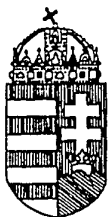


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 214 B

(21) A bejelentés száma: 4999/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 08. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
394 613 1989. 08. 16. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 498/04
A 61 K 31/55

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 09. 28. SZKV 92/09

(72) Feltalálók:

Effland, Richard Charles, Bridgewater,
New Jersey (US)
Klein, Joseph Thomas, Bridgewater, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.,
Somerville, New Jersey (US)

(54) **Eljárás pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-származékok és azokat
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű
vegyületek – a képletben

a ——— vonal jelentése adott esetben jelen levő kötés,
s amennyiben az 5,6-pozícióban egyszeres kötés van,
R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-
vagy 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, egy
–(CH₂)_mNR³R⁴ képletű csoport, ahol R³ és R⁴
jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és m je-
lentése 2 vagy 3, egy –CH₂C≡CH képletű csoport,
vagy egy (a) képletű csoport – ahol n jelentése 0
vagy 1,

R¹ és R² jelentése hidrogénatom vagy

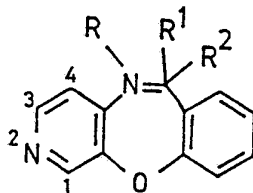
R¹ és R² a közbezárt szénatommal együtt egy C=O

csoportot alkot, vagy

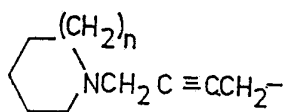
amennyiben kettős kötés van az 5,6-pozícióban
R és R¹ nem léteznek, és

R² egy (b) képletű csoportot jelent –,
optikai izomerjeik és gyógyászatilag elfogadható sóik
előállítására.

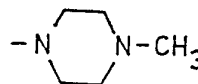
A vegyületek fájdalomcsillapítók, depresszióellenes
hatásúak, s memóriazavarok gyógyítására is alkal-
masak.



(I)



(a)



(b)

A leírás terjedelme: 10 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 206 214 B

A találmány tárgya eljárás az (1) általános képletű pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-származékok – a képletben

a — vonal jelentése adott esetben jelenlevő kötés, s amennyiben az 5,6-pozícióban egyszeres kötés van,

R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, egy $-(CH_2)_mNR^3R^4$ képletű csoport, ahol R^3 és R^4 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és m jelentése 2 vagy 3, egy $-CH_2C\equiv CH$ képletű csoport, vagy egy (a) képletű csoport – ahol n jelentése 0 vagy 1,

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom vagy $C=O$ csoportot alkot;

amennyiben kettős kötés van az 5,6-pozícióban

R és R^1 nem létezik, és

R^2 egy (b) képletű csoportot jelent –,

optikai izomerjeik vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására. A vegyületek depresszió kezelésére, fájdalom csökkentésére, memóriazavarok gyógyítására, mint például Alzheimer kórban csökkent kolinerg-funkcióval kapcsolatos memóriazavar esetén, használhatók önmagukban vagy adjuvánsokkal kombinálva.

A találmány szerinti eljárással előállítható $\Delta^{5(6)}$ -vegyület az (Ib) általános képletű 6-(4-metil-1-piperazinil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin.

A leírásban és az igénypontokban a kis szénatomszámú alkil kifejezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomos telített szénhidrogéngyököt értünk, mint például metil-, etil-, n-propil-, t-butil-, hexilcsoportot és hasonlókat. Az alkánsav kifejezés alatt olyan vegyületet értünk, amely egy karboxilcsoport és egy hidrogénatom vagy egy alkilcsoport kapcsolódásából keletkezik. Az alkánsavakra példa a hangyasav, ecetsav, propionsav, 2-metil-propionsav, hexánsav és hasonlóak. Az alkanoil-kifejezés alatt olyan gyököt értünk, amelyet az alkánsavból kapunk a hidroxilcsoport eltávolításával. Az alkanoil-gyökökre példa az acetyl-, propionil-, 2-metil-propionil-, hexanoil-csoport és hasonlóak. Halogénatom kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értjük. A kis szénatomszámú kifejezést bármelyik fent említett csoport esetében alkalmazhatjuk, s ekkor egy maximálisan 6 szénatomot tartalmazó szénláncra utal.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben nincs szimmetriaelem, optikai antipódok formájában vagy racém elegyként léteznek. Az optikai antipódokat előállíthatjuk a megfelelő racém formákból önmagában ismert optikai elválasztási módszerekkel, ideértve például a jól oldódó vegyületek diasztereomer sóinak elválasztását, melyeket egy bázikus aminocsoport és egy optikailag aktív sav jelenlétében alakíthatunk ki. Az optikailag aktív vegyületeket előállíthatjuk optikailag aktív elővegyületeket alkalmazó szintézissel is.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek felölelik az optikai izomereket és a racém formákat is. A vegyületek képletei szintén felölelik a jelzett vegyület összes lehetséges optikai izomerjét.

Az új piridobenzoxazepin-származékok találmány szerinti a, –d és f eljárással történő előállítását az 1. reakcióvázlat szemlélteti.

