



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

253750

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 12 03 86
(21) PV 5164-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 03 85
(85 03840) Francie

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

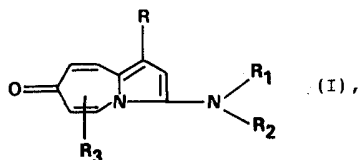
BARREAU MICHEL, MONTGERON, COMTE MARIE-THÉRESE, CACHAN, FARGE DANIEL,
THIAIS, MALLERON JEAN-LUC, LES ULIS, PONSINET GÉRARD, SUCY EN BRIE,
ROUSSEL GÉRARD, SOISY SUR SEINE, (Francie)

(73) Majitel patentu

RHONE-POULENC SANTE, COURBEVOIE (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů pyrrolo[1,2-a]azepinonu

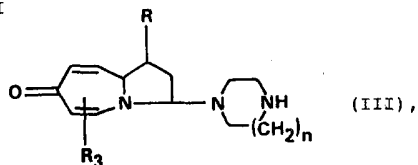
Řešení se týká způsobu výroby nových
derivátů pyrrolo[1,2-a]-azepinonu obecného
vzorce I



kde obecné symboly mají význam uvedený
v definici, jakož i soli, přijatelných
z farmaceutického hlediska, vyznačující
se tím, že se uvede do reakce sloučenina
obecného vzorce II



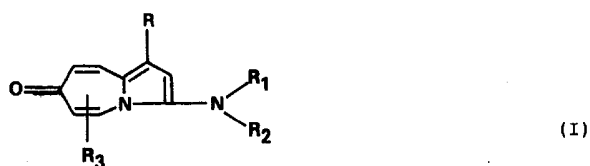
kde symboly R₄, X mají význam uvedený
v definici, se sloučeninou obecného vzorce
III



kde n, R a R₃ mají význam uvedený v definici,
načež se takto získaný produkt izoluje a
popřípadě se převede na svou sůl, přijatel-
nou z farmaceutického hlediska.

253750

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyrrolo[1,2-a]azepinonu obecného vzorce I



kde

R_3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou a

R_1 a R_2 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, piperazinový nebo homopiperazinový kruh, substituovaný hydroxyalkylovým zbytkem s alkylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, alkylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku,

nebo benzylovým zbytkem, popřípadě substituovaným atomem halogenu, alkylovým zbytkem, kyanoskupinou nebo trifluormetylovou skupinou, přičemž alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků obsahují, není-li uvedeno jinak, 1 až 4 atomy uhlíku a mají přímý nebo rozvětvený řetězec.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby solí těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska a vhodných ke zpracování na farmaceutické prostředky.

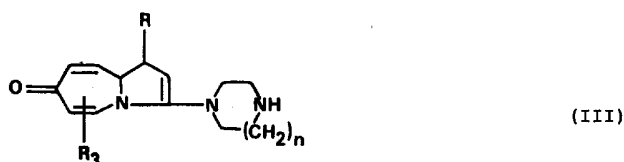
Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I, v němž obecné symboly mají svrchu uvedený význam, působením sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_4 znamená hydroxyalkylový zbytek s alkylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, alkenylový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkylovým zbytkem a 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou nebo trifluormetylovou skupinou, a

X znamená atom halogenu, například atom chloru, bromu nebo jodu, na sloučeninu obecného vzorce III



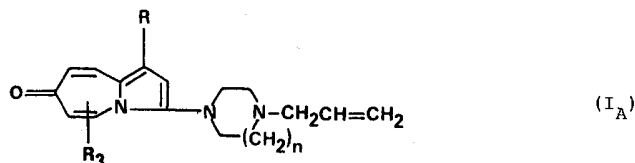
kde

n znamená celé číslo 1 nebo 2 a

R a R_3 mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v chlorovaném rozpouštědle, jako chloroformu, při teplotě 20 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem za přítomnosti látky, která váže kyselinu, například 4-dimethylaminopyridinu.

