H; R_5 е H, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или алканоилна група с 1 до 5 въглеродни атома; R_7 е алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома; един от R_8 или R_9 и един от R_{10} или R_{11} е независимо H, халоген, нитро-група, алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома или трифлуорметилна група, а останалите заместители от R_8 до R_{11} са H, са известни от Френска патентна заявка 4916-M (Hoffmann la Roche) (съответстваща *inter alia* на AU 409345) и е посочено, че имат фармацевтична активност като антиконвулсанти. Заявката не съдържа фармацевтични данни в подкрепа на това твърдение.

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 до R_4 , R_6 до R_8 , R_{10} и R_{11} са всички H; R_5 е H или бромацетилна група; R_9 е H или алкокси-група с 1 до 3 въглеродни атома, са известни като интермедиати за получаването на съединенията, заявени в международната патентна заявка WO 92/12143 (Капеко)(виж страници 4, 5 и 7)(съответстващо на EP 0565721).

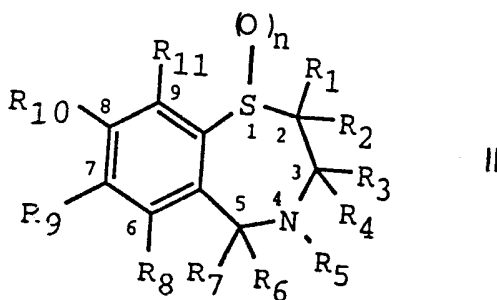
Съединения с формула I, в които $n = 0$ или 1; R_1 до R_4 , R_6 и R_7 са независимо един от друг H или алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома; R_5 е H, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или алканоилна група с 1 до 5 въглеродни атома; един от R_8 или R_9 и един от R_9 или R_{10} е независимо H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, алканоилна група с 1 до 5 въглеродни атома или алканоилокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, като другият R_8 или R_9 е H или хлор, а другият R_9 или R_{10} е H, са известни като Friedel-Crafts'-ови катализатори от Европейска патентна заявка 0368063 (Bayer) (със заявен приоритет от DE 3837574 и DE 3837575 и съответстваща на US 4990707).

Съединения с формула I, в които $n = 0$; R_1 до R_4 и R_6 до R_{11} са всички H; R_5 е H или бензоил, са известни от: Boudet et al., C. R. Acad. Sci. Paris Серия C, 282, стр. 249-251 (26 януари 1976).

Съединения с формула I, в които $n = 0$: R_1 до R_3 и R_6 до R_{11} са всички H; R_4 е H или метилна група; R_5 е дихлорацетилна група; когато $n = 1$ или 2 : R_1 до R_3 и R_5 до R_{11} са всички H; R_4 е H или метилна група; когато солта е хидрохлоридна сол, са известни от: Indian J. Chem., 7(9), стр. 862-5 (Eng) (във връзка с Chem. Abs., 71, 124391p (1969) и Chem. Abs. 8th Coll. Subst. Ind., стр. 4452S.

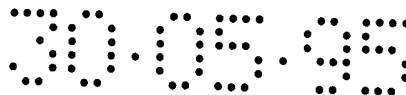
Техническа същност на изобретението

По такъв начин настоящето изобретение предлага нови съединения с формула II:



в които $n = 0, 1$ или 2 ; R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома (евентуално заместени с един или повече халогени);

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома или заедно представляват група с формула $=NR_{12}$, където R_{12} е H, хидрокси-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, фенил или алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома; всяка алкилна,



фенилна или алкокси-група може да бъде заместена с един или повече халогени;

R_5 представлява: а) H; б) алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома; в) група с формула -COR₁₃, където R₁₃ е H, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R₃ и R₄ са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); г) група с формула -S(O)_pR₁₄, където p = 1 или 2 и R₁₄ е алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R₃ и R₄ са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); всяка алкилна група или фенил могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогени;

R₈ до R₁₁ независимо един от друг представляват H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, алканоилна група с 1 до 4 въглеродни атома, карбокси-група, алканоилокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може да бъде заместена с един или повече халогени; техни стереоизомери;

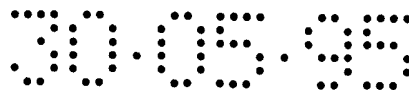
техни фармацевтично приемливи соли;

при условие, че:

(А) когато n = 0, R₁ до R₄, R₆ до R₈ и R₁₁ са всички H; R₅ е H или ацетил; R₉ е метокси-група; R₁₀ не е метокси-група;

(Б) когато n = 0 или 2; R₁ до R₆, R₈ и R₁₁ са всички H; R₇ е метилна група; R₉ е метокси-група; R₁₀ не е метокси-група;

(В) когато n = 0; R₁, R₂, R₅, R₆ и R₇ са всички H; R₃ е алкилна група с права верига; R₈ до R₁₁ са независимо един от друг H, халоген, нитро-група, алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогена), или алкокси-група (евентуално заместена с един или повече халогена); R₄ не е правоверижна алкилна група с 2 до 4 въглеродни атома;



ба

(Г) когато $n = 0, 1$ или 2 ; R_1, R_2 и R_3 са независимо един от друг Н или алкилна група; R_4 и R_6 са Н; R_5 е Н, алкилна или алканоилна група; единият от R_8 или R_9 и единият от R_{10} до R_{11} са независимо Н, халоген, нитро-група, алкилна група, алкокси-група или трифлуорметилна група; като останалите R_8 до R_{11} са Н; R_7 не е алкилна група;

(Д) когато $n = 0$; R_1 до R_4, R_6 до R_8 , и R_{10} до R_{11} са всички Н; R_5 е Н или бромацетил; R_9 не е Н или алкокси-група с 1 до 3 въглеродни атома;

(Е) когато $n = 0$ или 1 ; R_1 до R_4, R_6 и R_7 са независимо Н или алкилна група; един от R_8 или R_9 и един от R_9 или R_{10} е независимо един от друг Н, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група, алкокси-група, алканоилна група или алканоилокси-група, като другият R_8 или R_9 е Н или хлор и другият R_9 до R_{10} е Н; R_5 не е Н, алкил или алканоил;

(Ж) когато $n = 0$; R_1 до R_4 и R_6 до R_{11} са всички Н; R_5 не е Н или бензоил;

(З) когато $n = 0$; R_1 до R_3 и R_6 до R_{11} са всички Н; R_4 е Н или метилна група; R_5 не е дихлорацетил; когато $n = 1$ или 2 ; R_1 до R_3 и R_5 до R_{11} са всички Н; R_4 не е Н или метилна група; когато $n = 1$ или 2 ; R_1 до R_{11} са всички Н; солта на съединенията с формула I не е хидрохлоридна сол.

Предпочетени съединения с формула I или II са тези, при които (при условията (1) и (2) както по-горе):

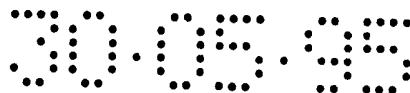
$n = 0$ или 1 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват Н или метил;

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват Н или метилни групи или заедно представляват имино, метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

R_5 представлява Н или метилна група; когато R_3 и R_4 са Н или метилна група, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

един от R_8 до R_{11} е Н, флуор, хлор, бром, йод, метилна група (евентуално заместена с един или повече халогени), метокси-група (евентуално



6b

заместена с един или повече халогени), нитро-група, циано-група, карбокси-група, ацетилна група, диметилкарбамоилна група или диметилсулфамоилна група; останалите групи от R_8 до R_{11} са H; техни стереоизомери; техни фармацевтично приемливи соли.

По-предпочетени съединения с формула I или II са тези, при които (при условията (1) и (2) както по-горе):

$n = 0$ или 1;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 са H; R_3 и R_4 са H или заедно представляват метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

R_8 е метилна група, флуор или хлор;

R_9 до R_{11} са H;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли.

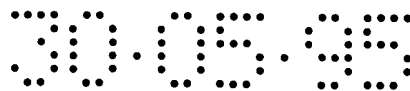
Специфични съединения с формула I или II, в които $n = 0$, са:

6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;



от сместа чрез изпаряване под намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан като елуент се получава 4-формил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин, който се прекристализира из хексан. Добив 3,73 г (т.т. 84-87°C).

При гореописания ВІСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 17,9 мг/кг.

