PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1323-97

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25. 10. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.11.94, 31.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/94203178, 95/457968**

(33) Země priority: **EP, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 97** **(Věstník č. 1/97)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/04196**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/14320**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 498/04
A 61 K 31/535
// (C 07 D 498/04, C 07 D 261:00, C 07 D 223:00)

(71) Přihlášovatel:
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Beerse, BE;

(72) Původce:
Sipido Victor Karel, Merksem, BE;
Gadea Francisco Javier Fernández, Toledo, ES;
Andrés-Gil José Ignácio, Madrid, ES;
Meert Theo Frans, Rumst, BE;
Gil Lopetegui Pilar, Toledo, ES;

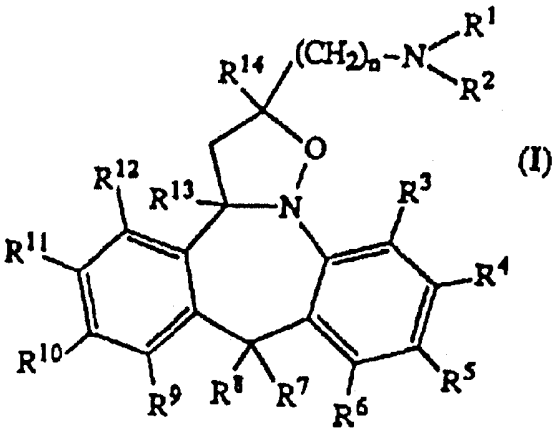
(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované tetracyklické azepinové deriváty s afinitou pro 5-HT2 receptory

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce (I), jejich farmaceuticky přijatelné soli a stereochemicky isomerní formy a také jejich N-oxidové formy. Ve vzorci (I) R^1 a R^2 jsou každý nezávisle vodík; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylkarbonyl; trihalomethylkarbonyl; C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou, C_{1-6}alkoxyskupina, karboxyl, C_{1-6}alkylkarbonyloxyskupina, C_{1-6}alkyloxykarbonyl nebo aryl; nebo R^1 a R^2 společně s dusíkovým atomem, na nějž jsou vázány, mohou tvořit morfolinylový kruh nebo volitelně substituovaný heterocykl; R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11} a R^{12} jsou každý nezávisle vodík, halogenskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, trifluormethyl, trifluormethoxyskupina, karboxyl, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminoskupina, C_{1-6}alkylkarbonylaminoskupina, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyloxyskupina, C_{1-6}alkylkarbonyl, C_{1-6}alkyloxy-karbonyl; R^7 a R^8 jsou každý nezávisle vodík, hydroxyskupina, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyskupina nebo R^7 a R^8 společně mohou tvořit mono- nebo di(kyano)methylen; nebo, společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, tvoří karbonyl nebo spirosubstituent; nebo R^7 a R^8 společně mohou tvořit methylen; R^{13} je vodík, C_{1-6}alkyl nebo trifluormethyl; R^{14} je vodík, C_{1-6}alkyl, kyanoskupina nebo trifluormethyl; n je nula až 6. Sloučeniny vzorce (I) lze použít jako terapeutické prostředky pro léčení nebo prevenci chorob CNS, kardiovaskulárních onemocnění nebo gastroinestiálních poruch.



(I)

CZ 1323-97 A3

1323-97
05.1.97

01-584-97-Če PV 1323-97

Substituované tetracyklické azepinové deriváty s afinitou pro 5-HT2 receptory

Oblast techniky:

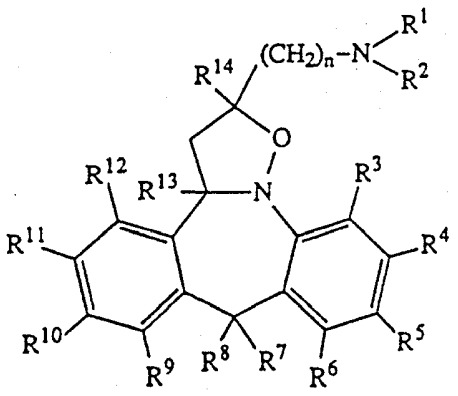
Tento vynález se týká substituovaných tetracyklických azepinových derivátů, které mají antipsychotické, kardiovaskulární a gastrokinetické účinky, a jejich přípravy; dále se týká kompozicí, které je obsahují, stejně jako jejich použití jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podobné struktury jsou popsány v patentu US 4 039 558, který popisuje pyrrolidinodibenzoazepinové, oxazepinové, thiazepinové a diazepinové deriváty, které mají antihistaminové, sedativní a antidepresní vlastnosti.
EP-A-0 421 823 popisuje obdobné dibenzopyrazino- nebo benzopyridopyrazinoazepinové deriváty s antialergickými a antiastmatickými účinky. Předložené sloučeniny se od nich liší přítomností isoxazolidinového kruhu a svými farmakologickými vlastnostmi.