Azon célból, hogy kialakítsuk a piridobenzoxazepin-alaprendszert, azaz hogy előállítsuk a (4) általános képletű benzoxazepint, egy (1) általános képletű amino-piridil-oxi-benzoésztert (az előállítását leírja az US 372970 számú szabadalmi leírás, amely megfelel az EP 90112231.7 számú közzétételi iratnak) (2) általános képletű piridobenzoxazepinné ciklizálunk, melyet ezt követően (4) általános képletű benzoxazepinné redukálunk.

A ciklizálási reakciót úgy hajtjuk végre, hogy egy (1) általános képletű amino-piridil-oxi-benzoésztert – ahol R^5 jelentése alkilcsoport – egy bázissal reagáltatunk, amely bázis lehet alkálifémhidrid (lítium-hidrid, kálium-hidrid, vagy nátrium-hidrid), egy dipoláris aprotikus oldószerben, mint amilyen például a dimetil-acetamid, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid vagy hexametil-foszforamid. Előnyös a nátrium-hidrid és dimetil-formamid alkalmazása. A ciklizálás hőmérséklete nem nevezhető kritikussá, de célszerű a reakciót a környezet hőmérsékletén végrehajtani.

A (2) általános képletű pirido-benzoxazepinné (4) általános képletű piridobenzoxazepinné történő redukciót végrehajthatjuk egy alkálifémhidriddel, mint például lítium-alumínium-hidriddel egy éteres oldószerben, mint például tetrahydrofuranban a környezet hőmérsékletén.

Az oxazepinon-csoport nitrogénatomja szubsztituálásának a végrehajtása végett, azaz olyan (3) általános képletű pirido-benzoxazepinonok előállítása esetén ahol R^6 jelentése alkilcsoport vagy egy $-(CH_2)_mNR^3R^4$ csoport – ahol R^3 , R^4 és n jelentése a fentiek szerinti – vagy egy $-CH_2C\equiv CH$ képletű csoport, egy (2) általános képletű oxazepinont alkilezünk egy megfelelő halogéniddel, ahol a halogén jelentése klór- vagy brómatom. A reakciót dipoláris aprotikus oldószerben (például ilyen a dimetil-acetamid, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid vagy hexametil-foszforamid) egy alkálifémhidrid jelenlétében (például ilyen a nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid) -20 – 100 °C közötti hőmérséklettartományban hajtjuk végre.

Előnyös oldószerként dimetil-formamidot és előnyös alkálifémhidridként nátrium-hidridet alkalmazunk. Az alkilezési reakció hőmérséklete előnyösen 0 – 80 °C.

Hasonló módon alkilezünk egy (4) általános képletű oxazepint, például egy (5) általános képletű N-alkil-oxazepinné (ahol R^6 jelentése alkilcsoport) egy dialkilszulfát segítségével dimetil-formamidos oldatban, nátrium-hidrid jelenlétében 0 °C-on.

Olyan az (5) általános képletnek megfelelő N-acil-oxazepin előállítására – ahol R^6 jelentése alkanoil-csoport – egy (4) általános képletű oxazepint acilezünk. A kondenzációs reakciót bázis jelenlétében, mint például alkálifém-karbonát (például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) előnyösen nátrium-

karbonát jelenlétében a környezet hőmérsékletén hajtjuk végre. Az olyan (3) általános képletnek megfelelő pirido-benzoxazepinonok előállítására, ahol a képletben R^6 jelentése egy (a) képletű csoport, mely (a) képletben n jelentése 0 vagy 1, egy (3) általános képletű oxazepinont, ahol R^6 jelentése egy $-CH_2C\equiv CH$ csoport, egy (10) általános képletű terci-er aminnal reagáltatunk [a (10) képletben R jelentése a fentiek szerinti] formaldehid, előnyösen paraformaldehid éteres oldatában. Például tetrahydrofuranban, dioxánban, dimetoxi-etánban vagy 2-metoxi-etil-éterben, előnyösen dioxánban 75–120 °C, előnyösen 100 °C hőmérsékleten hajtjuk végre a reakciót. A reakció előnyösebbé váló tétele érdekében promotert, például rézbromidot vagy rézkloridot alkalmazhatunk.

A (6) általános képletű 6-(4-alkil-1-piperazinil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepinoket – ahol R^7 jelentése alkilcsoport – úgy állítjuk elő, hogy egy (2) általános képletű oxazepinont foszfor-trihalogeniddel, foszfor-pentahalogeniddel vagy egy foszfor-oxihalogeniddel, előnyösen foszfor-oxikloriddal reagáltatunk először, majd ezt követően egy (11) általános képletű N-alkil-piperazinnal, a képletben R^7 jelentése alkilcsoport, reagáltatunk. A reakciót aromás oldószerben, mint például benzolban, toluolban vagy xilolban, előnyösen toluolban hajtjuk végre 60–100 °C-on, előnyösen 80 °C-on.