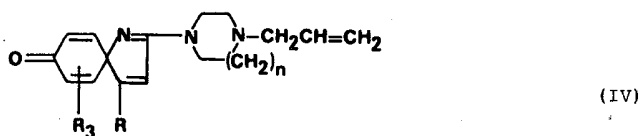
Sloučeniny obecného vzorce III je možno získat desallylací sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 a R_2 tvoří spolu s atomem dusíku, na němž jsou vázány, piperazinový nebo homopiperazinový kruh, substituovaný allylovým zbytkem a ostatní substituenty mají svrchu uvedený význam, tj. sloučeniny obecného vzorce I_A



kde jednotlivé substituenty mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla, například ve směsi dioxanu a vody při teplotě 50 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem za přítomnosti chloridu rhodia nebo katalyzátoru odvozeného od přechodových kovů, o nichž je známo, že katalyzují desalbylaci aminů, jak bylo popsáno například v publikaci D. PICQ, M. COTTIN, D. ANKER a H. PACHECO, Tetr. Letters, 1 399 (1983).

Sloučeniny obecného vzorce I_A je možno získat přeskupením produktu obecného vzorce IV

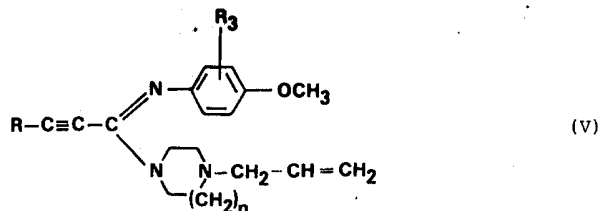


kde

R , R_3 a n mají svrchu uvedený význam.

Transposice produktu obecného vzorce IV se provádí zahřátím na teplotu 190 až 250 °C bez rozpouštědla nebo v organickém rozpouštědle s vysokou teplotou varu, například v 1,2,4-trichlorbenzenu.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat cyklizací sloučeniny obecného vzorce V



kde

R , R_3 a n mají svrchu uvedený význam.

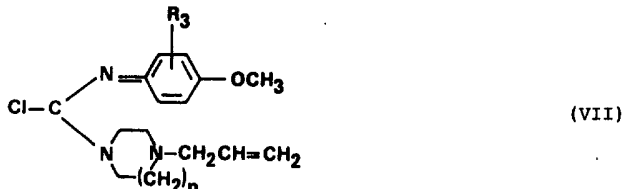
Cyklizace se s výhodou provádí působením silné anorganické kyseliny, například koncentrované kyseliny sírové, popřípadě v rozpouštědle, například v kyselině octové nebo v chloroformu, nebo působením směsi anhydridu kyseliny fosforečné a kyseliny methansulfonové v objemovém poměru 1:9 při teplotě 0 až 20 °C, nebo působením kyseliny polyfosforečné při teplotě 100 až 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno získat působením organokovové sloučeniny obecného vzorce VI



kde

R má svrchu uvedený význam, na sloučeninu obecného vzorce VII

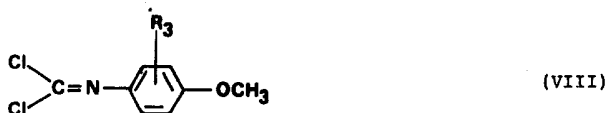


kde

R_3 a n mají svrchu uvedený význam.

Reakce se provádí obvykle v organickém rozpouštědle, například v éteru jako v tetrahydrofuranu nebo v uhlovodíku jako v hexanu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě -70 až $+20$ °C.

Sloučeniny obecného vzorce VII je možno získat působením N-(dichlormetylen)-p-anisidinu obecného vzorce VIII



kde

R_3 má svrchu uvedený význam na amin obecného vzorce IX



kde

n má svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, například éteru jako tetrahydrofuranu při teplotě přibližně 20 °C.

V praxi není nutné izolovat produkt obecného vzorce VII, získaný svrchu uvedeným způsobem, k výrobě sloučenin obecného vzorce V. Po reakci sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce IX stačí přidat organokovovou sloučeninu obecného vzorce VI v dostatečném množství přímo do reakční směsi, po případném odfiltrování vzniklého hydrochloridu aminu.

Sloučeniny obecného vzorce VIII je možno získat použitím nebo přizpůsobením některé z metod, uvedených v publikaci E. Kuhle, Ang. Chem. Int. Ed. 1, 647 (1962).

