



SZABADALMI LEÍRÁS

177404

Bejelentés napja: 1977. IX. 30.

(AO-452)

Hollandia-i elsőbbsége: 1976. X. 02.
(76.10942 szám)

Közzététel napja: 1981. IV. 28.

Megjelent: 1982. VIII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 487/04

C 07 D 498/04

Feltaláló:

Van der Burg Villem Jacob vegyész, Heesch, Hollandia

Szabadalmas:

AKZO N. V., Arnhem, Hollandia

Eljárás biológiailag aktív azatetraciklusos vegyületek előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új, biológiailag aktív azatetraciklusos vegyületek és gyógyászati lagon elfogadható, nem toxikus sóik előállítására. Miután a vegyületek értékes gyógyászati hatást mutatnak, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás szintén a találmány tárgykörébe tartozik.

A találmány szerinti eljárással előállított új, biológiailag aktív vegyületek az I általános képlettel jellemezhetők ahol

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1–4. szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkiltiocsoport, halogénatom vagy trifluormetilcsoport, R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és X metilénecsoportot vagy oxigénatomot képvisel.

A találmány értelmében ezek a vegyületek a következő eljárásváltozatokkal állíthatók elő:

a) valamely II általános képletű vegyület – előnyösen diboránnal vagy egy komplex fém-hidriddel történő – redukciója révén, ahol a képletben

X, R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a fenti jelentésű és

2

Q_1 , Q_2 és Q_3 jelentése két-két hidrogén- vagy egy-egy oxigénatom, azzal a feltétellel, hogy Q_1 , Q_2 és Q_3 közül legalább az egyik oxigénatomot képvisel,

b) valamely IV általános képletű vegyület, illetve valamely sója gyűrűzárásával, ahol a képletben

X, R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a fenti jelentésű és Y hidroxilcsoportot, halogénatomot vagy egy éte- rezett vagy észterezett hidroxilcsoportot jelent, vagy

c) az I általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó IA általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X jelentése metilénecsoport és R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a fenti jelentésű, valamely V általános képletű vegyületet, illetve valamely sóját gyűrűvé zárjuk, ahol Y, R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a fenti jelentésű.

A bármely eljárásváltozattal előállított vegyületek ezután kívánt esetben alkilezhetők, illetve azok az I általános képletű vegyületek, ahol R_5 alkilcsoportot jelent, dezalkilezhetők és/vagy az előállított vegyületek sóvá alakíthatók.

A megfelelő 1,4-diaza-ciklohexán-vegyületek ismertek és a 3 534 041 és 3 701 778 számú ameri-

kai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban kerültek ismertetésre. Ezeket a vegyületeket azonban — kifejezett antihisztamin és antiszerotonin aktivitásuk mellett — sokkal inkább a központi idegrendszer (CNS) stimuláló, mint a központi idegrendszer gátló aktivitás jellemzi. Ennélfogva a területen átlagos ismeretekkel rendelkező szakember megfelelő kísérletek végrehajtása nélkül feltétlenül azt várná, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható új I általános képletű vegyületek hasonló tulajdonságokat mutatnak.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű 1,4-diazepin-vegyületek azonban nem várt módon meglepően értékes központi idegrendszer gátló tulajdonságokkal, különösen trankvilláns, szedatív és hipnotikus hatással rendelkeznek. Érdeemes megjegyezni, hogy ezeket a központi idegrendszer gátlását jelentő hatásokat fokozza a vegyületeknél megfigyelt kifejezett hipotermiás hatás. A fent említett korábban ismert vegyületekkel összehasonlítva az I általános vegyületeknél ezenkívül az antihisztamin és antiszerotonin aktivitás szétválása figyelhető meg, az antihisztamin hatás javára.

Az I általános képletű vegyületek benzolgyűrűi előnyösen nem helyettesítettek, azaz R_1 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, vagy mono-szubsztituáltak, ahol az egyetlen szubsztituens előnyösen a 8- vagy 14-helyzetet foglalja el. Hasonlóan előnyös, ha R_5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot képvisel. A vegyületek szerkezeti képletben a négy gyűrűt A, B, C, illetve D betűkkel jelöljük, ahol D a „diazepin”-gyűrű, az A és C gyűrűk a B gyűrűhöz kapcsolódva dibenzazepino- (ha X metilcsoportot jelent) vagy dibenzoxazepino (ha X jelentése oxigénatom) -gyűrűt alkotnak.

Az a) eljárásváltozat szerinti redukció szokásos módon, az amido-csoport redukciójára általánosan ismert körülmények között történhet. Erre a célra előnyös redukálószer a diborán és a komplex fém-hidridek, különösen előnyös a lítium-alumínium-hidrid felhasználása.

Ha az I általános képletű vegyületeket a b) eljárásváltozat szerint állítjuk elő, Y jelentésében az étevezett hidroxilcsoport jelölhet például 1–6 szénatomos alkoxycsoportot, míg az észterezett hidroxilcsoport kifejezés alatt például 1–6 szénatomos aciloxycsoportot, így például acetoxycsoportot értünk. Y azonban előnyösen halogénatomot vagy szabad hidroxilcsoportot jelent. A gyűrűzárási reakciót, amely szakember számára ismert módon végezhető, előnyösen valamely nem poláros oldószerben, így toluolban vagy xilolban, vagy valamely aprotikus poláros oldószerben, úgy mint dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban vagy acetonitrilben hajtjuk végre, és előnyösen emelt hőmérsékletet alkalmazunk, amely előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontjának felel meg vagy kissé az alatt van.