Předmět vynálezu:

Vynález se týká sloučenin vzorce (I)

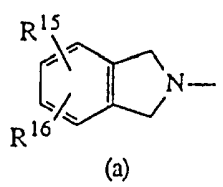


(I)

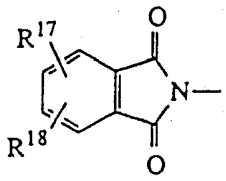
farmaceuticky přijatelných kyselých nebo zásaditých adičních solí a jejich stereochemicky isomerních forem, a také jejich N-oxidových forem, kde:

R^1 a R^2 jsou každý nezávisle vodík; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylkarbonyl; trihalomethylkarbonyl; C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou, C_{1-6}alkoxyskupina, karboxyl, C_{1-6}alkylkarbonyloxyskupina, C_{1-6}alkyloxykarbonyl nebo aryl; nebo

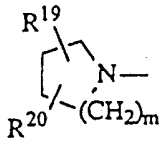
R^1 a R^2 společně s dusíkovým atomem, na nějž jsou vázány, mohou tvořit morfolinylový kruh nebo radikál vzorce:



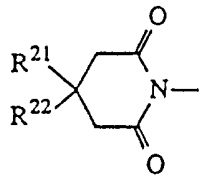
(a)



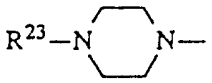
(b)



(c)



(d)



(e)

kde:

R^{15}, R^{16}, R^{17}, a R^{18} jsou každý nezávisle vodík, halogen, trifluormethyl nebo C_{1-6}alkyl;

m je 1,2 nebo 3;

R^{19}, R^{20}, R^{21} a R^{22} jsou každý nezávisle vodík, nebo C_{1-6}alkyl;

nebo R^{21}a R^{22} společně mohou tvořit dvojvazný radikál C_{4-5}alkandiyl;

R^{23} je vodík; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylkarbonyl; trihalomethylkarbonyl; C_{1-6}alkyloxykarbonyl; aryl; di(aryl)methyl; C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou, C_{1-6}alkyloxy, karboxyl, C_{1-6}alkylkarbonyloxy, C_{1-6}alkyloxykarbonyl nebo aryl;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}a R^{12} jsou každý nezávisle vodík, halogenskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, trifluormethyl, trifluormethoxyskupina, karboxyl, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminoskupina, C_{1-6}alkylkarbonylaminoskupina, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyloxyskupina, C_{1-6}alkylkarbonyl, C_{1-6}alkyloxykarbonyl;

R^7a R^8 jsou každý nezávisle vodík, hydroxyskupina, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyloxyskupina nebo R^7 a R^8 společně mohou tvořit mono- nebo di(kyano)methylen; dvojvazný radikál vzorce $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$; nebo, společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, karbonyl; nebo

R^7 a R^8 společně mohou tvořit methylen;

R^{13} je vodík, C_{1-6}alkyl nebo trifluormethyl;

R^{14} je vodík, C_{1-6}alkyl, kyanoskupina nebo trifluormethyl;

n je nula, 1,2,3,4,5, nebo 6;

aryl je fenyl; nebo fenyl substituovaný 1,2 nebo 3 substituenty vybranými z halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-6}alkylu nebo trifluormethylu.