Odborníkům bude zřejmé, že podle povahy zbytků, které jsou vázány na molekulu, může být zapotřebí chránit některé funkce před prováděním způsobu podle vynálezu. Například v případě, že R_1 a R_2 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, piperazinový nebo homo-piperazinový kruh, substituovaný hydroxyalkylovým zbytkem, je možno alkoholovou funkci chránit ve formě tetrahydropyranyloxyskupiny, která se zavádí v nejvýhodnějším stupni syntézy. Skupinu je možno opět odstranit jakýmkoliv známým způsobem, například působením vodného roztoku anorganické kyseliny.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, je možno čistit obvyklými známými způsoby, například krystalizací, chromatografií, postupnou extrakcí v kyselém nebo zásaditém prostředí, nebo tvorbou solí s jejich následným překrystalováním.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno převádět na adiční soli s kyselinami působením kyselin v organickém rozpouštědle, například alkoholu, ketonu, etheru nebo chlorovaném rozpouštědle. Vzniklá sůl se vysráží po případném zahuštění svého roztoku a pak je nutno ji oddělit odfiltrováním nebo slitím.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska mají zajímavé farmakologické vlastnosti, na základě nichž je možno je využít jako antipsychotické látky. Tyto sloučeniny jsou účinné v pokusech na kryších v dávkách 1 až 80 mg/kg při perorálním podání při inhibici záchvatů účinnosti, které jsou vyvolány slabou dávkou apomorfinu. Tato metodika byla popsána v publikaci I. DUBUC, P. PROTAIS, O. COLBOC a J. COSTENTIN, *Neuropharmacology*, sv. 21, str. 1 203 až 1 206 (1982).

Zvláště cenné jsou následující sloučeniny obecného vzorce I:

3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 1-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-(4-hydroxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon
 3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-(2-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

Nové sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, mají nízkou toxicitu. Jejich DL_{50} se pohybuje v rozmezí 100 až 900 mg/kg při perorálním podání u myši.

Farmakologické údaje

A) Užité metody

1) Antagonistický účinek proti dávivým křečím vyvolaným apomorfinem u kryš

Kryšám samcům (CD, C.O.B.S.) o hmotnosti 170 až 210 g byl podkožně podán roztok s obsahem 3 mg/100 ml apomorfinu ve směsi 9% chloridu sodného a 1% kyseliny askorbové ve vodě, bylo podáno 0,075 mg apomorfinu/kg hmotnosti zvířete. 10 minut po injekci byly 10 minut počítány dávivé křeče, vyvolané apomorfinem.

Zkoumané látky byly uvedeny do suspenze v arabské gumě o koncentraci 10 % a suspenze byla podána perorálně 1 hodinu a 20 minut před injekcí apomorfinu. 1 hodinu a 30 minut po podání zkoumané látky byly 10 minut počítány dávivé křeče.

Bylo užito vždy 6 zvířat na 1 dávku. Byla stanovena dávka DE_{50} , která snižuje počet křečí, vyvolaných apomorfinem na 50 % ve srovnání s kontrolními zvířaty.

2) Toxicita

Byla stanovena dávka zkoumané látky, která při perorálním podání myším způsobí uhynutí 50 % zvířat.

B) Výsledky biologických pokusů

příklad č.	Toxicita DL_{50} (myš) mg/kg p.o.	Dávivé křeče po apomorfinu DA_{50} (mg/kg p.o.)
1	atox. 900	12
2	atox. 900	37
5-1	$\geq$ 900	24
5-2	atox. 900	16
5-3	atox. 900	19,5
5-4	atox. 900	34
5-5	$\geq$ 900	80
5-6	atox. 900	6,4
5-7	$>$ 900	8
3	100 až 300	60
4	atox. 900	25
5-8	300 až 900	60
5-9	atox. 900	5,6
5-10	$\geq$ 300	1,8
5-11	atox. 900	42

Jako příklady solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, je možno uvést adiční soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, sírany, dusičnany, nebo fosfáty nebo adiční soli s organickými kyselinami, například soli s kyselinou octovou, propionovou, jantarovou, benzoovou, fumarovou, jablečnou, methansulfonovou, isethionovou, theofylinoctovou, salicylovou, dále fenoltaleináty a metylen-bis-beta-oxynaftoáty a také substituční deriváty těchto sloučenin a soli s alkalickými kovy, například sodné, draselné nebo lithné a adiční soli s basemi, jako amonné soli a soli s etanolaminem nebo lysinem.