A találmány szerinti eljárással előállított pirido-benzoxazepinok emlősök depressziójának kezelésére alkalmasak, amit egereknél tetrabenazin-indukált depressziógátló képességükkel demonstrálunk [International Journal of Neuropharmacology 8, 73 (1969)], ami egy standard vizsgálat az antidepresszáns tulajdonságok meghatározására. Így például a 6-(4-metil-1-piperazinil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin egereknél 11,1 mg/testsúlykg dózissal 50%-os gátlást okoz (ED₅₀), tetrabenazin-indukált ptózis esetében, az 5-(2-dimetilamino-etil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6-(5H)-on egereknél 20 mg/testsúlykg dózissal 40%-os gátlást okoz tetrabenazin-indukált ptózis esetén.

Az amitriptilin, egy standard antidepresszáns szer, 1,5 ED₅₀ értéket mutat ennél a vizsgálatnál intraperitoneális alkalmazásnál.

A találmány szerinti vegyületekkel akkor érünk el antidepresszáns hatást, ha a kezelésre szoruló alany számára 0,01–100 mg/testsúlykg hatásos dózist adagolunk orálisan, parenterálisan vagy intravénásan. Különlegesen hatásos mennyiség a kb. 25 mg/testsúlykg/napos adag. Tudvalevő azonban, hogy minden egyes alany esetében egyedi dózistartományt határozhatunk meg az alany szükségleteinek, illetve az adagolást és az ellenőrzést végző személy szakmai ítéletének megfelelően. Megjegyezzük továbbá, hogy a fentiekben ismertetett dózisok csak példálózó jellegűek és semmilyen formában nem határolják be a találmány szerinti vegyületek alkalmazási körét és gyakorlatát.

A találmány szerinti pirido-benzoxazepinok fájdalomcsillapító szerként is használatosak emlősök fájdal-

mát enyhítő képességükből kifolyólag. A vegyületek fájdalomcsillapító használhatóságát egereken végzett fenil-p-kinon-indukált fájdalomvizsgálattal végeztük, amely egy standard módszer az analgészia vizsgálatára [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. Így például az 5-metil-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on egereknél 20 mg/testsúlykg szubkután dózissal 63%-osan gátolja a fájdalmat, az 5,6-dihidro-5-metil-pirido[3,4-b][1,4]-benzoxazepin 20 mg/testsúlykg szubkután dózissal 31%-ban gátolja a fájdalmat és az 5-acetil-5,6-dihidropirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin egereknél 19,6 mg/testsúlykg szubkután dózissal 50%-ban gátolja a fájdalmat és a 6-(4-metil-1-piperazinil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin 13,5 mg/testsúlykg szubkután dózis esetében 50%-kal gátolja a fájdalmat.

A propoxifén, mely egy standard fájdalomcsillapító szer, 3,9 mg/testsúlykg-nál 50%-ban csökkenti a fájdalmat ugyanennél a vizsgálatnál, szubkután adagolás esetében.

A találmány szerinti vegyületekkel akkor érünk el fájdalomcsillapító hatást, ha a kezelésre szoruló alany számára 0,01–100 mg/testsúlykg hatásos dózist adagolunk orálisan, parenterálisan vagy intravénásan. Különlegesen hatásos mennyiség a kb. 25 mg/testsúlykg/napos adag. Tudvalevő azonban, hogy minden egyes alany esetében egyedi dózistartományt határozhatunk meg az alany szükségleteinek, illetve az adagolást és az ellenőrzést végző személy szakmai ítéletének megfelelően. Megjegyezzük továbbá, hogy a fentiekben ismertetett dózisok csak példálózó jellegűek és semmilyen formában nem határolják be a találmány szerinti vegyületek alkalmazási körét és gyakorlatát.

A találmány szerinti pirido-benzoxazepinok hasznosak memóriazavarok enyhítésére is, különösen csökkent kolinerg-aktivitással párosuló zavarok, mint például az Alzheimer kór esetében. A találmány szerinti vegyületek memóriazavart enyhítő aktivitását sötétségelkerülési vizsgálattal határoztuk meg. Ebben a vizsgálatban a skopolamin-indukált memóriazavar, amely az agyban történő acetilkolin-szint-csökkenéssel hozható kapcsolatba, visszafordításának a meghatározásán alapul. A vizsgálatban CFW hím egerek 3 db 15 fős csoportját használtuk – volt egy hordozó/hordozó kontrollcsoport, egy skopolamin/hordozó csoport és egy skopolamin/vegyület csoport. A betanítás előtt 30 perccel a hordozó/hordozó csoportnak fizioológias sóoldatot adtunk szubkután, a skopolamin/hordozó és a skopolamin/vegyület csoportnak skopolamint adtunk szubkután (3,0 mg/kg skopolamin-hidrogénbromid formájában beadva). A betanítást 5 perccel megelőzően a hordozó/hordozó csoportnak és a skopolamin/hordozó csoportnak desztillált vizet, míg a skopolamin/vegyület csoportnak a vizsgált vegyület desztillált vizes oldatát adtuk.