Пример 7

Разтвор на 2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,5 г, получен както е описано в първия параграф на пример 6) в оцетен анхидрид (15 мл) се разбърква един час при стайна температура. Реакционната смес се излива върху лед и се екстрахира с дихлорметан. Органичният слой се суши и разтворителят се отстранява чрез изпаряване, при което се получава 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин [съединение, известно като Friedel-Crafts'-ов катализатор от Пример 46 на EP 0368063 (Bayer)]. Продуктът се прекристализира из хексан. Добив 1,55 г (т.т. 69-70°C).

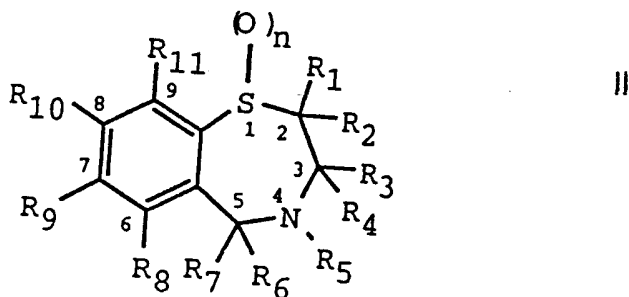
При гореописания ВІСМ-тест, ED₅₀ за това съединение е 65,7 мг/кг.

Пример 8

Разтвор на 3-хлорпербензоена киселина (1,03 г) в дихлорметан (100 мл) се добавя на капки при разбъркване и охлаждане от 0°C до -2°C към разтвор на 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин (1,03 г, получен както е описано в пример 7) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се разбърква 15 минути, след това се промива с вода, суши се и разтворителят се отстранява чрез изпаряване при намалено налягане. След пречистване на остатъка посредством флеш-хроматография при използване на дихлорметан/етанол (9:1) като елуент се получава 4-ацетил-2,3,4,5-

Патентни претенции

1. Съединения с формула II:



в които $n = 0, 1$ или 2 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома (евентуално заместени с един или повече халогени);

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома или заедно представляват група с формула $=NR_{12}$, където R_{12} е H, хидрокси-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, фенил или алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома; всяка алкилна група, фенил или алкокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

R_5 представлява: а) H; б) алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома ;

в) група с формула $-COR_{13}$, където R_{13} е H, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група

(евентуално заместена с един или повече халогени); г) група с формула $-S(O)_p R_{14}$, където $p = 1$ или 2 и R_{14} е алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); всяка алкилна група или фенил могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогени;

R_8 до R_{11} независимо един от друг представляват H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, алканоилна група с 1 до 4 въглеродни атома, карбокси-група, алканоилокси-група с 1 до 4 въглеродни атома,



карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли;

при условие, че:

когато $n = 0$, R_1 до R_4 , R_6 до R_8 и R_{11} са всички H; или: когато R_5 е H или ацетил, R_9 както и R_{10} не са метокси-групи, или: когато R_5 и R_{10} са едновременно H, R_9 не е метокси-група;

когато $n = 0$ или 2; R_1 до R_6 и R_{10} до R_{11} са всички H; R_7 е метилна група; R_8 както и R_9 не са метокси-групи;

когато $n = 0$; R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_7 са всички H; R_3 е алкилна група; R_8 до R_{11} са независимо един от друг H, халоген, нитро-група, алкилна група, халогенирана алкилна група, алкокси-група или халогенирана алкокси-група; R_4 не е алкилна група с 2 до 4 въглеродни атома;

когато $n = 0$; R_1 до R_3 и R_6 до R_{11} са всички H; или: когато R_4 не е H, R_5 е H, етилна, ацетилна или бензоилна групи; или: когато R_4 е метилна група, R_5 не е H.

2. Съединения с формула II съгласно претенция 1, при които:

$n = 0$ или 1;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или метилни групи;

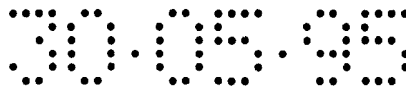
R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или метилни групи или заедно представляват имино, метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H или метилна група, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна,

метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;
 един от R_8 до R_{11} е H, флуор, хлор, бром, йод, метилна група, евентуално
 заместена с един или повече халогени, метокси-група, група, евентуално
 заместена с един или повече халогени, нитро-група, циано-група,
 карбокси-група, ацетилна група, диметилкарбамоилна група или
 диметилсулфамоилна група; останалите групи от R_8 до R_{11} са H;
 техни стереоизомери;
 техни фармацевтично приемливи соли.