V uvedených definicích označuje C_{1-6}alkyl přímý nebo větvený řetězec nasycených uhlovodíkových radikálů s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, hexyl;

C_{4-5}alkandiyl znamená dvojvazný přímý nebo větvený řetězec nasycených uhlovodíkových radikálů se 4 až 5 atomy uhlíku, jako je například 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl; halogenová skupina je generickým označením fluoro, chloro, bromo a jodskupiny.

Termín monokyanomethylen znamená radikál vzorce =CHCN, a dikyanomethylen pro radikál vzorce $=(CN)_2$. V případě R^7 a R^8 společně tvoří dvojvazný radikál definovaný výše, sloučeniny vzorce (I) jsou spirosloučeniny.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin, jak jsou

uvedeny výše, znamenají, že obsahují terapeuticky účinné netoxické formy adičních solí kyselin, které jsou schopné sloučeniny vzorce (I) tvořit. Uvedené soli mohou být získány zpracováním zásadité formy sloučeniny vzorce (I) s vhodnými kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny, např. kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, kyselina sírová, dusičná, fosforečná a podobné kyseliny; nebo organické kyseliny, jako je například kyselina octová, hydroxyoctová, propanová, mléčná, pyrohroznová, oxalová, malonová, jantarová, maleinová, fumarová, jablečná, vinná, citronová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, cyklamová, salicylová, p-aminosalicylová, pamoová a podobné kyseliny.

Výhodnými kyselinami jsou kyselina oxalová, zejména kyselina (R)- nebo (S)-jablečná a kyselina fumarová; zvláště (S)-jablečná kyselina.

Sloučeniny vzorce (I) obsahující kyselé protony mohou být také přeměněny na své terapeuticky účinné netoxické kovové nebo aminové adiční soli zpracováním s příslušnými organickými nebo anorganickými bázemi. Příslušné formy bázických solí například zahrnují amonné soli, soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například lithné, sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté soli a podobné, soli s organickými bázemi, například soli benzathinu, N-methyl-D-glukaminu, hydrabaminu, a soli s aminokyselinami, jako je například arginin, lysin a podobné.

Obráceně, uvedené formy soli mohou být přeměněny do volných forem zpracováním s příslušnou bází nebo kyselinou.

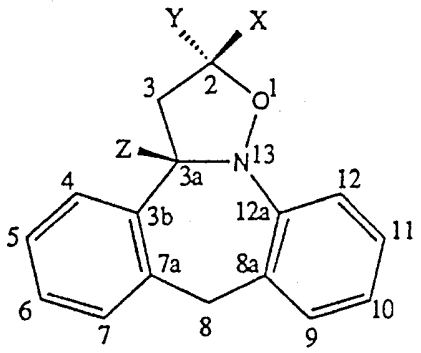
Termín adiční soli, jak se zde používá, zahrnuje také solváty, které jsou sloučeniny vzorce (I), stejně jako jejich soli, schopné tvořit. Těmito solváty jsou například hydráty, alkoholáty a podobné.

05.11.97

N-oxidové formy sloučenin vzorce (I) znamenají, že obsahují ty sloučeniny vzorce (I), kde je jeden nebo několik atomů dusíku oxidováno na tzv. N-oxidy, kde dusík nesoucí R^1 a R^2 substituenty je N-oxidován.

Termín "stereochemicky isomerní formy", jak se zde používá, definuje všechny možné isomerní formy, v nichž se sloučeniny vzorce (I) mohou vyskytovat. Pokud není zmíněno nebo uvedeno jinak, chemické označení sloučenin označuje směs, zejména racemickou směs, ve všech možných stereochemicky isomerních formách, uvedených směsí obsahujících všechny diastereomery a enantiomery základní struktury molekuly. Stereochemické isomerní formy sloučenin vzorce (I) a směsi těchto forem jsou samozřejmě považovány za spadající do vzorce (I).

Systém číslování tetracyklického kruhu , přítomného ve sloučeninách vzorce (I), jak je definován v nomenklatuře Chemical Abstracts, je znázorněn ve vzorci (I´).