Ha Y halogénatomot jelent, a gyűrűzárási reakció lejátszódását megkönnyíti valamely bázis, így például piridin vagy trietilamin jelenléte, mert a bázis segít eltávolítani a reakció során keletkezett hidrogén-halogenid-vegyületet. Másrészt, ha Y hidroxilcsoportot, észterezett hidroxilcsoportot vagy étevezett hidroxilcsoportot jelent, a reakciót elő-

nyösen valamely sav (beleértve a Lewis-savakat is), így trifluoecetsav, kénsav, foszforsav, foszfor-oxiklorid, polifoszforsav-észter, bórt trifluorid, alumínium-triklorid és egyéb, ezekkel ekvivalens hatású ismert vegyületek jelenlétében hajtjuk végre.

A fenti eljáráshoz hasonló egy változat — amelyet nem igénylünk külön —, eszerint valamely III általános képletű diamint vagy valamely sav-addíciós sóját, ahol a képletben

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 és X a korábban megadott jelentésű, egy 1,3-dihalo-propánnal reagáltatunk, ahol az utóbbi vegyületben a halogénatomok egymástól függetlenül fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomok lehetnek. A két halogénatom tehát, amint az szakember számára könnyen belátható, lehet azonos vagy különböző. A halogénatomok jelentése előnyösen bróm- vagy klóratom. A kondenzálást a diamintípusú vegyületek és a dihalo-vegyületek reagáltatására általánosan ismert módon hajtjuk végre. A kondenzálás végrehajtható bármely alkalmas oldószerben, ahol előnyösnek bizonyultak az aprotikus poláros oldószer, úgymint a dimetil-szulfid, dimetil-formamid vagy az acetonitril, de a reakció oldószer alkalmazása nélkül is kivitelezhető, ami másszóval azt jelenti, hogy a dihalo-propán a reagens és oldószer szerepét egyaránt betölti.

Bár ezt a reakciót egy lépéses kondenzációként hajtjuk végre, valójában két lépésben megy végbe. Az első lépésben az 1,3-dihalo-propán a legbázisabb nitrogénnel, azaz az oldalláncban levő nitrogénnel reagál és ezáltal egy IV általános képletű intermedier vegyület keletkezik, amelyben Y jelentése halogénatom.

A c) eljárásváltozat szerinti reakciónál a gyűrűzárast emelt hőmérsékleten, valamely sav (beleértve a Lewis-savakat) jelenlétében végezzük. Erre a célra ugyanazok a savak alkalmasak, amelyek például a b) eljárásváltozattal kapcsolatban korábban megadtuk.

A fenti reakciók során kiindulási anyagként használt II, III, IV és V általános képletű vegyületek szakember számára ismert eljárásokkal előállíthatók.

A III általános képletű kiindulási anyag az irodalomból ismertek, lásd például a már idézett 3 534 041 és 3 701 778 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat, míg a II, IV és V általános képletű kiindulási anyagokat a következőkben tárgyaljuk részletesebben. Néhány, a II és IV általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárást az A–E reakcióvázlatokkal szemlélítünk. Az V általános képletű kiindulási anyagok a 4 025 513 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással teljesen analóg módon állíthatók elő.

A szerkezetükben szereplő optikailag aktív szénatom következtében az I általános képletű vegyületek optikailag aktív formákban is előfordulhatnak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekkel kapcsolatban az „1–4 szénatomos alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportot, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-

-butil-, terc-butil-csoportot értünk. Az alkoxi- és alkil-tio-csoportokban szereplő alkilcsoportok ezzel megegyező jelentésűek.

A találmány szerinti eljárással kapcsolatban halogénatom alatt klór-, fluor-, bróm- vagy jódatomot értünk. A halogénatom előnyösen klór- vagy brómatom.

Y jelentésében az észterezett hidroxilcsoport általában 1–10 szénatomos aciloxicsoprotot jelent. A szóban forgó aciloxicsoprot acil-része előnyösen valamely alifás, 1–6 szénatomos karbonsavból vagy fenil-alifás, 7–10 szénatomos savból származtatható, így például ecetsavból, propionsavból, vaj-savból, pentánsavból, fenilecetsavból, fahéjsavból vagy fenilpropionsavból, vagy valamely szulfonsavból, így p-toluol-szulfonsavból vagy metán-szulfonsavból.

Az Y jelentésében szereplő éterezett hidroxilcsoport elvileg bármely lehetséges éter-molekuláris rész lehet. Az előnyös éter-csoportok az –OR formulával írhatók le, ahol R jelentése lehet valamely adott esetben például halogénatommal, hidroxilcsoporttal, alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített szénhidrogén-csoport: heterociklusos csoport vagy szililcsoport. Ebben az összefüggésben a szokásos szénhidrogén-csoportok például az 1–6 szénatomos alkil-, 7–10 szénatomos fenilalkil-, 5–10 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil- vagy 2–6 szénatomos alkenilcsoportok, úgy mint metil-, etil-, izopropil-, terc-butil-, izobutil-, benzil-, fenil-etil-, p-klór-fenil-etil-, o-nitrofenil-etil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil- vagy allilcsoport. Jól ismert heterociklusos éter a 2-tetrahidropiránil-éter és jól ismert szilil-éter a trimetil-szilil-éter.

Az I általános képletű vegyületek sói alatt a nem toxikus savaddíciós sókat és a kvaterner ammóniumsókat értjük.

A találmány szerinti nem toxikus sav-addíciós sókat alkalmas módon úgy állítjuk elő, hogy az I általános képletű szabad bázisokat valamely gyógyászati lag elfogadható savval reagáltatjuk. Ebből a szempontból szokásos savak a sósav, hidrogénbromid vagy -jodid, foszforsav, ecetsav, propionsav, borkósav, borostyánkősav, citromsav, aszkorbinsav, fumársav, szalicilsav és benzoészav.

A kvaterner ammóniumsókat és különösen az 1–4 szénatomos kvaterner ammóniumsókat úgy állítjuk elő, hogy az I általános képletű vegyületeket valamely alkil-halogeniddel, előnyösen metil-jodiddal, metil-bromiddal vagy metil-kloriddal reagáltatjuk.