3. Съединения с формула II съгласно коя да е от предишните
 претенции, при които:
 $n = 0$ или 1;
 R_1 , R_2 , R_6 и R_7 са H;
 R_3 и R_4 са H или заедно представляват метилимино, фенилимино,
 хидроксиимино или метоксиимино-групи;
 R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H, R_5 е формилна,
 ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна
 или етилсулфонилна групи;
 R_8 е метилна група, флуор или хлор;
 R_9 до R_{11} са H;
 техни стереоизомери;
 техни фармацевтично приемливи соли.

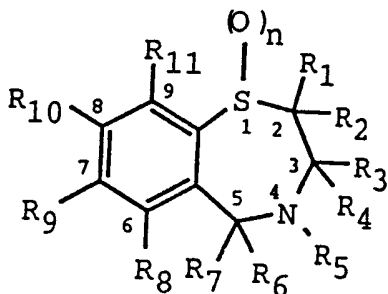
4. Съединения с формула II съгласно коя да е от предишните
 претенции, избрани измежду:
 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
 6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
 6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
 6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;



- 4-формил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 4-ацетил-6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метилсульфинил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-флуор-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-метил-4-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-етилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-етилсульфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 3-хидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 3-метилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

- 6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- техни стереоизомери;
- техни фармацевтично приемливи соли.

количество от съединения с формула I



при които:

$n = 0, 1$ или 2 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома (евентуално заместени с един или повече халогени);

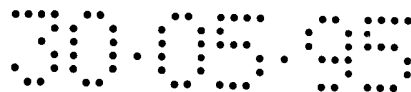
R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или алкилни групи с 1 до 4 въглеродни атома или заедно представляват група с формула $=NR_{12}$, където R_{12} е H, хидрокси-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, фенил или алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома; всяка алкилна група, фенил или алкокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

R_5 представлява: а) H; б) алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома;

в) група с формула $-COR_{13}$, където R_{13} е H, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група

(евентуално заместена с един или повече халогени); г) група с формула $-S(O)_pR_{14}$, където $p = 1$ или 2 и R_{14} е алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома или фенил, като R_3 и R_4 са H или алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени); всяка алкилна група или фенил могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогени;

R_8 до R_{11} независимо един от друг представляват H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома, алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома, алканоилна група с 1 до 4 въглеродни атома, карбокси-група, алканоилокси-група с 1 до 4 въглеродни атома,



карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли;

при условие, че когато $n = 0$, поне един от R_1 до R_{11} не е H;

заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

6. Фармацевтични композиции съгласно претенция 5, съдържащи терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, при които: $n = 0$ или 1;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или метилни групи;

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или метилни групи или заедно представляват имино, метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

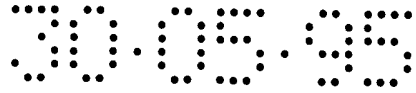
R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H или метилна група, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

един от R_8 до R_{11} е H, флуор, хлор, бром, йод, метилна група, евентуално заместена с един или повече халогени, метокси-група, група, евентуално заместена с един или повече халогени, нитро-група, циано-група, карбокси-група, ацетилна група, диметилкарбамоилна група или диметилсулфамоилна група; останалите групи от R_8 до R_{11} са H;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли.

7. Фармацевтични композиции съгласно коя да е от претенции 5 или



б, съдържащи терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, при които:

$n = 0$ или 1 ;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 са H;

R_3 и R_4 са H или заедно представляват метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

R_8 е метилна група, флуор или хлор;

R_9 до R_{11} са H;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли.

8. Фармацевтични композиции съгласно коя да е от претенции 5 до 7, съдържащи терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, избрани измежду:

6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;

6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

4-формил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;

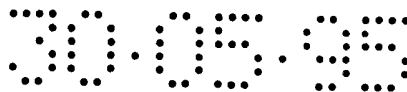
4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

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

4-ацетил-6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;

4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;



- 6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-флуор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-метил-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 4-етилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-етилсулфонил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 3-хидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 3-метоксиимино-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 3-метилимино-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетраhydro-1,4-бензотиазепин;
- техни стереоизомери;
- техни фармацевтично приемливи соли.

9. Метод за терапия на пристъпи, състоящ се в приложение на нуждаещия се от това пациент на терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8.

10. Метод за терапия на неврологични разстройства, състоящ се в приложение на нуждаещия се от това пациент на терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8.