P ř í k l a d 1

Roztok 3 g 1-fenyl-3-(1-piperazinyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu, 2,5 g alfa-chlor-paraxylenu a 1,46 g 4-dimethylaminopyridinu ve 100 ml chloroformu se zahřívá celkem 48 hodin na teplotu přibližně 60 °C. Pak se směs odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C a takto získaný odparek se znovu rozpustí ve 250 ml metylchloridu. Získaný roztok se vlije do 100 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 3 cm. Sloupec se pak vymývá postupně 1 litrem chloroformu a pak 1 litrem směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 85:15. Tyto eluáty se odloží. Pak se sloupec promyje 1 litrem směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 90:10 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Takto získaný odparek se rozpustí v 10 ml vroucího acetonitrilu. Pak se po kapkách přidá roztok 0,6 g kyseliny šťavelové v 5 ml vroucího etanolu. Po zchlazení reakční směsi na teplotu přibližně 20 °C se vytvořená sraženina oddělí filtrací. Po překrystalování tohoto odparku z roztoku 20 ml etanolu a 10 ml destilované vody se tímto způsobem získá

1,2 g oxalátu 3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 150 °C za rozkladu.

1-fenyl-3-(1-piperazinyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon je možno získat následujícím způsobem:

Na teplotu 88 °C se přibližně 24 hodin zahřívá roztok 60,8 g 3-(4-allyl-1-piperazinyl)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu, 5,1 g trichloridu rhodia a 9,9 g 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu (DABCO) ve 2 litrech dioxanu a 200 ml destilované vody. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Po odpaření rozpouštědel se takto získaný bílý odparek znovu rozpustí ve 2 litrech metylenchloridu a vzniklý roztok se vlije do 1,5 kg oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 7,5 cm.

Pak se sloupec postupně vymývá 2 litry chloroformu a 2 litry směsi metanolu a chloroformu v objemovém poměru 95:5, dále 2 litry směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 90:10 a nakonec 2 litry směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 85:15. Odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec dále promývá 4 litry směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 80:20 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 36 g 1-fenyl-3-(1-piperazinyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu ve formě špinavě bílého pěnovitého produktu, který se užije při následující syntéze bez nutnosti dalšího čištění.

P ř í k l a d 2

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak se vychází se z 3,05 g 1-fenyl-3-(1-piperazinyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu, 2,35 g alfa-brom-p-toluennitrilu a 1,48 g 4-dimethylaminopyridinu v roztoku v 80 ml chloroformu, čímž se po překrystalování z 25 ml etanolu získá 0,54 g 3-[4-(4-kyanbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 196 °C.

P ř í k l a d 3

K roztoku 3 g 3-(1-piperazinyl)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon a 1,46 g 4-dimethylaminopyridinu ve 100 ml chloroformu se přidá 1,45 g propargylbromidu, rozpuštěného v 5 ml chloroformu. Roztok se zahřívá za míchání celkem 12 hodin na teplotu přibližně 55 °C. Po zchlazení na teplotu přibližně 20 °C se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C a získaný odparek se rozpustí ve 100 ml metylenchloridu. Získaný roztok se vlije do 80 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 2,7 cm. Sloupec se pak promývá 200 ml chloroformu. Odpovídající eluát se odloží.

Pak se sloupec promývá 500 ml směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 95:5, odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Takto získaný odparek se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu. Přidá se 690 mg kyseliny fumarové, rozpuštěné v 5 ml vroucího etanolu. Po zchlazení na teplotu přibližně 0 °C se vzniklá sraženina oddělí filtrací. Tímto způsobem se po překrystalování z 12 ml vroucího acetonitrilu získá 0,40 g fumarátu 3-(4-propargyl-1-piperazinyl)-1-fenyl-7H pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 202 °C.

3-(1-piperazinyl)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon je možno získat způsobem popsaným v příkladu 1.

P ř í k l a d 4

K roztoku 1,5 g 1-fenyl-3-[4-(2-tetrahydropyranyloxyetyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu v 15 ml chloroformu a 15 ml metanolu se přidá 1 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 11,5 M a vzniklá směs se míchá 12 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří a takto získaný odparek se rozpustí v 50 ml metylenchloridu. Vzniklý roztok se promyje 25 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1 N a pak ještě dvakrát destilovanou vodou (celkem 50 ml), vysuší se bezvodým síranem hořečnatým za přítomnosti aktivního uhlí, pak se roztok zfiltruje a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Tímto způsobem se získá celkem 0,28 g 3-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-diazepinonu ve formě bleděžluté olejovité kapaliny.