A betanító/tesztelő szerkezet egy plexiüveg doboz, amely 48 cm hosszú, 30 cm magas és az alapja pedig 26 cm-ről 3 cm-re szűkül. A doboz belsejét egy függőleges elválasztó lappal két egyforma részre osztottuk,

amelynek egyik fele egy megvilágított rész (25 W-os lámpával világítottuk meg, amely 30 cm-re volt az edény aljától), a másik egy sötét rész volt (befedve). Az elválasztólap alján egy 2,5 cm széles és 6 cm magas lyuk volt, ahol egy elzáró ajtót lehetett becsukni, ami megakadályozta a két rész közötti közlekedést. A Coulbourn Instruments cég által gyártott állatsokkoló berendezést két fémlaphoz csatlakoztattuk, amelyek az egész berendezés hosszában helyezkedtek el, és a sötét részben 7,5 cm-re a függőleges laptól és 2 cm-re a talajtól egy fotocellát helyeztünk el. A viselkedést PDP 11/34 miniszámítógéppel követtük.

Az előkezelés befejeztével az állatokat a megvilágított részbe helyeztük közvetlenül a lámpa alá úgy, hogy háttal helyezkedjenek el a sötét részbe vezető ajtónak. A berendezést ezután lefedtük és a rendszert aktivizáltuk. Ha az egér keresztülment a sötét részt elválasztó falon és a fotocella-sugár megszakította 180 másodpercen belül, akkor az ajtó lecsapódott, megakadályozva a világos részbe való visszatérést és egy 0,4 milliampères 3 másodpercig tartó elektromos sokkot kapott. Ezután az állatot azonnal eltávolítottuk a sötét részből és visszaraktuk a saját ketrecébe. Amennyiben az állat nem szakította meg a fotocella-sugarat 180 másodpercen belül, abbahagytuk a kísérletet. Az összes egér esetében feljegyeztük a latenciaidőket másodpercben.

24 órával később az állatokat újra vizsgáltuk ugyanabban a berendezésben, azzal az eltéréssel, hogy nem kaptak injekciókat és nem alkalmaztunk sokkolást. A latenciaidőket feljegyeztük minden egyes egérről vonatkozóan másodpercben, majd az állatokat eltávolítottuk.

A változékonyság magas foka (évszaknak, tartási és kezelési feltételeknek megfelelően) feltételezi minden egyes kísérletben, hogy eltérő a passzív elkerülési viselkedés. Ezen tény ellenőrzése végett minden egyes tesztre meghatároztuk az egyedi végértéket (cutoff, továbbiakban CO-érték) az érdeklődés változékonyságának a kompenzálására.

Azt találtuk, hogy az egerek 5–7%-a érzéketlen volt a scopolamin 3 mg/kg szubkután adagjára a scopolamin/hordozó kontrollcsoportokban. Így a CO-értéket a kontrollcsoport második legnagyobb latenciaidéjeként határoztuk meg, vagyis a 15 db-os kontrollcsoportok egyik válaszóljára vonatkoztatva. A környezeti feltételek számos változatával végzett kísérletek a következő empirikus törvényszerűséghez vezettek: egy valós teszt esetében a CO-értéknek 120 másodperc alatt kell lenni és a hordozó/hordozó kontrollcsoportban legalább 5 állatnak (15 fős csoportból) a CO-érték nagyobb latenciaidővel kell rendelkeznie. Azt a vegyületet tekinthetjük aktívnek a scopolamin/vegyület csoportban, amelynek legalább 3 egér esetében (15 fős csoportból) a latenciaidő nagyobb volt, mint a CO-érték.

A sötétségerkelési teszt eredményeit úgy határoztuk meg, hogy %-osan kifejeztük azon állatoknak a számát, amelyeknél a scopolamin-indukált memóriazavar gátolt lett, amit a latenciaidő növekedésével mér-

tünk. A találmány szerinti memóriazavart enyhítő aktivitását táblázatban ismertetjük.

Táblázat

	Vegyület	Dózis (mg/kg. szubkután)	Az állatok %-a, amelyeknél visszaforodt a scopolamin okozta memóriazavar
5	5-metil-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-hidroklorid	2,5	22
10	5,6-dihidro-5-metil-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-maleát	1,25	20
15	5-(2-dimetilamino-etil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-dimaleát	2,5	30
20	6-(4-metil-1-piperazinil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin	0,63	20

A találmány szerinti vegyületekkel akkor érünk el scopolamin-indukált memóriazavarból való visszatérést előidéző hatást, ha a kezelésre szoruló alany számára 0,01–100 mg/testsúlykg hatásos dózist adagolunk orálisan, parenterálisan vagy intravénásan. Különlegesen hatásos mennyiség a kb. 25 mg/testsúly kg/napos adag. Tudvalevő azonban, hogy minden egyes alany esetében egyedi dózistartományt határozhatunk meg az alany szükségleteinek, illetve az adagolást és az ellenőrzést végző személy szakmai ítéletének megfelelően. Megjegyezzük továbbá, hogy a fentiekben ismertetett dózisos csak példálózó jellegűek és semmilyen formában nem határolják be a találmány szerinti vegyületek alkalmazási körét és gyakorlatát.