Természetesen lehetőség van arra is, hogy a fent leírt redukciós/kondenzációs reakciók után az egyik vagy mindkét fenil-gyűrűre szubsztituenseket vigyünk vagy változtassunk azokon. Így például egy jelen levő hidroxilcsoport átalakítható alkoxicsoprottá vagy egy metoxicsoprot átalakítható hidroxilcsoporttá.

Az I általános képletű nem helyettesített amin, ahol R_5 tehát hidrogénatomot jelent, szokásos módon alkilezhető, például úgy, hogy valamely alkil-halogeniddel reagáltatjuk. Erre a célra azonban szokásosabb a kérdéses nitrogénatom acilezése például valamely savkloriddal vagy savanhidriddel és ezt követően a kapott N-acil-származék keto-csoportjának redukálása. Arra a célra, hogy a nitro-

génatomra egy metilcsoportot vigyünk fel, az Eschweiler-Clarke eljárást (formaldehid és hangyasav elegyével történő melegítés) vagy formaldehiddel és a nátrium-ciano-borohidriddel végzett reagáltatást, vagy metilformiáttal való reakciót és ezt követő redukciót lítium-alumínium-hidriddel használhatunk a legelőnyösebben.

Az I általános képletű helyettesített aminok, ahol tehát R_5 jelentése hidrogénatomtól eltérő, átalakíthatók a megfelelő nem helyettesített aminná (R_5 = hidrogén). Egy erre a célra gyakran használt reakció szerint valamely alkil-helyettesített amint (olyan I általános képletű vegyület, ahol R_5 alkilcsoportot jelent) a klórhangyasav egy észterével reagáltatunk és a kapott vegyületet hidrolizáljuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek orálisan, rektálisan és parenterálisan, előnyösen 0,01–10 mg/testsúly kg napi dózisban adagolhatók.

Alkalmas vivőanyagokkal, így laktózzal, keményítővel, magnézium-sztearáttal, küpmasszával (zsírsav-észterek) összekeverve a vegyületek szilárd dózisformákká, így pirulákká, tablettákká, kúpokká vagy drázsékká komprimálhatók. Adott esetben vivőanyagokkal összekeverve kapszulák formájában is kiserelhetők. Alkalmas folyadékok, így például víz, természetes olajok, így szójabab-olaj, arachis-olaj, napraforgóolaj, olívaolaj segítségével a vegyületek injekciós készítmények, így oldatok, emulziók vagy szuszpenziók formájában is kiserelhetők.

A következő példákban az I/A és I/B képletekben megadott nomenklaturát használjuk, ahol az I/A képletű vegyület elnevezése 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-1H-dibenz[3,4:6,7]azepino[1,2-a](1,4)-diazepin, az I/B általános képletű vegyületnek az 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin elnevezés felel meg.

A következő példák a találmány különböző oldalait szemléltetik anélkül, hogy magát a találmányt korlátoznák. A találmány megvalósítására a legváltozatosabb módszerek használhatók, és az oldalmi kört az igénypontok határozzák meg.

1. példa

1,2,3,4,5,15b-Hexahidro-2-metil-(1,4)-diazepino-[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)oxazepin

3,8 g 99–104 °C-on olvadó 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-5-oxo-(1,4)-diazepino [1,2-d]dibenz[b,f](1,4)oxazepin-t feloldunk 300 ml vízmentes tetrahidrofuranban (THF), majd ezt követően másfél órában át diborángázt áramoltatunk át az oldaton. Az elegyet ezután visszafolyatás mellett 30 percig forraljuk, majd lehűtjük és a diborán feleslegét kis mennyiségű 96%-os etanol-oldat hozzáadásával elbontjuk. Az elegyet ezután szárazra pároljuk, majd 45 ml tömény vizes sósav-oldatot és 45 ml vizet adunk a maradékhoz és az elegyet gőzfürdőn 30 percen át melegítjük. Lehűtés után az elegyet tömény vizes ammóniumhidroxiddal meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres réteget vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. Kitermelés: 1,6 g olajos termék:

R_f (9 : 1 arányú metanol-aceton-elegyben) = 0,45 (SiO_2 -on).

A kapott, cím szerinti terméket a megfelelő hidrokloriddá alakítjuk sósav alkoholos oldatával végzett kezeléssel. Az így előállított hidroklorid-só olvadáspontja 220–222 °C.

2. példa

A következő vegyületeket az 1. példában leírt módon állítjuk elő:

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-1H-dibenz[3,4 : 6,7]-azepino[1,2-a](1,4)diazepin,
olvadáspont: 116–118 °C,

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin,
olvadáspont: 103–105 °C,

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-9-hidroxi-2-metil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)-diazepin (olaj),
R_f (9 : 1 arányú metanol-aceton-elegyben) = 0,33 (SiO₂-on)

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2,8-dimetil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)-diazepin,

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2,14-dimetil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)-diazepin-hidroklorid,
olvadáspont: 223–226 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-14-metiltio-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin-maleát,
olvadáspont: 199–201 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-14-metoxi-2-metil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin-maleát,
olvadáspont: 186–188 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,14-dimetil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f]-oxazepin-maleát,
olvadáspont: 170–172 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,12-dimetil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)oxazepin-hidroklorid,

1 1/2 H₂O, olvadáspont: 235–237 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,12,14-trimetil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin-maleát,
olvadáspont: 192–195 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-14-klór-2-metil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin-maleát,
olvadáspont: 171–173 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,8-dimetil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin, (olaj),
R_f (8 : 2 arányú toluol-etanol-elegy) = 0,42 (SiO₂-on),

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2,14-dimetil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)-diazepin.