NMR-spektrum (250 MHz, údaje v ppm, J v Hz) má následující hodnoty:

2,7: triplet, 2H: $\text{>N-CH}_2\text{-}$

2,8: singlet, 4H } : $\text{-CH}_2\text{-}$ piperazinu
3,10: triplet, 4H }

3,70: multiplet, 3H: $\text{-CH}_2\text{OH}$

5,95: dvojitý dublet: J = 11 a 2 }
6,15: dvojitý dublet: J = 12,5 a 2 } $\text{O} = \text{C} \begin{matrix} \text{CH=} \\ \text{CH=} \end{matrix}$

6,25: singlet, 1H: -CH= pyrrolu

7,30: dublet, 1H, J = 12,5 $\begin{matrix} \text{=CH} \\ | \\ \text{N-} \end{matrix}$ nebo $\begin{matrix} \text{=CH} \\ | \\ \text{N-} \end{matrix}$

7,45: masivní, 5H: aromatické protony

7,65: dublet, 1H J = 11 $\begin{matrix} \text{=CH} \\ | \\ \text{N-} \end{matrix}$ nebo $\begin{matrix} \text{=CH} \\ | \\ \text{N-} \end{matrix}$

1-fenyl-3-[4-(2-tetrahydropyranyloxyetyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinon je možno získat způsobem, popsáným v příkladu 1, avšak vychází se z 6,8 g 1-fenyl-3-(1-piperaziny)-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu, 5,12 g 1-brom-2-tetrahydropyranyloxyetanu a 3 g 4-dimethylaminopyridinu ve 150 ml chloroformu. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C, získaný odparek se rozpustí do 500 ml chloroformu a roztok se vlije do 500 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 5 cm. Sloupec se promývá 1 litrem chloroformu a metanolu v objemovém poměru 88:2 a odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec promývá 2 litry směsi chloroformu a metanolu v objemovém poměru 96:4. Odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Tímto způsobem se získá 1,5 g 1-fenyl-3-[4-(2-tetrahydropyranyloxyetyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu ve formě oranžové olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujících reakčních postupech.

1-brom-2-tetrahydropyranyloxyetan je možno získat způsobem, který byl popsán v publikaci W.E. Parham a E.L. Anderson, J. Am. Chem. Soc. 70, 4 187 (1948).

P ř í k l a d 5

Postupuje-li se obdobným způsobem jako v příkladu 1, je možno při použití příslušných výchozích látek získat následující sloučeniny:

- 5-1 - 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon teplotou tání 157 °C,
- 5-2 - 3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 194 °C,
- 5-3 - 1-fenyl-3-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo 1,2-a -7-azepinon o teplotě tání 154 °C,
- 5-4 - 3- 4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 133 °C,
- 5-5 - 6-chlor-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 183 °C,
- 5-6 - 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo [1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 155 °C,
- 5-7 - 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-(4-hydroxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 186 °C,
- 5-8 - 3-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon, jehož maleát taje při teplotě 165 °C,
- 5-9 - 1-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepin o teplotě tání 153 °C,
- 5-10 - 1-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 206 °C a
- 5-11 - 1-(2-methoxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 176 °C.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami nebo ve formě se zásadami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, a to buď v čisté formě nebo společně s jakoukoliv jinou látkou, rovněž přijatelnou z farmaceutického hlediska, ať již inertní nebo rovněž mající fyziologický účinek. Prostředky s obsahem sloučenin obecného vzorce I, vyrobených způsobem podle vynálezu je možno podávat perorálně, parenterálně nebo rektálně.

Z pevných farmaceutických prostředků, vhodných pro perorální podání je možno uvést zejména tablety, pilulky, prášky, (zejména v želatinových kapslích nebo v oplatkách) nebo granula. V těchto farmaceutických prostředcích je sloučenina, vyrobená způsobem podle vynálezu smísena s jedním nebo větším počtem inertních nosičů nebo ředidel, jako jsou škrob, celulóza sacharóza, laktóza nebo oxid křemičitý. Tyto farmaceutické prostředky mohou také obsahovat jiné látky, například kluzná činidla jako stearan hořečnatý nebo mastek, barvivo, povlak (dražé) nebo lak.

Z kapalných prostředků určených pro perorální podání je možno užít roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry, přijatelné z farmaceutického hlediska s obsahem inertních ředidel jako jsou voda, etanol, glycerol, rostlinné oleje nebo parafinový olej. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat ještě další látky kromě ředidel, například zvláčňovadla, sladidla, zahušňovadla, aromatické látky nebo stabilizátory.