11. Метод за терапия на епилепсия, състоящ се в приложение на нуждаещия се от това пациент на терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8.
12. Метод за невропротекция, състоящ се в приложение на нуждаещия се от това пациент на терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8.
13. Метод за протекция срещу удар, състоящ се в приложение на нуждаещия се от това пациент на терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8.
14. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за терапия на пристъпи.
15. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за терапия на неврологични разстройства.
16. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за терапия на епилепсия.
17. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, като невропротективни средства.
18. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, като средства за предпазване от удар.
19. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за производство на медикаменти за терапия на пристъпи.

20. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за производство на медикаменти за терапия на неврологични разстройства.

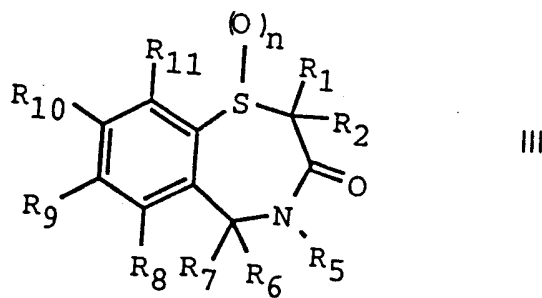
21. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за производство на медикаменти за терапия на епилепсия.

22. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за производство на медикаменти за невропротекция.

23. Употреба на съединения с формула I, описани в коя да е от претенции 5 до 8, за производство на медикаменти за предпазване от удар.

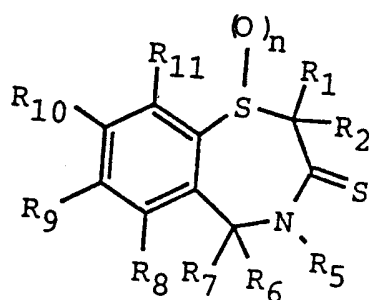
24. Методи за получаване на съединения с формула II съгласно претенции 1 до 5, включващи един или повече от следните етапи А) до И):

А) редукция на съединения с формула III



където R_5 е H или алкилна група, до получаване на съединения с формула II, където R_3 и R_4 са H или алкилна група;

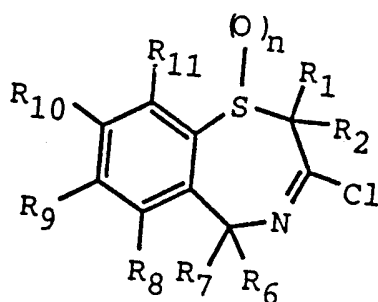
Б) реакция между съединения с формула $R_{12}NH_2$ и съединения с формула IV



IV

за получаване на съединения с формула II, където R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$;

В) реакция между съединения с формула $R_{12}NH_2$ и съединения с формула V



V

до получаване на съединения с формула II, където R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$ и R_5 е H;

Г) реакция между алкилиращ агент като алкилсулфат и съединения с формула II, където R_3 и R_4 заедно са хидрокси-амино-група, до получаване на съединения с формула I или II, където R_3 и R_4 заедно представляват алкоксиимино-група;

Д) алкилиране на съединения с формула II, където R_5 е H, до получаване на съединения с формула II, където R_5 е алкилна група;

30.05.95

12

Е) ацилиране на съединения с формула II, където R_5 е H и $n = 0$ или 2, до получаване на съединения с формула II, където R_5 е група с формула $-\text{COR}_{13}$;

Ж) реакция между съединения с формула II, където R_5 е H и сулфониращ или сулфиниращ агент, до получаване на съединения с формула II, където R_5 е група с формула $-\text{S(O)}_p\text{R}_{14}$;

З) окисление на съединения с формула II, където $n = 0$, до получаване на съединения с формула II, където $n = 1$;

И) окисление на съединения с формула II, където $n = 0$ или 1, до получаване на съединения с формула II, където $n = 2$.