3. példa

2,3,4,5,11,15b-Hexahidro-1H-dibenz[3,4 : 6,7]-azepino[1,2-a](1,4)diazepin

7,5 g 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-3-oxo-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin-t feloldunk 200 ml tetrahidrofuranban és a kapott oldatot hozzáadjuk 5 g lítium-alumínium-hidrid 400 ml vízmentes tetrahidrofuranal alkotott, erősen kevert szuszpenziójához. Az elegyet visszafolyatás mellett 3 órán át forraljuk, majd azután lehűtjük körülbelül 0 °C-ra. Az elegyhez lassan 20 ml vizet adunk és a képződött szervesetlen csapadékot szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet szárazra pároljuk. A kapott, cím szerinti termék súlya 5,3 g.

A termék olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 117–119 °C.

A fentivel analóg módon állítható elő az 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)oxazepin is.

4. példa

A következő vegyületeket a megfelelő 1-oxo-származékok lítium-alumínium-hidriddel végzett redukciójával állítjuk elő a 3. példában megadott módon:

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin,
olvadáspont: 103–105 °C,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,14-dimetil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f]-oxazepin-maleát,
olvadáspont: 170–172 °C,

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-8-klór-2-metil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)-diazepin,

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-oxazepin · HCl, olvadáspont: 220 °C.

5. példa

2,3,4,5,11,15b-Hexahidro-2-metil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin

A 3. példában kapott, cím szerinti vegyület 0,8 g-nyi mennyiségét (olvadáspont: 117–119 °C) feloldjuk 30 ml hangyasav-metilészterben. Az oldatot 20 órán át 40 °C-os vízfürdőn tartjuk, majd a hangyasav-metilészter feleslegét lepároljuk. A kapott kristályos maradékot etanolból átkristályosítva 0,4 g 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-formil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]-azepino[1,2-a](1,4)diazepin-t kapunk, melynek olvadáspontja 146–148 °C. Ezt a formil-származékot feloldjuk 100 ml tetrahidrofuranban, majd az oldatot keverés közben 1 g lítium-alumínium-hidrid 200 ml vízmentes éterrel készült szuszpenziójához adjuk. A kapott elegyet ezután további egy órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Lehűtés után lassan 4 ml vizet adunk az elegyhez és a kivált szervesetlen csapadékot szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, majd a kapott kristályos maradékot toluolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 320 mg, olvadáspont: 103–104 °C.
A 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-propil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin és az 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-propil-(1,4)-diazepino-[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)oxazepin analóg módon állítható elő úgy, hogy a hangyasav-észtert propionil-kloriddal és ekvimoláris mennyiségű trietilaminnal helyettesítjük.

6. példa

2,3,4,11,15b-Hexahidro-2-metil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin

4,76 g 5,6-dihidro-6-metilaminometil-11H-dibenz-[b,e]azepin-t feloldunk 125 ml dibrómpropánban és 5 ml trietilamint adunk az oldathoz. Az elegyet visszafolyatás mellett, keverés közben 2 órán át forraljuk, majd lehűtjük. Ezután 150 ml vizet adunk hozzá és az egészet egy kis ideig kirázzuk, majd a vizes, illetve a dibrómpropán-réteget elválasztjuk egymástól. A szerves réteget vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfiásan, szilikagéloszlopon tisztítjuk tovább, eluálószerként metanol és acetone 9 : 1 arányú elegyét használva. 1,1 g, cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 101–103 °C.

7. példa

1,2,3,4,5,15b-Hexahidro-2,12,14-trimetil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)oxazepin-maleát

A) 2,7 g 11-klórmetil-2,4-dimetil-dibenz[b,f]-(1,4)-oxazepin 24 ml toluóllal készült oldatát szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadjuk 10,9 g γ -metilamino-propanol 17 ml toluóllal készült oldatához. Az elegyet 6 órán át keverjük, majd 15 perc alatt 10 ml vizet adunk hozzá. A toluolos réteget ezután elkülönítjük, vízzel mossuk és vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk. Az így kapott oldatot 15 perc alatt, keverés közben hozzáadjuk 1,4 g lítium-alumínium-hidrid 36 ml éterrel készült szuszpenziójához. Ezután az elegyet lehűtjük körülbelül 0 °C-ra. 6 ml víz hozzáadása után az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. 3,2 g 10,11-dihidro-11-[N-(3-hidroxi-propil)-N-metil-aminometil]-2,4-dimetil-dibenz[b,f](1,4)oxazepint kapunk szintelen olaj formájában.
 R_f (9 : 1 arányú toluol-etanol-elegy) = 0,16 (SiO₂-on).

B) 1,5 g Hyflo és 2,9 g foszforpentoxid 18 ml xilóllal készült szuszpenzióját forrásig melegítjük, majd hozzáadjuk az A) lépésben kapott termék 3 ml xilóllal készült oldatát. Az elegyet visszafolyatás mellett két órán át forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. Ezután a xilolos oldatot meglúgosítjuk 6 ml 33%-os nátriumhidroxid-oldattal, majd az elegyet toluóllal extraháljuk. Az egyesített toluolos

extraktumokat vízzel semlegesre mossuk, vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott 0,055 g súlyú maradékot feloldjuk 1 ml etanolban, majd az oldathoz 0,021 g maleinsavat adunk. Kis mennyiségű éter hozzáadása után a keletkezett csapadékot etanol és éter 1 : 1 arányú elegyből végzett átkristályosítással tisztítjuk. Kitermelés: 60 mg, olvadáspont (maleát-só): 192–193 °C.
 R_f (metilénklorid és metanol 95 : 5 arányú elegye) = 0,28 (SiO₂-on).

8. példa

15 A következő vegyületek a 7. példa szerinti eljárással készülnek:

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin,
20 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-8-metoxi-2-metil-1H-dibenz[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a]-(1,4)diazepin,
1,2,3,4,5,15b-hexahidro-14-metoxi-2-metil-(1,4)-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f](1,4)-
25 oxazepin-maleát.