Sterilní prostředky pro parenterální podání mohou s výhodou být vodné nebo nevodné povahy a může jít zejména o roztoky, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědlo nebo nosné prostředí je možno v tomto případě použít vodu, propylenglykol, polyetylglykol, rostlinné oleje, zejména olivový olej, organické estery, vhodné pro injekční účely, například etyloléat nebo jiná vhodná organická rozpouštědla.

Tyto prostředky rovněž mohou obsahovat pomocné látky, zejména zvláčňovadla, látky, zajišťující isotonické prostředí, emulgátory, dispergační činidla a stabilizační činidla. Sterilizaci těchto prostředků je možno uskutečnit různým způsobem, například aseptickou filtrací, včleněním sterilizačních činidel, ozářením nebo zahříváním. Tyto prostředky je rovněž možno připravit ve formě pevných sterilizovaných prostředků, které jsou určeny k rozpuštění těsně před použitím ve sterilním injekčním prostředí.

Prostředky, určené pro rektální podání jsou zejména čípky nebo také kapsle pro rektální podání, tyto prostředky mohou kromě účinných látek, vyrobených způsobem podle vynálezu obsahovat pomocné látky, jako například kakaové máslo, semisyntetické glyceridy nebo polyetylglykoly.

Při použití v lidském lékařství jsou sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu vhodné zejména k léčbě psychických poruch a zvláště k léčbě psychóz, například schizofrenie nebo delirantních stavů. Dávka účinných látek obecného vzorce I závisí na požadovaném účinku, na době trvání léčby a na dalších faktorech a obvykle se pohybuje v rozmezí 25 až 250 mg denně při perorálním podání u dospělého, dávku je možno podat na jednu nebo rozděleně.

Je samozřejmé, že dávka se stanoví jako ve všech ostatních případech také s ohledem na věk, hmotnost nemocného a na všechny další běžně sledované faktory.

V následujících příkladech bude uvedeno složení některých prostředků pro perorální a injekční podání s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu.

P ř í k l a d A

Obvyklým způsobem je možno připravit tablety s obsahem 25 mg účinné látky ze směsi následujícího složení:

3-[4-(4-metylbenzyl)-1-piperaziny]-	
-1-fenyl-7H-pyrrolo [1,2-a]-7-azepinon	25 mg
škrob	60 mg
laktóza	50 mg
stearan hořečnatý	2 mg

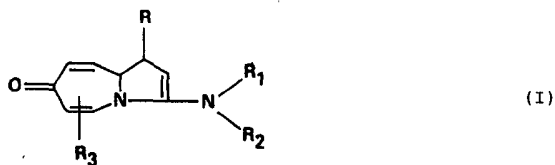
P ř í k l a d B

Obvyklým způsobem je možno připravit injekční roztok s obsahem 25 mg účinné látky ze směsi následujícího složení:

3-[4-(4-metylbenzyl)-1-piperaziny]-	
-1-fenyl-7H-pyrrolo [1,2-a]-7-azepinon	25 mg
vodný roztok kyseliny methansulfo-	
nové o koncentraci 0,1 N	1,23 ml
injekční rozpouštědlo	do 12,5 ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů pyrrolo[1,2-a]-azepinonu obecného vzorce I



kde

R_3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxykupinou a

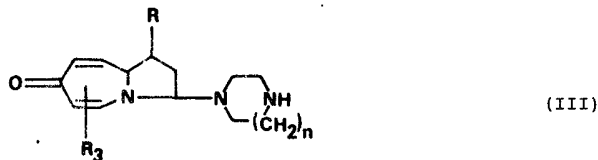
R_1 a R_2 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, piperazinový nebo homopiperazinový kruh, substituovaný hydroxyalkylovým zbytkem s alkylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, alkinylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, nebo benzylovým zbytkem, popřípadě substituovaným atomem halogenu, alkylovým zbytkem, kyanoskupinou, nebo trifluormetylovou skupinou, přičemž alkylové zbytky a části jiných zbytků obsahují, není-li uvedeno jinak, 1 až 4 atomy uhlíku a mají přímý nebo rozvětvený řetězec, jakož i soli, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde

R_4 znamená hydroxyalkylový zbytek, jehož alkylová část obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku, nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou nebo trifluormetylovou skupinou, a

X znamená atom halogenu, se sloučeninou obecného vzorce III



kde

n znamená číslo 1 nebo 2 a

R a R_3 mají svrchu uvedený význam, načež se takto získaný produkt izoluje a popřípadě se převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.