A találmány szerinti vegyületek effektív mennyiségét beadhatjuk különféle utakon, például orálisan kapszulák vagy tabletták formájában, parenterálisan steril oldat vagy szuszpenzió formájában és számos esetben intravénásan steril oldat formájában. A szabad bázisformájú végtermék, amikor önmagában hatásos, formulázható és beadható gyógyászatiilag elfogadható adiciós sója formájában is, stabilitási, kedvező kristályosítási, megnövekedett oldékonysági és hasonló okokból kifolyólag.

Az előnyös gyógyászatiilag elfogadható adiciós sók felölelik az ásványi savakkal képzett sókat, melyekre példa a hidrogénklorid, a kénsav, a salétromsavas és hasonló sók, a monobázisos karbonsavakkal képzett sók, mely savakra példa az ecetsav, a propionsav és hasonló, a dibázisos karbonsavakkal képzett sók, mely savakra példa a fumársav, oxálsav és hasonló, a tribázisos karbonsavakkal képzett sók, mely savakra példa a karboxiszukcinsav, citromsav és hasonló.

A találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk orálisan, például egy inert oldószerezrel vagy egy ehető hordozóval együtt. A vegyületeket zselatin kapszulákba zárhatjuk vagy tablettákká tömöríthetjük. Orális terápiás adagolás céljára a fenti vegyületek vivőanyagokkal együtt alkal-

mazhatók tabletták, pasztillák, elixírek, szuszpenziók, szirupok, ostyák, kapszulák, rágógumik és hasonló formájában. A készítménynek legalább 0,5% aktív vegyületet kell tartalmaznia, de a mennyiség változhat a különféle formáknak megfelelően és előnyösen 4–75 t%-ban kell lenniük az egységben. A készítményekben a találmány szerinti vegyületnek olyan mennyiségét kell alkalmazni, amely hatásos. A találmány szerinti készítmények előnyös formáit úgy készítjük, hogy az orális dóziséység 1,0–300 mg aktív vegyületet tartalmazzon.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák és hasonló kiszerezési módok a következő alkotókat tartalmazhatják: kötőanyagokat, mint például mikrokrisztályos cellulózt, tragantgumit vagy zselatint; kötőanyagot, mint például keményítőt vagy laktózt; dezintegráló szert, mint például algininsavat, kukoricakeményítőt és hasonlókat; kenőanyagot, mint például magnézium-sztearátot; csúsztatóanyagot, mint például koloidális szilikon-dioxidot; édesítőszer, mint például cukrot vagy szacharint vagy ízesítőszer, mint például borsot, metil-szalicilátot vagy narancsízest.

Amikor a dóziséység kapszula, ez tartalmazhat a fenti anyagokon kívül folyékony hordozót, mint például zsíros olajat. Más dóziséység tartalmazhat számos anyagot, amelyek módosítják a dóziséység fizikai formáját, ezekre példa a borítóanyagok használata.

A fenti tabletták és pirulák bevonhatók cukorral, lakmézzgával (sellak) vagy más enterális borítóanyaggal. A szirup az aktív vegyületeken kívül tartalmazhat szukrózt, mint édesítőszer és bizonyos tartósító-, festő-, színező- és ízesítőszeret. A fenti különféle kompozíciók előállításánál alkalmazott anyagoknak gyógyszerileg tisztának és az alkalmazott mennyiségben nem-toxikusnak kell lenniük.

A találmány szerinti vegyületek parenterális terápiás adagolás esetén oldat vagy szuszpenzió formájába alakíthatók. Ezek a kiszerezési módok legalább 0,1%-ban tartalmazzák a fenti vegyületet, de mennyiségük 0,5–50 t% között változhat. Ezekben a készítményekben az aktív vegyületet olyan mennyiségben alkalmazzuk, hogy az megfelelő hatást fejtsen ki. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyös módoszatainál a parenterális dóziséységek 0,5–100 mg aktív vegyületet tartalmaznak.

Azon komponensek közül, melyeket az oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak, a következők említésre méltók: steril oldószer, mint például injekcióra alkalmas víz, sóoldat, kötött olajok, polietilén-glikolok, glicerin, propilén-glikol vagy más szintetikus oldószer; antibakteriális szerek, mint például benzil-alkohol vagy metil-paraben; antioxidánsok, mint például aszkorbinsav vagy nátrium-biszulfát; kelátképző anyagok, mint például etilén-diamin-tetraecetsav; pufferek, mint például acetátok, citrátok, foszfátok; tónusállító anyagok, mint például nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítményeket bezárhatjuk kapszulákba, eldobható fecskendőbe vagy különféle üvegből vagy műanyagból készült fiolákba.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy ezzel az oltalmi kört korlátoznánk.