9. példa

30 2,3,4,5,11,15b-Hexahidro-2-metil-1H-dibenz-[3,4 : 6,7]azepino[1,2-a](1,4)diazepin

5,38 g 1-(2-hidroximetil-fenil)-4-metil-2-fenil-1,4-diaza-cikloheptán-hoz keverés közben, szobahőmérsékleten hozzácsépegtetünk 10 ml tömény vizes kénsav-oldatot. Az adagolás során a hőmérséklet 40–45 °C-ra emelkedik. Az elegyet ezután 2 órán át keverjük, míg homogén reakcióelegyet nem kapunk, majd 100 g jeget adunk hozzá és az elegyet 40 ml tömény vizes ammóniumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A lúgos fázist kloroformmal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és kis térfogatra bepároljuk. A kapott nyers, cím szerinti terméket kikristályosodása után kiszűrjük, majd etilacetátból átkristályosítjuk. 3,8 g, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja: 102–103 °C.

A kapott termék és metil-jodid reakciója a megfelelő jód-metilát keletkezéséhez vezet.

50 Ha a 2-hidroximetil-kiindulási vegyület helyett a megfelelő 2-metoximetil- vagy 2-acetoximetil-kiindulási vegyületet használjuk, ugyanezt a végterméket kapjuk, körülbelül azonos kitermeléssel.

10. példa

Demetilezési eljárás

60 A) Etoxi-karbonil-származék előállítása

10 liter űrtartalmú gömblombikba 2120 ml vízmentes benzolt és 303 ml (2,46 mól, 267 g) etil-kloroformátot töltünk. Keverés közben, négy óra alatt, szobahőmérsékleten hozzáadjuk 278 g

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz[3,4:6,7]-azepino[1,2-a]/1,4/diazepin (9. példa) 1750 ml benzollal készült oldatát. Ez alatt fokozatosan csapadékkiválás figyelhető meg. Ezután az elegyet öt órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A csapadékot szivattal kiszűrjük, és benzollal mossuk. A szűrletet kétszer 500 ml 1 n vizes sósav-oldattal, majd háromszor 500 ml vízzel mossuk. A benzolos extraktumot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük.

A kapott nyers, olajos termék súlya 325 g (97%).

b) Hidrolízis

Az A) lépésben kapott olajhoz mechanikai keverés közben 3,5 liter tömény sósavat adunk, majd az elegyet visszafolyatás közben 16 órán keresztül forraljuk. Lehűtés után hozzáadunk 2,5 liter vizet, ami megindítja a kristályosodást. A keverést 16 órán át folytatjuk, majd a csapadékot szivattal kiszűrjük. 227 g 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-1H-dibenz[3,4:6,7]azepino[1,2-a]/1,4/diazepin-hidrokloridot kapunk.

A só olvadáspontja > 250 °C. A megfelelő szabad bázis olvadáspontja 116–118 °C.

11. példa

Tabletta előállítás

Szokásos módon eljárva a következő összetételű, 100 mg-os tablettát állítjuk elő:

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz[3,4:6,7]azepino[1,2-a]/1,4/diazepin	20 mg
laktóz	67,5 mg
amilopektin	2 mg
burgonyakeményítő	10 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg

12. példa

Biológiai hatásvizsgálat

A találmány szerinti ID képletű vegyület és az ismert B és C képletű vegyületek biológiai hatását összehasonlítva a következő kísérleti eredményeket kaptuk:

Vegyület	ID képletű vegyület	B képletű vegyület	C képletű vegyület
Megtalálható:	jelen bej.	3 534 041 USA szab.	3 892 695 USA szab.
hörgő összehúzóási teszt ED ₅₀ i. v. antiszér. akt. ED ₅₀ i. v. antihisz. akt.	125 µg/kg	5 µg/kg	10 µg/kg
rezerpin-antagonizmus próba*	inaktív	enyhén aktív	aktív
muricid-gátló teszt patkányok*	inaktív	aktív	inaktív
forgó bot teszt**	aktív	enyhén aktív	inaktív
forgási erősség teszt	inaktív	inaktív	inaktív
hipotermiás hatás	erős	mérsékelt	nincs
szorongási hatás***	inaktív	aktív	aktív

* Az esetleges antidepressziós hatás vizsgálatára szolgáló farmakológiai teszt.

** Általában a szedatív hatást mutató vegyületek aktívak ennél a tesztnél. Különösen, ha a fogáserővizsgálat inaktív és a hipotermiás hatás erős, a forgó bot vizsgálat szedatív hatásra utal.

*** Ez a kísérlet szorongási hatásra utal.

A táblázatban közölt adatok azt mutatják, hogy a vizsgált találmány szerinti vegyület esetében az anti-hisztamin és anti-serotonin hatás meglepő

módon elkülönül. Az anti-serotonin hatás gyakorlatilag eltűnik, míg az anti-hisztamin hatás az ismert B vegyületnek megfelelő, igen magas szinten

marad. A C vegyületnél mind az anti-serotonin, mind az anti-hisztamin hatás kettes faktoral csökken.

Megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyület, szemben a két összehasonlító vegyülettel, specifikus anti-hisztamin hatással rendelkezik, anti-serotonin mellékhatás nélkül.

Ezen felül a találmány szerinti vegyület nem mutat szignifikáns szorongási hatást, szemben a két összehasonlítóként használt vegyülettel.

A rezerpin-antagonizmus vizsgálatával és a muricid gátlás vizsgálatával kapott eredmények szerint a vizsgált vegyület várhatóan nem rendelkezik antidepressziós hatással.