(I')

Sloučeniny vzorce (I) se vyskytují jako "cis" a "trans" isomery. Tyto termíny označují pozici substituentů na isoxazolidinovému kruhu a jsou v souladu s nomenklaturou Chemical Abstracts. Označení je neobvyklé v tom, že atom uhlíku 3b, který je částí cyklického systému, není považován za relevantní substituent atomu uhlíku 3a. Při stanovení konfigurace se bere v úvahu substituent na atomu uhlíku 3a

05.11.97

(tedy "Z") a substituent s vyšší prioritou na atomu uhlíku 2 (například buď "X" nebo "Y"). Když jsou "Z" a substituent s vyšší prioritou na atomu uhlíku 2 na stejné straně pomyslné roviny určené isoxazolidinovým kruhem, potom je konfigurace označena "cis", pokud ne, označuje se konfigurace "trans".

Sloučeniny vzorce (I) mají nejméně dvě asymetrická centra, jmenovitě atom uhlíku 3a nesoucí substituent R^{13} a atom uhlíku 2 nesoucí substituent R^{14}. Uvedená centra asymetrie a jakékoliv další asymetrické centrum, které může být přítomno, jsou určovány označením R a S. Pokud je ve sloučeninách vzorce (I) přítomna monokyanomethylenová část, má tato část E- nebo Z-konfiguraci.

V některých sloučeninách vzorce (I) nebyla absolutní stereochemická konfigurace experimentálně stanovena. V těchto případech stereochemická isomerní forma, která byla první izolována, je označena jaka "A" a druhá jako "B", bez dalšího odkazu na aktuální stereochemickou konfiguraci.

Kdykoliv se dále použije termín sloučeniny vzorce (I), znamená, že také zahrnují farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli, zásadité adiční soli a všechny stereoisomerní formy, a také N-oxidové formy.

Zvláštními skupinami sloučenin vzorce (I) jsou ty, kde platí jedno nebo více z následujících omezení:

a) R^1 a R^2 jsou každý nezávisle vodík; C_{1-6}alkyl; trihalomethylkarbonyl; C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou, karboxyl, C_{1-6}alkylkarbonyloxy; nebo R^1 a R^2 společně s dusíkovým atomem, na nějž jsou vázány, tvoří radikál vzorce (a), v němž R^{15} a R^{16} jsou oba vodík, radikál vzorce (b) v němž R^{17} a R^{18} jsou oba vodík, radikál vzorce (c), v němž R^{19} a R^{20} jsou oba vodík, radikál vzorce (d), v němž R^{21} a R^{22} společně tvoří C_{4-5}alkandiylový radikál, nebo radikál vzorce (e), v němž R^{23} je vodík, C_{1-6}alkyl, trihalomethylkarbonyl nebo aryl;

05.11.97

b) R^3, R^4, R^5 a R^6 každý nezávisle jsou vodík, halogen, C_{1-6}alkyl nebo trifluormethyl;

c) R^9, R^{10}, R^{11} a R^{12} jsou každý nezávisle vodík, halogen, C_{1-6}alkyl nebo trifluormethyl;

d) R^7 a R^8 oba methyl, nebo výhodně vodík;

e) R^{13} je methyl, nebo výhodně vodík;

f) R^{14} je methyl nebo kyanoskupina, nebo výhodně vodík;

g) n je 1,2 3 nebo 4; a výhodně je 1;

h) R^3, R^4, R^5 a R^6 jsou každý nezávisle C_{1-6}alkyloxyskupina nebo mono- nebo di(C_{1-6})alkylaminoskupina;

i) R^9, R^{10}, R^{11} a R^{12} jsou každý nezávisle C_{1-6}alkyloxyskupina nebo mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminoskupina;

j) R^7 je methyl a R^8 je vodík; nebo R^7 a R^8 společně tvoří methylen nebo kyanomethylen;

k) R^1 a R^2 společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří radikál vzorce (e), v němž je R^{23} di(aryl)methyl.

Ve zvláštním zájmu jsou sloučeniny vzorce (I) nebo podskupiny definované výše, kde je jeden z aromatických substituentů R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10},R^{11}, R^{12} vybrán z vodíku, halogenu, C_{1-6}alkylu, nebo trifluormethylu; zbývající aromatické substituenty jsou vodík.

Ve zvláštním zájmu jsou také ty sloučeniny vzorce (I) nebo

podskupiny definované výše, kde jsou dva nebo více z aromatických substituentů R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10},R^{11}, R^{12}

05.11.97

vybrány z fluoru, chloru nebo bromu; zbývající aromatické substituenty jsou vodík.