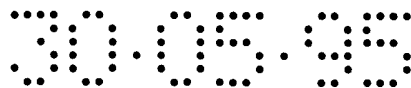
30.05.95

A-394/95-PC

ПРЕРАБОТЕНИ СТРАНИЦИ

В ОТГОВОР НА ДОКЛАДА ОТ МЕЖДУНАРОДНАТА

ПРЕДВАРИТЕЛНА ЕКСПЕРТИЗА



карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може евентуално да бъде заместена с един или повече халогени;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли;

при условие, че:

(А) когато $n = 0$: R_1 до R_4 , R_6 до R_8 и R_{11} са всички H; R_5 е H или ацетил, R_9 е метокси-група; R_{10} не е метокси-група;

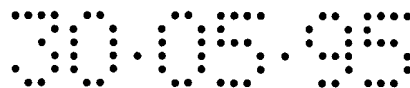
(Б) когато $n = 0$ или 2: R_1 до R_6 и R_8 и R_{11} са всички H; R_7 е метилна група; R_9 е метокси-група; R_{10} не е метокси-група;

(В) когато $n = 0$: R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_7 са всички H; R_3 е правоверижна алкилна група; R_8 до R_{11} са независимо един от друг H, халоген, нитро-група, алкилна група (евентуално заместена с един или повече халогени) или алкокси-група (евентуално заместена с един или повече халогени); R_4 не е правоверижна алкилна група с 2 до 4 въглеродни атома;

(Г) когато $n = 0$, 1 или 2: R_1 , R_2 и R_3 са независимо един от друг H или алкилна група; R_4 и R_6 са H; R_5 е H, алкилна или алканоилна група; един от R_8 или R_9 и един от R_{10} до R_{11} са независимо един от друг H, халоген, нитро-група, алкилна група, алкокси-група или трифлуорметилна група, като останалите заместители R_8 до R_{11} са всички H; R_7 не е алкилна група;

(Д) когато $n = 0$: R_1 до R_4 , R_6 до R_8 и R_{10} до R_{11} са всички H; R_5 е H или бромацетил, R_9 не е H или алкокси-група с 1 до 3 въглеродни атома;

(Е) когато $n = 0$ или 1: R_1 до R_4 , R_6 и R_7 са независимо един от друг H или алкилна група; един от R_8 или R_9 и един от R_9 или R_{10} са независимо H, халоген, циано-група, нитро-група, алкилна група, алкокси-група, алканоилна група или алканоилокси-група, като останалият R_8 или R_9 е H или хлор и останалият R_9 или R_{10} е H; R_5 не е H, алкилна група или алканоилна група;



(Ж) когато $n = 0$: R_1 до R_4 и R_6 до R_{11} са всички H; R_5 не е H или бензоилна група;

(З) когато $n = 0$: R_1 до R_3 и R_6 до R_{11} са всички H; R_4 е H или метилна група; R_5 не е дихлорацетилна група; когато $n = 1$ или 2 : R_1 до R_5 до R_{11} са всички H; R_4 не е H или метилна група; когато $n = 1$ или 2 : R_1 до R_{11} са всички H; солите на съединенията с формула I не са хидрохлоридни соли.

2. Съединения с формула II съгласно претенция 1, при които:

$n = 0$ или 1 ;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или метилни групи;

R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или метилни групи или заедно представляват имино, метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H или метилна група, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна,

метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

един от R_8 до R_{11} е H, флуор, хлор, бром, йод, метилна група (евентуално заместена с един или повече халогени), метокси-група, група (евентуално

заместена с един или повече халогени), нитро-група, циано-група,

карбокси-група, ацетилна група, диметилкарбамоилна група или

диметилсулфамоилна група; останалите групи от R_8 до R_{11} са H;

техни стереоизомери;

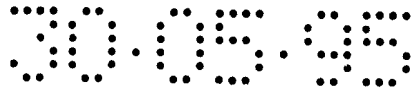
техни фармацевтично приемливи соли.

3. Съединения с формула II съгласно коя да е от предишните претенции, при които:

$n = 0$ или 1 ;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 са H;

R_3 и R_4 са H или заедно представляват метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;



R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи;

R_9 е метилна група, флуор или хлор;

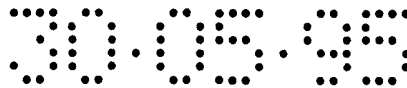
R_9 до R_{11} са H;

техни стереоизомери;

техни фармацевтично приемливи соли.