A vizsgált találmány szerinti vegyület egyértelműen specifikus szedatív hatást mutat, míg a két összehasonlító vegyületnél az antidepressziós és/vagy szorongási hatás dominál.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás I általános képletű vegyületek – ahol

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkiltio-csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

X metilén-csoportot vagy oxigénatomot képvisel – és gyógyászati lag elfogadható, nem toxikus sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely II általános képletű vegyületet – ahol a képletben

X, R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a tárgyi körben megadott jelentésű, és

Q_1 , Q_2 és Q_3 jelentése két-két hidrogénatom vagy egy-egy oxigénatom, azzal a feltétellel, hogy Q_1 , Q_2 és Q_3 közül legalább az egyik oxigénatomot képvisel –

valamely redukálószerrel, előnyösen diboránnal vagy egy komplex fém-hidridde l redukálunk, vagy

b) valamely IV általános képletű vegyületet – ahol

X, R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a tárgyi körben megadott jelentésű, és

Y jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy éterezett vagy észterezett hidroxilcsoport – vagy valamely sóját,

ha Y jelentése halogénatom, bázis,

ha Y halogénatomtól eltérő jelentésű, sav jelenlétében gyűrűzárásnak vetjük alá,

c) az I általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó IA általános képletű vegyületek előállítására – ahol

X' metilén-csoportot jelent, és

R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a tárgyi körben megadott jelentésű –

valamely V általános képletű vegyületet – ahol Y a b) eljárásváltozatban, R_1 , R_3 , R_4 és R_5 a tárgyi körben megadott jelentésű – vagy valamely sóját sav jelenlétében gyűrűzárásnak vetjük alá, majd

5 kívánt esetben valamely az a), b) vagy c) eljárásváltozatok bármelyike szerint előállított I általános képletű vegyületet, ahol R_5 hidrogénatomot jelent, R_1 , R_3 , R_4 és X a tárgyi körben megadott jelentésű, alkilezünk, vagy egy 2-alkilvegyületet dezalkilezünk, és/vagy

10 egy kapott vegyületet gyógyászati lag elfogadható, nem toxikus sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárásváltozat fogatosítási módja az I általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó IA általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható, nem toxikus sóik, előállítására, ahol a képletben R_1 , R_3 , R_4 és R_5 az 1. igénypontban megadott jelentésű, és X' metilén-csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II vagy IV általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése metilén-csoport és R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Q_1 , Q_2 , Q_3 és Y az 1. igénypontban megadott jelentésű.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárásváltozat fogatosítási módja, az I általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható, nem toxikus sóik körébe tartozó IB általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R_1 , R_3 , R_4 és R_5 az 1. igénypontban megadott jelentésű, és X' oxigénatomot jelent, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II vagy IV általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése oxigénatom és R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Q_1 , Q_2 , Q_3 és Y az 1. igénypontban megadott jelentésű.

4. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárásváltozat, vagy a 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja olyan IC általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol a képletben a fenil-részek nem helyettesítettek vagy egyszerűsen helyettesítettek, s a helyettesítő R^1 , R^3 , R^4 1. igénypontban megadott jelentésével azonos jelentésű, és

45 R_5 , hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, s X jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II, IV vagy V általános képletű vegyületet használunk, ahol

50 R_5 , jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és a fenil-részek nem helyettesítettek vagy egyszerűsen helyettesítettek, Q_1 , Q_2 , Q_3 , Y, X pedig az 1. igénypontban megadott jelentésű.

55 5. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárásváltozat fogatosítási módja az ID képletű vegyület vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II, IV vagy V általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése metilén-csoport, R_1 , R_3 és R_4 hidrogénatomot jelent, R_5 jelentése metilcsoport és Y, Q_1 , Q_2 és Q_3 az 1. igénypontban megadott jelentésű.

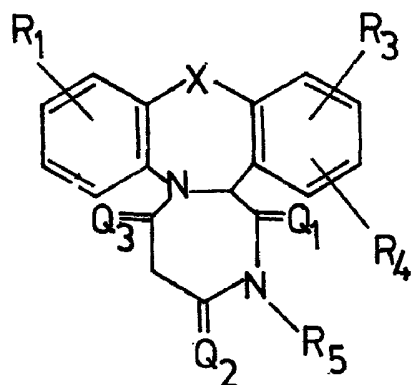
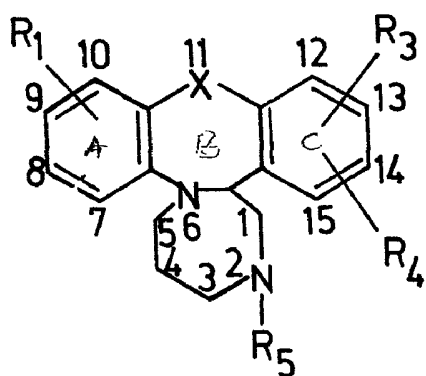
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás továbbfejlesztése gyógyszerkészítmények elő-

állítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely I általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_3 , R_4 , R_5 és X az 1. igénypontban megadott jelentésű – vagy valamely gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sóját egy vagy több szokásos

gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

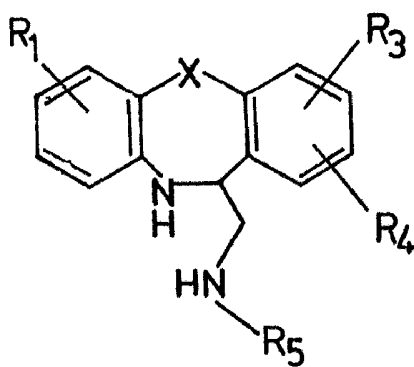
7. A 6. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az ID 5 képletű vegyületet használjuk.