Nejvýhodnějšími jsou z těchto zajímavých sloučenin ty, kde jsou aromatické substituenty R^4, R^5 a R^{11} každý nezávisle vybrán z vodíku, fluoru, chloru, bromu, methylu nebo trifluormethylu; zbývající aromatické substituenty jsou vodík.

Výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I) nebo podskupiny sloučenin vzorce (I) definovaných výše, kde jsou R^1 a R^2 oba methyl a n je 1 nebo 2.

Rovněž jsou výhodnými ty sloučeniny vzorce (I) nebo podskupiny sloučenin vzorce (I) definovaných výše, kde je R^1 vodík, R^2 je methyl a n je 1 nebo 2.

Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou:
cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanamin, jeho stereochemicky isomerní formy a farmaceuticky přijatelné adiční soli, a také jejich N-oxidové formy.

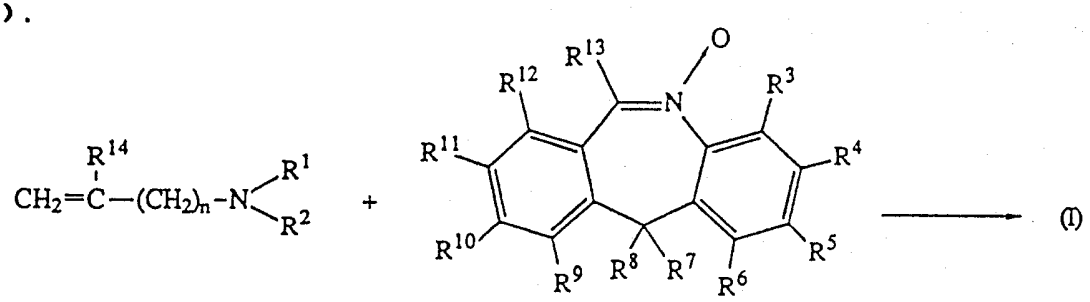
Dalšími nejvýhodnějšími sloučeninami jsou:
cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N-methyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanamin, jeho stereochemicky isomerní formy a farmaceuticky přijatelné adiční soli, a také jejich N-oxidové formy.

Mezi výše zmíněnými nejvýhodnější sloučeninami je konkrétně preferován (+)-(A-cis)-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]azepinmethanamin (S)-hydroxybutandioat (1:1).

Je zajímavé, že sloučeniny vzorce (I) lze poměrně snadno syntetizovat. Obvykle je lze připravit 1,3-dipolární cykloadicí dienofilu vzorce (III) a meziproduktu vzorce (II). V meziproduktech (II) a (III) a jakýchkoliv jiných

05.1.97

meziproduktech zmíněných dále jsou R^1 až R^{14}, jak jsou definovány výše, pokud není řečeno jinak. Uvedené 1,3-dipolární cykloadice lze běžně provádět smísením reaktantů, výhodně v reakčně inertním rozpouštědle, jako například v aromatickém rozpouštědle, jako je toluen; keton, jako 4-methyl-2-pentanon; nebo směs těchto rozpouštědel. Míchání a zvýšené teploty nebo zvýšený tlak mohou zvýšit rychlost reakce. Reakce meziproduktu (II) s meziproduktem (III) v praxi regioselektivně poskytuje sloučeninu vzorce (I).



(III) (II) (I)

V této a následujících přípravách mohou být reakční produkty izolovány z reakčního prostředí, a, pokud je to nezbytné, dále čištěny postupy obecně známými ze stavu techniky, jako je, například, extrakce, krystalizace, triturace a chromatografie.