1. példa

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on

2-(4-Amino-3-piridil-oxi)-benzoesav-metil-észter (7,5 g) dimetil-formamidban (25 ml) készült oldatát lassan adagoljuk nátrium-hidrid szuszpenziójához (60%-os olajos diszperzió, 1,4 g). A keveréket dimetil-formamid és hexán oldatával (5 ml) mossuk. 1 óra elteltével a reakciókeveréket jeges vízzel elkeverjük, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. 5,5 g (84%) terméket kapunk. Analitikai mintát kristályosítunk abszolút etanolból, olvadáspont: 253–254 °C.

15 Elemanalízis a $C_{12}H_8N_2O_2$ képlet alapján:
számított: C% 67,97; H% 3,80; N% 13,20;
talált: 67,66; 3,88; 13,21.

2. példa

5-Metil-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-hidrogénklorid

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (4,5 g) dimetil-formamidban (45 ml) készült oldatát lassan adagoljuk nátrium-hidridhez (60%-os olajos diszperzió, 0,9 g). Dimetil-formamid és hexán oldatával (6 ml) mossuk, jéggel hűtjük. A hidrogénfelszabadulás megszűnte után dimetil-szulfát (2,9 g) dimetil-formamidban (6 ml) készült oldatát adjuk az elegyhez. 1 óra elteltével a reakciókeveréket jeges vízzel keverjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-hidrogén-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot gyors („flash”) kromatográfián tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát), 3,8 g (79%) terméket kapunk. A terméket propanolban végzett éteres hidrogén-kloridos kezeléssel hidrogénkloridsóvá alakítjuk. Az analitikai minta olvadáspontja 226–228 °C (bomlik).

40 Elemanalízis a $C_{13}H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C% 59,43; H% 4,22; N% 10,67;
talált: 59,34; 4,28; 10,59.

3. példa

5-(2-Dimetilamino-etil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-dimaleát

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (4 g) dimetil-formamidban (50 ml) készült oldatához lassan adagolunk nátrium-hidridet (60%-os olajos diszperzió, 0,8 g), dimetil-formamid és hexán oldatával (5 ml) mossuk. A hidrogénfejlődés megszűnte után 2-dimetil-amino-etil-klorid (3 g) dimetil-formamidban (5 ml) készült oldatát adjuk. 1 órán át 80 °C-on végzett keverést követően a reakciókeveréket hűtjük, jeges vízzel hűtjük, diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot „falsh”-kromatográfián tisztítjuk (szilikagél, 10%-os diklór-metán-metanol-oldat). 3,5 g (65%) terméket kapunk olaj formájában. A terméket oszlopkromatográfián tisztítjuk (aluminagél, éter), és

dimaleátsóvá alakítjuk át 2-propanolban végzett maleinsavas kezeléssel. Izopropanolból, majd ezt követően etanol-éter elegyből végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai mintát, melynek olvadáspontja 114–116 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{17}N_3O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$ képlet alapján: számított: C% 55,92; H% 4,89; N% 8,15; talált: 56,23; 5,05; 8,20.

4. példa

5-(3-Dimetilamino-propil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-dihidrogénklorid

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (3 g) dimetil-formamidban (25 ml) készült oldatához jéggel hűtött nátrium-hidrid-szuszpenziót (60%-os olajos diszperzió, 0,6 g) adunk, dimetil-formamid és hexán oldatával (1 ml) mossuk. A hidrogénfejlődés megszűntével 3-dimetilamino-propil-klorid (3 g) dimetil-formamidban (5 ml) készült oldatát adjuk a keverékhez, 30 percen át 80 °C-on végzett keverést követően a reakciókeveréket hűtjük, jeges vízzel keverjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 10%-os diklór-metán-metanol-oldat). 3 g (71%) terméket kapunk olaj formájában. A terméket dihidrogénklorid-sóvá alakítjuk 2-propanolban végzett éteres hidrogén-kloridos kezeléssel. 2-propanolból végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai mintát, melynek olvadáspontja 244–246 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján: számított: C% 55,14; H% 5,72; N% 11,35; talált: 54,76; 5,83; 11,17.

5. példa

5-(2-Proponil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-hidrogénklorid

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (6 g) dimetil-formamidban (75 ml) készült oldatát lassan nátrium-hidrid jéggel hűtött szuszpenziójához (60%-os olajos diszperzió, 1,2 g) adjuk, dimetil-formamid és hexán oldatával (5 ml) mossuk. A hidrogénfejlődés megszűnte után propargil-bromid (80 t%-os toluollal készült oldat, 4,6 g) dimetil-formamidban (10 ml) készült oldatát adjuk. 1 óra elteltével a reakciókeveréket jeges vízzel keverjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szűrjük, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot „flash”-kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 5%-os diklór-metán-etil-acetát-oldat). 5,1 g (72%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 156–158 °C. A hidrogén-klorid-sót 2-propanolban végzett éteres hidrogén-kloridos kezeléssel kapjuk. 2-propanolból, majd ezt követően etanol-éter elegyből végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai mintát, amelynek olvadáspontja 212–214 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{15}H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján: számított: C% 62,83; H% 3,87; N% 9,77; talált: 63,25; 3,81; 9,91.