5 lap képletekkel

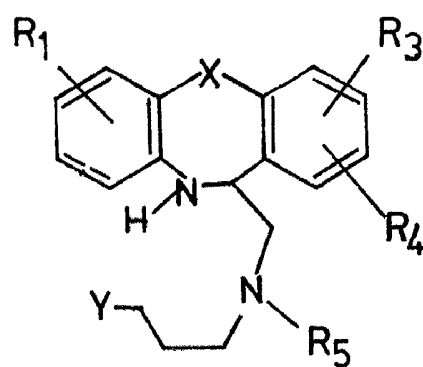


5/1

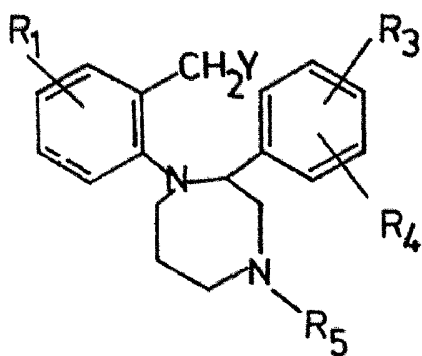
II.



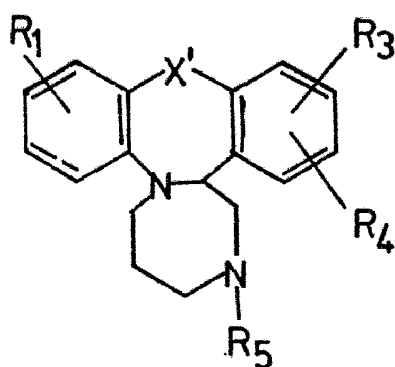
III.



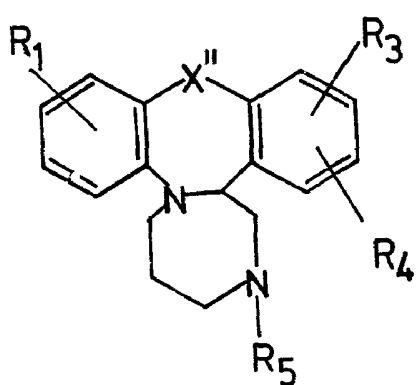
IV.



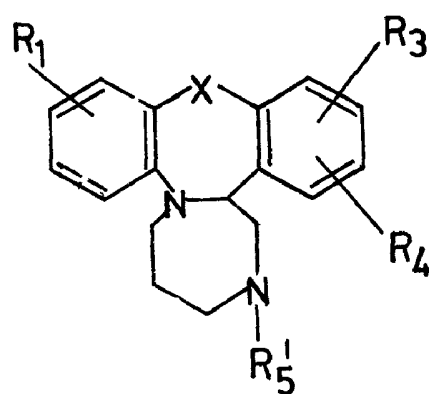
V.