Sloučeniny vzorce (I) mohu být rovněž navzájem přeměněny následujícími transformacemi známými ze stavu techniky. Například,

a) sloučenina vzorce (I), kde R^1 a R^2 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří radikál vzorce (b), může být přeměněna na odpovídající primární amin zpracováním s hydrazinem nebo vodnou alkálií;

b) sloučenina vzorce (I), kde R^1 nebo R^2 je trifluormethylkarbonyl, může být přeměněna na odpovídající primární nebo sekundární amin hydrolýzou s vodnou alkálií;

c) sloučenina vzorce (I), kde R^1 nebo R^2 je C_{1-6}alkyl substituovaný C_{1-6}alkylkarbonyloxyskupinou, může být hydrolyzována na sloučeninu vzorce (I), kde R^1 nebo R^2 je C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou;

05.1.97

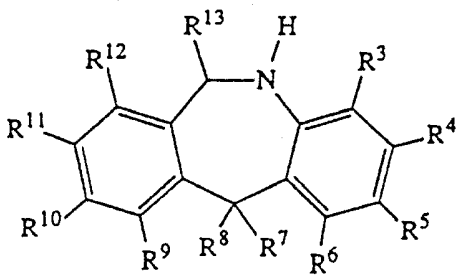
d) sloučenina vzorce (I), kde R^1 a R^2 jsou oba vodík, může být mono- nebo di-N-alkylovaná na odpovídající formu aminu;

e) sloučenina vzorce (I), kde R^1a R^2 jsou oba vodík, může být být N-acylována na odpovídající amid;

f) sloučenina vzorce (I), obsahující C_{1-6}alkyloxykarbonylskupinu, může být hydrolyzována na odpovídající karboxylovou kyselinu.

Sloučeniny vzorce (I) mohu být také přeměněny na odpovídající N-oxidové formy následujícími postupy známými ze stavu techniky pro konverzi trojvazného dusíku na jeho N-oxidovou formu. Uvedená N-oxidační reakce se může obecně provádět reakcí výchozího materiálu vzorce (I) s 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)oxaziridinem nebo s příslušným organickým nebo anorganickým peroxidem. Příslušné anorganické peroxidy zahrnují, například, peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například peroxid sodný, peroxid draselný; příslušné organické peroxidy mohou obsahovat peroxykyseliny jako jsou, například benzenkarboperoxykyselina nebo halogenem substituovaná benzenkarboperoxykyselina, jako 3-chlorbenzenkarboperoxy-kyselina, peroxoalkanové kyseliny, jako kyselina peroctová, alkylhydroperoxidy, jako t.butylhydroperoxid. Vhodnými rozpouštědly jsou, například, voda, nižší alkanoly, jako ethanol a podobné, uhlovodíky, jako toluen, ketony, jako 2-butanon, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, a směsi těchto rozpouštědel.

Meziprodukty vzorce (II) mohou být připraveny oxidací meziproduktu vzorce (IV) s vhodným oxidačním činidlem jako je, například, 2-benzensulfonyl-3-fenyloxatiridin, peroxid vodíku, t.butylhydroxyperoxid, nebo kyselina metachlorperbenzoová.

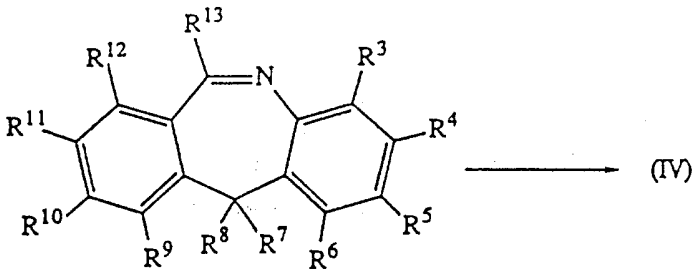


(IV) ——— (II)

05.11.97

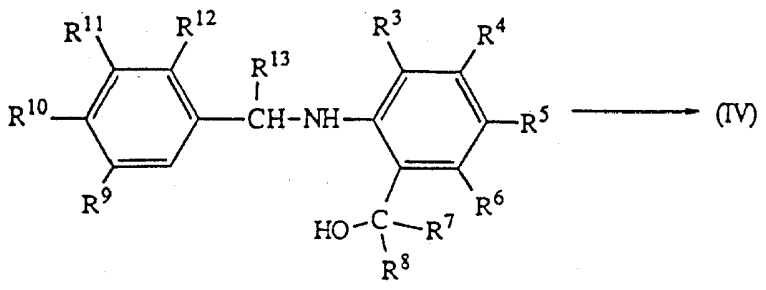
Uvedená oxidace se provádí v reakčně inertním rozpouštědle při teplotách ležících mezi -20 °C a 50 °C, výhodně mezi 0 °C a teplotou místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například voda, chlorované uhlovodíky, jako dichlormethan nebo chloroform; aromatické uhlovodíky, jako toluen; alkoholy, jako methanol; ketony, jako 4-methyl-2-pentanon; nebo směs těchto rozpouštědel. Při použití peroxidických oxidantů může být reakční rychlost zvýšena použitím kovových katalyzátorů, jako je například Na_2WO_4, VO(acetylacetonát)$_2$, Ti(OBu)$_4$, nebo MoO_2(acetylacetonát)$_2$, výhodně v reakčně inertní atmosféře, například v argonu.