6. példa

5-[4-(Pirrolidin-1-il)-1-butinil]-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on-dihidrogénklorid

5-(2-Proponil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (2,6 g), pirrolidin (0,8 g) paraformaldehid (2,5 g) és rézklorid (0,1 g) dioxánban (25 ml) készült elegyét 30 percen át gőzfürdőn melegítjük, majd hűtjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot „flash”-kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 10%-os diklór-metán-metanol-oldat). A megfelelő frakciókat egyesítjük és dihidrogénkloridsóvá alakítjuk 2-propanolban végzett éteres hidrogén-kloridos kezeléssel. 2-propanolból végzett átkristályosítással 2,1 g (50%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 205–207 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{20}H_{19}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján: számított: C% 59,12; H% 5,21; N% 10,34; talált: 58,97; 5,16; 10,45.

7. példa

5,6-Dihidro-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-maleát

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (5,5 g) tetrahydrofuranban (100 ml) készült szuszpenziójához lítium-alumínium-hidridet (1 mol/literes tetrahydrofuranban készült oldat, 33 ml) adunk lassan. Egy óra elteltével az oldatot 50 ml éterrel hígítjuk, majd telített ammónium-klorid-oldattal lefojtjuk. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist vízzel és telített nátrium-hidrogén-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot „flash”-kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 10%-os diklór-metán-metanol-oldat). 4,4 g (86%) terméket kapunk. A terméket maleátsóvá alakítjuk 2-propanolban végzett maleinsavas kezeléssel. 2-propanolból, majd ezt követően etanol-éter elegyből végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai mintát, amelynek olvadáspontja 157–159 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{12}H_{10}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján: számított: C% 61,14; H% 4,49; N% 8,92; talált: 61,15; 4,37; 8,83.

8. példa

5-Acetil-5,6-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin

5,6-Dihidro-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin (2,8 g) ecetsavanhidridben (15 ml) készült oldatát 1 órán át keverjük a környezet hőmérsékletén. A reakciókeveréket jégre öntjük, nátrium-karbonát-oldattal lúgosítjuk és éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot „flash”-kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát). 3 g (88%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 130–133 °C. A terméket hidrogénklorid-sóvá alakítjuk etanolban végzett éteres hidrogén-kloridos kezeléssel. Etanol-éter elegyből végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai mintát, amelynek olvadáspontja 225–227 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján: számított: C% 60,76; H% 4,74; N% 10,13; talált: 60,69; 4,90; 10,10.

9. példa

5,6-Dihidro-5-metil-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-maleát

5,6-Dihidro[3,4-b][1,4]benzoxazepin (5,5 g) dimetil-formamidban (30 ml) készült oldatát jéggel hűtött nátrium-hidrid-szuszpenzióhoz (60%-os olajos diszperzió, 1,3 g) adjuk, hexán és dimetil-formamid oldatával (10 ml) mossuk. A hidrogénfejlődés megszünte után dimetil-szulfát (3,8 g) dimetil-formamidban (10 ml) készült oldatát adjuk az elegyhez. 1 óra elteltével a reakciókeveréket jeges vízzel keverjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot „flash”-kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát). 3,2 g (52%) terméket kapunk olaj formájában. A terméket maleát-sóvá alakítjuk át 2-propanolban végzett maleinsavas kezeléssel. 2-propanolból, majd ezt követően etanol-éter elegyből végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai mintát, amelynek olvadáspontja 127–129 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{12}N_2O.CHO$ képlet alapján:
számított: C% 62,19; H% 4,91; N% 8,53;
talált: 61,90; 4,86; 8,48.

10. példa

6-(4-Metil-1-piperazinil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin

Pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on (5 g) foszfor-oxi-kloridban (75 ml) készült oldatát 5 órán át refluxáltatjuk, majd ezt követően bepároljuk. N-metil-piperazin (25 g) toluolban (200 ml) készült oldatát adjuk lassan az elegyhez, majd az oldatot 80 °C-on 1 órán át keverjük, majd hűtjük, vízzel keverjük, nátrium-karbonát-oldattal lúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 5%-os diklór-metán-metanol-oldat). A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk, és a maradékot 10%-os éter-hexán elegyből kétszer átkristályosítjuk. 3,2 g (49%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 124–125 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{18}N_4O$ képlet alapján:
számított: C% 69,36; H% 6,16; N% 19,04;
talált: 69,37; 6,17; 18,93.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

a — vonal jelentése adott esetben jelen levő kötés, s amennyiben az 5,6-pozícióban egyszeres kötés van,