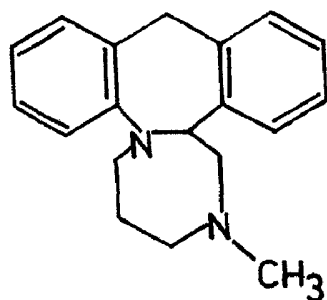
I.A



I.B

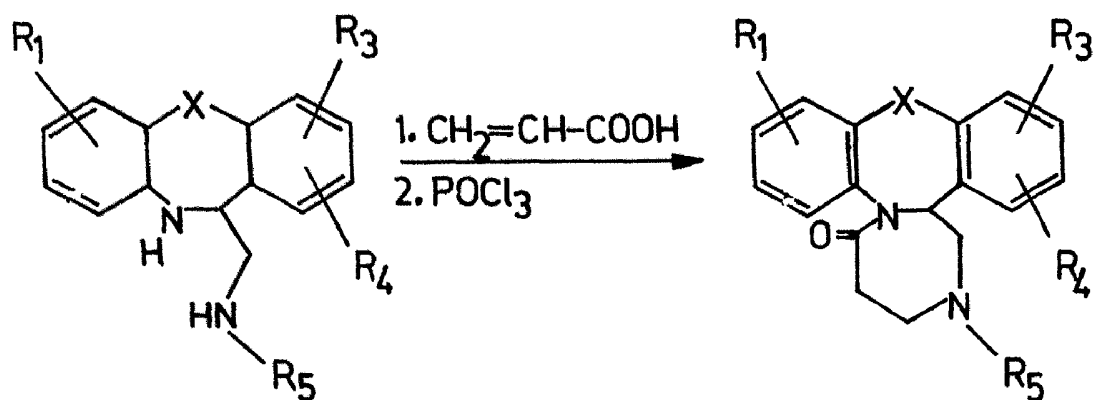


I.C

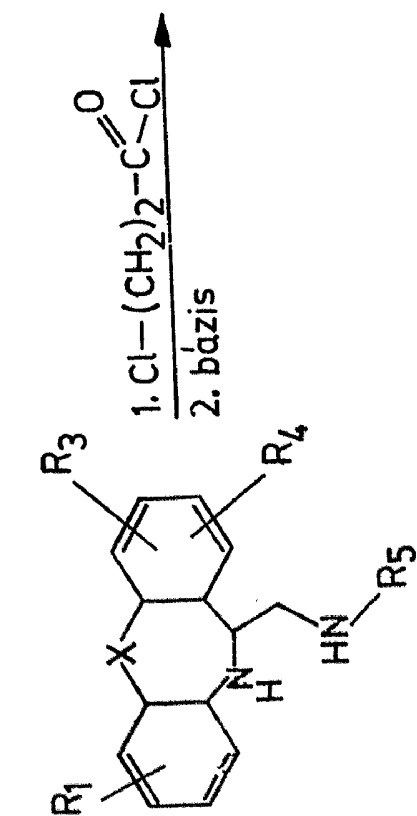


I.D

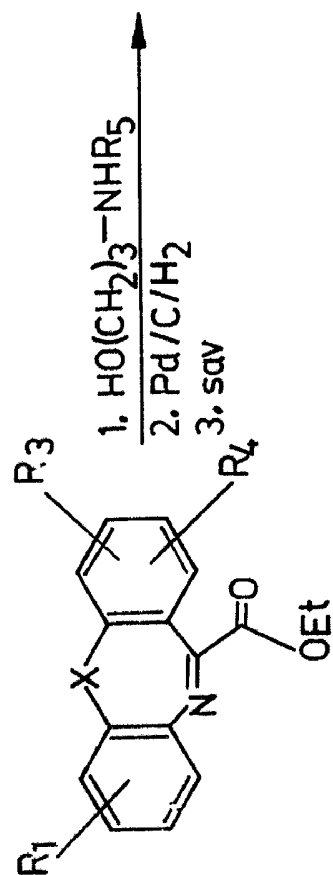
A reakcióvázlat



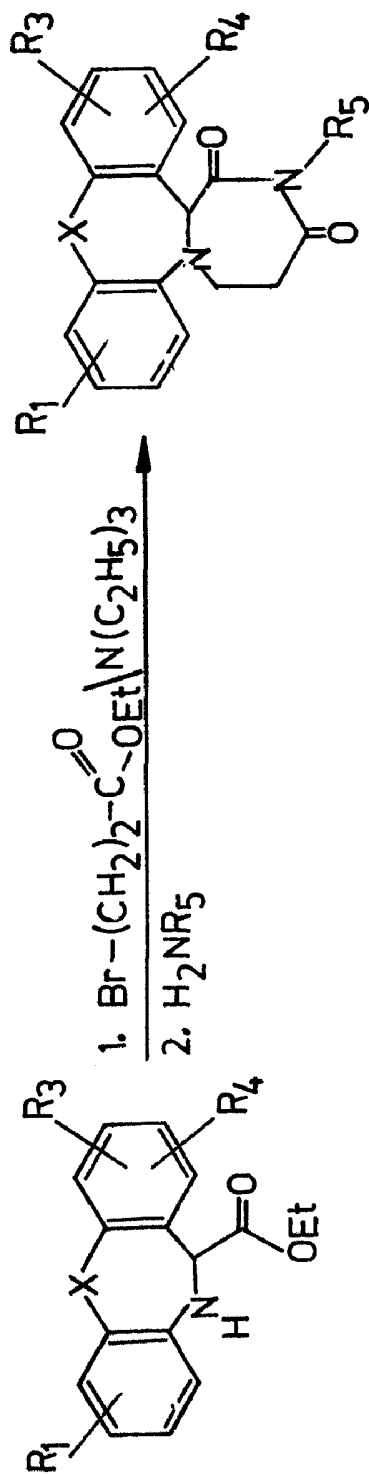
B reakcióvázat



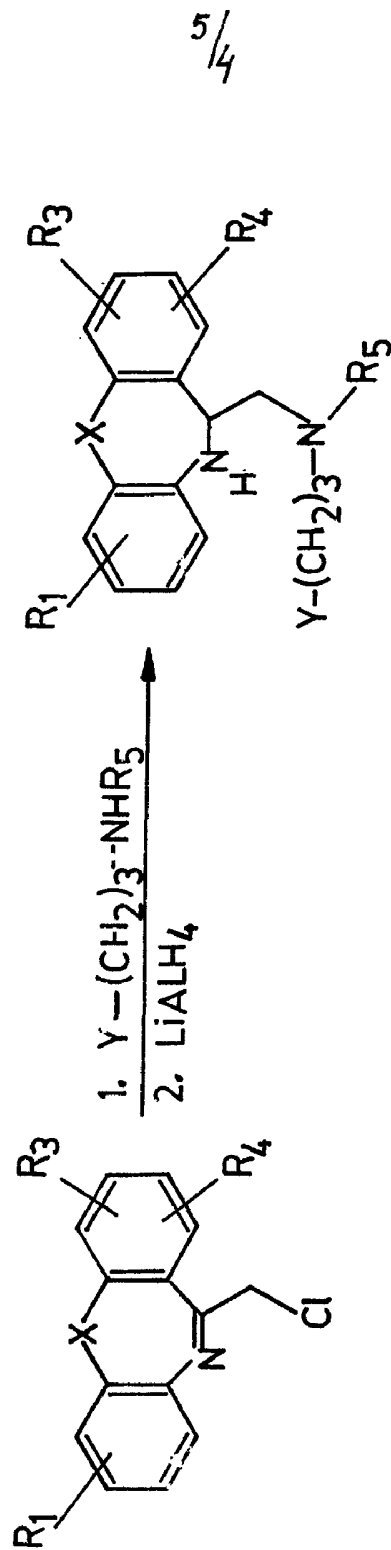
C reakcióvázat



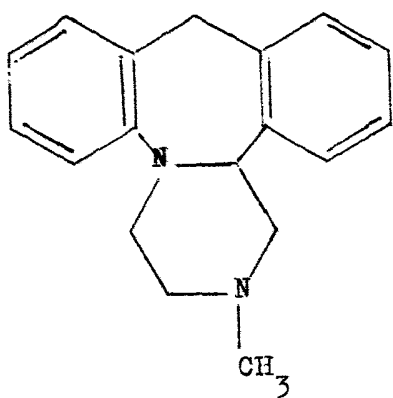
D reakcióvázlat



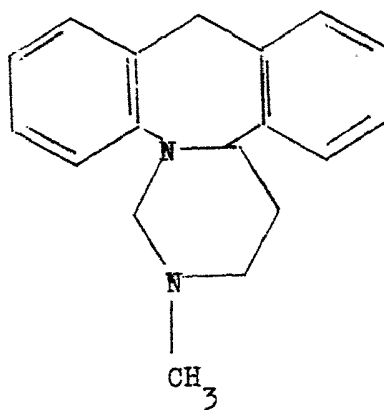
E reakcióvázlat



5/5



B



C