Meziprodukty vzorce (IV) mohou být vytvořeny redukcí iminu vzorce (V) vodíkem v kombinaci s vhodným katalyzátorem, jako je, například, paladium nebo platina nanesená například na aktivním uhlí; v reakčně inertním rozpouštědle, jako , například , tetrahydrofuranu, methanolu nebo směsi těchto rozpouštědel. Vznik iminu vzorce (V) je popsán v J.Chem. Soc.Perk. I (1976), 1279.



(V)

Meziprodukty vzorce (IV) mohou být také připraveny intramolekulární cyklizací meziproduktu vzorce (VI) přidáváním silné kyseliny, jako je například kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, výhodně v reakčně inertním rozpouštědle, na meziprodukt vzorce (VI).



(VI)

Čisté stereochemicky isomerní formy sloučenin vzorce (I) lze připravit postupy známými ze stavu techniky. Diastomery mohou být odděleny fyzikálními metodami, jako je selektivní krystalizace a chromatografické postupy, jako protiproudá distribuce, kapalná chromatografie a podobné.

Sloučeniny vzorce (I), připravené výše popsanými postupy, jsou obvykle racemické směsi enantiomerů, které mohou být od sebe odděleny následujícími rezolučními postupy, známými ze stavu techniky. Racemické sloučeniny vzorce (I), které jsou dostatečně bázické nebo kyselé, mohou být přeměněny na odpovídající formy diastereoisomerní soli reakcí s vhodnou chirální kyselinou, jako je například kyselina di-1,4-toluyol-D-vinná, resp. s příslušnou chirální bází. Uvedené formy diastereomerních solí se potom oddělí, například , selektivní nebo frakční krystalizací, a enantiomery jsou uvolněny kyselinou nebo zásadou. Alternativní postup oddělování enantiomerních forem sloučenin vzorce (I) zahrnuje kapalnou chromatografii použitím chirální stacionární fáze. Uvedené čisté stereochemicky isomerní formy mohou být také odvozeny z odpovídajících čistých stereochemicky isomerních forem příslušných výchozích materiálů, za té podmínky, že reakce probíhá stereospecificky. Výhodně, pokud je požadován specifický stereoisomer, bude uvedená sloučenina syntetizována stereospecifickými postupy přípravy. Tyto metody výhodně používají enantiomericky čisté výchozí materiály.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují afinitu k 5-HT_2 receptorům, zvláště k 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorům (nomenklatura popsaná D. Hoyer v "Serotonin (5-HT) in neurologic a psychiatric disorders", vydáno M.D. Ferrari a publikováno 1994 "Boerhaave Commission of the University of Leiden"). Dále vykazují sloučeniny podle předloženého vynálezu zajímavé farmakologické účinky v "mCPP Testu na krysách", který je popsán dále, a v "Testu zvýšeného a osvětleného plus bludiště", který je popsán v Drug.Dev.Res. 18, 119-144 (1989). Dále vykazují předložené sloučeniny

05.11.97

zajímavé farmakologické účinky v "Testu koncové suspenze", v "Testu spojených apomorfinu, tryptaminu, norepinefrinu (ATP) na krysách", který je popsán v Arch.Int.Pharmacodyn, 227, 238 -253 (1977), a také v "LSD Testu selektivity léčiv", který je popsán v Drug Dev.Res.18, 119-144 (1989). Další zajímavou vlastností sloučenin vzorce (I) je, že u krys potlačují amfetaminem vyvolané chování.