R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, egy $-(CH_2)_mNR^3R^4$ képletű csoport, ahol R^3 és R^4 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és m jelentése 2 vagy 3, egy $-CH_2C\equiv CH$ képletű csoport

vagy egy (a) képletű csoport, ahol n jelentése 0 vagy 1,

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy R^1 és R^2 a közbezárt szénatommal együtt egy $C=O$ csoportot alkot;

amennyiben kettős kötés van az 5,6-pozícióban

R és R^1 nem létezik, és

R^2 egy (b) képletű csoportot jelent –,

optikai izomerjeik és gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyeknél R jelentése hidrogénatom, R^1 és R^2

a közbezárt szénatommal egy $C=O$ csoportot alkot, egy

(1) általános képletű vegyületet – a képletben R^5 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport – egy bázissal reagáltatunk,

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél az 5,6-pozícióban kettős kötés van és R^2 jelentése egy (b) képletű csoport, egy (2) általános képletű vegyületet foszfor-tri- vagy -pentahalogeniddel vagy foszfor-oxihalogeniddel, majd ezt követően N-metil-piperazinnal reagáltatunk,

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R, R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, egy (2) általános képletű vegyületet alkálifém-hidriddel redukálunk,

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, egy $-(CH_2)_mNR^3R^4$ képletű csoport, vagy egy $-CH_2C\equiv CH$ képletű csoport, a — vonal, R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (I) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése hidrogénatom, a —

vonala, R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – egy $(R^6)_2SO_4$ képletű vegyülettel – ahol R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport –, vagy egy R^6Hal képletű vegyülettel – ahol Hal jelentése klór- vagy brómatom és R^6 jelentése egy $-(CH_2)_mNR^3R^4$ képletű csoport, ahol R^3 , R^4 és m jelentése a tárgyi körben megadott, vagy egy $-CH_2\equiv CH$ csoport – reagáltatunk,

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol a — vonal R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott és R jelentése egy (a) képletű csoport, egy (I) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése $-CH_2C\equiv CH$ képletű csoport, R^1 , R^2 és a — vonal jelentése a tárgyi körben megadott – egy (10) képletű tercier aminnal – a képletben m jelentése a tárgyi körben megadott – és formaldehiddel reagáltatunk,

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyeknél R jelentése 2–6 szénatomszámú alkanoilcsoport, R^1 , R^2 és a — vonal jelentése a tárgyi körben megadott, egy (I) általános képletű vegyületet – ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, R^1 , R^2 és a — vonal jelentése a tárgyi körben megadott – egy $(R^7O)_2CO$ képletű anhidriddel (ahol R^7 jelentése 1–5 szénatomszámú alkilcsoport) reagáltatunk, majd kívánt esetben sót képezünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél az 5,6-po-

zicióban egyszeres kötés van, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás 5-metil-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás 5-(2-dimetilaminoetil)-pirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-on vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás 5-acetil-5,6-dihidropirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

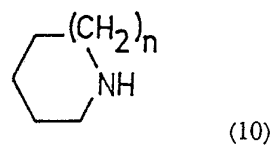
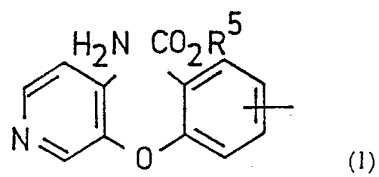
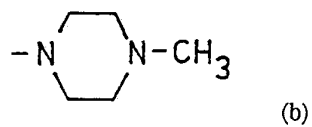
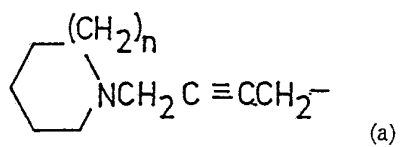
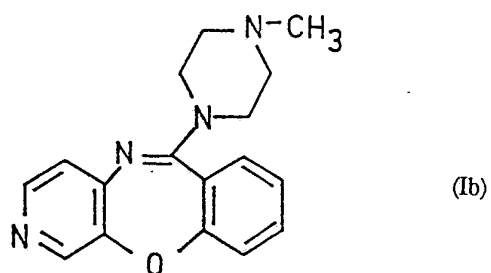
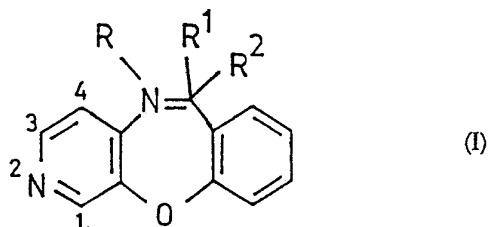
6. A 2. igénypont szerinti eljárás 5-metil-5,6-dihidropirido[3,4-b][1,4]benzoxazepin vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél az 5,6-pozícióban kettős kötés van, és R^2 jelentése egy (b) képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) eljárásban lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet alkalmazzunk bázisként.

9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–8. igénypontok bármelyike szerint előállított valamely (I) általános képletű hatóanyagot – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti –, a gyógyászatban szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy vivőanyagokkal, és adott esetben szinergikus hatást nem mutató más hatóanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy antidepresszáns, fájdalomcsillapító és/vagy memóriazavarokat enyhítő aktivitású gyógyászati készítményt alakítunk ki.



I. reakcióvázlat