4. Съединения с формула II съгласно коя да е от предишните претенции, избрани измежду:

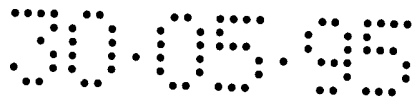
- 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-формил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 4-ацетил-6-флуор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-ацетил-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-пропионил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-бензоил-6-хлор-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метилсулфинил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
- 6-хлор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин 1-оксид;
- 6-флуор-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;



4a

6-метил-4-метилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
4-етилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-4-етилсулфонил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-3-хидроксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-хидроксиимино-6-метил-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-3-метоксиимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
3-метилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
6-хлор-3-фенилимино-2,3,4,5-тетрахидро-1,4-бензотиазепин;
техни стереоизомери;
техни фармацевтично приемливи соли.

5. Фармацевтични композиции, съдържащи терапевтично ефективно



карбамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома) или сулфамоилна група (евентуално заместена с алкилна група с 1 до 4 въглеродни атома); всяка алкилна, алкокси, алканоилна или алканоилокси-група може да бъде заместена с един или повече халогени; техни стереоизомери; техни фармацевтично приемливи соли; при условие, че:

(1) когато $n = 0$: поне един от R_1 до R_{11} не е H;

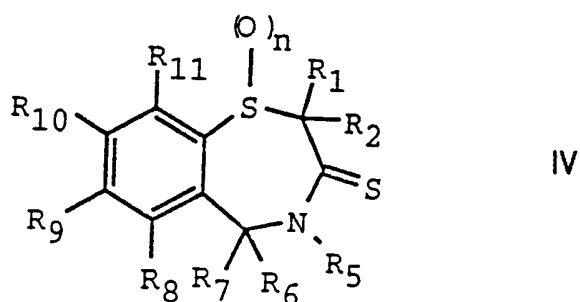
(2) когато $n = 0, 1$ или 2 : R_1, R_2 и R_3 са независимо един от друг H или алкилна група; R_4 и R_6 са H; R_5 е H, алкилна група или алканоилна група; един от R_8 или R_9 и един от R_9 или R_{10} са независимо един от друг H, халоган, нитро-група, алкилна група, алкокси-група или трифлуорметилна група, като останалите R_8 до R_{11} са H; R_7 не е алкилна група; заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

6. Фармацевтични композиции съгласно претенция 5, съдържащи терапевтично ефективно количество от съединения с формула I, при които: $n = 0$ или 1 ;

R_1, R_2, R_6 и R_7 независимо един от друг представляват H или метил; R_3 и R_4 независимо един от друг представляват H или метилни групи или заедно представляват имино, метилимино, фенилимино, хидроксиимино или метоксиимино-групи;

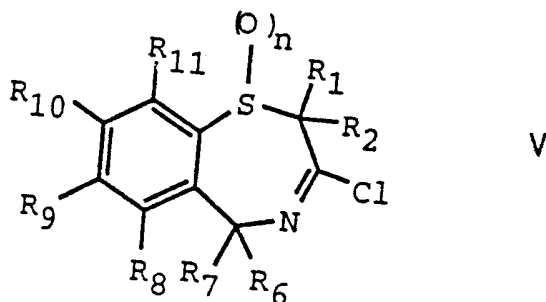
R_5 представлява H или метилна група; когато R_3 и R_4 са H или метилна група, R_5 е формилна, ацетилна, пропионилна, бензоилна, метилсулфинилна, метилсулфонилна или етилсулфонилна групи; един от R_8 до R_{11} е H, флуор, хлор, бром, йод, метилна група (евентуално заместена с един или повече халогени), метокси-група, група (евентуално заместена с един или повече халогени), нитро-група, циано-група, карбокси-група, ацетилна група, диметилкарбамоилна група или диметилсулфамоилна група; останалите групи от R_8 до R_{11} са H; техни стереоизомери; техни фармацевтично приемливи соли.

7. Фармацевтични композиции съгласно коя да е от претенции 5 или



за получаване на съединения с формула II, където R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$;

В) реакция между съединения с формула $R_{12}NH_2$ и съединения с формула V



до получаване на съединения с формула II, където R_3 и R_4 заедно представляват група с формула $=NR_{12}$ и R_5 е H;

Г) реакция между алкилиращ агент като алкилсулфат и съединения с формула II, където R_3 и R_4 заедно са хидроксиимино-група, до получаване на съединения с формула I или II, където R_3 и R_4 заедно представляват алкоксиимино-група;

Д) алкилиране на съединения с формула II, където R_5 е H, до получаване на съединения с формула II, където R_5 е алкилна група;