Vzhledem k těmto farmakologickým vlastnostem jsou sloučeniny vzorce (I) vhodné jako terapeutická činidla při léčení nebo prevenci chorob centrální nervové soustavy, jako je úzkost, deprese a mírná deprese, bipolární poruchy, poruchy spaní a sexuální poruchy, psychózy, neurčité psychózy, schizofrenie, migrény, poruchy osobnosti nebo obsesivně-kompulzivní poruchy, sociální fobie nebo ataky paniky, organické mentální poruchy, mentální poruchy dětí, agrese, poruchy paměti a poruchy polohy u starých lidí, návyky, obezita, bulimie a podobné choroby. Zvláště mohou být předložené sloučeniny použity jako anxiolytika, antidepresiva a jako činidla, která jsou schopná zrušit návykové vlastnosti zneužívaných léků.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také použity jako terapeutická činidla při léčení motorických poruch. Může být výhodné použít předložené sloučeniny v kombinaci s klasickými terapeutickými činidly pro tyto choroby.

Sloučeniny vzorce (I) mohou také sloužit při léčení nebo prevenci poškození nervového systému vyvolaného traumatem, mrtvicí, neurodegenerativními nemocemi a podobnými; kardiovaskulárními poruchami jako je vysoký krevní tlak, trombóza, mrtvice, a podobné; a gastrointestinálními poruchami, jako je porucha činnosti hybnosti zažívacího traktu a podobně. Předložené sloučeniny mohou být rovněž využity jako protikřečová činidla.

Vzhledem k výše uvedeným použitím sloučenin vzorce (I) je

zřejmé, že tento vynález také poskytuje způsob léčení teplokrevných zvířat napadených těmito nemocemi, uvedený postup zahrnuje systematické podávání terapeutického množství sloučeniny vzorce (I) účinného při léčení výše uvedených poruch.

Předložený vynález se tedy také týká sloučenin vzorce (I), jak jsou definovány výše, pro použití jako léčiva, zejména pro použití jako léčiva při léčení výše popsaných poruch.

Odborník v oblasti léčení těchto chorob může stanovit účinné léčebné denní množství z dále předložených výsledků testů. Účinné léčebné denní množství bude od asi 0,001 mg/kg do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji od asi 0,005 mg/kg do asi 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pro usnadnění podávání mohou být sloučeniny formulovány do různých farmaceutických forem pro účely podání. Pro přípravu farmaceutických kompozic podle vynálezu se terapeuticky účinné množství konkrétní sloučeniny, výhodně ve formě adiční soli, jako účinné složky, spojuje v dobře promísené směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, který může mít různou formu v závislosti na formě přípravku požadované pro podání. Tyto farmaceutické kompozice jsou požadovány v jednotné dávkové formě, vhodné, přednostně, pro orální, rektální, perkutánní podání, nebo pro parenterální injekce. Například při přípravě kompozic v orální dávkové formě mohou být použita jakákoliv obvyklá farmaceutická media, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobné v případě orálních kapalných přípravků, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, dezintegrační prostředky a podobné v případě prášku, pilulek, kapslí a tablet. Pro snadnost podání jsou tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou formou, v níž se pevné nosiče obvykle používají. U parenterálních kompozic obvykle nosič zahrnuje sterilní vodu, alespoň větší část, zahrnuty mohou

05.11.97

být další uvažované přísady, například pro zlepšení rozpustnosti. Mohou být například připraveny injekční roztoky, v nichž nosič zahrnuje fyziologický roztok, roztok glukózy nebo směs fyziologického a glukózového roztoku. Injekční roztoky obsahující sloučeniny vzorce (I) mohou být vytvořeny v oleji, aby se prodloužilo působení. Příslušnými oleji pro tyto účely jsou, například, arašídový olej, sezamový olj, olej z bavlníkových semen, kukuřičný olej, sojový olej, syntetické glycerolestery mastných kyselin s dlouhými řetězci a směsi těchto a dalších olejů. Rovněž mohou být připraveny injekční suspenze, přičemž se použijí vhodné kapalné nosiče, suspenzní činidla a podobné. V kompozicích vhodných pro perkutánní podání výhodně nosič obsahuje činidlo zvyšující penetraci a/nebo vhodné zvlhčovadlo, výhodně spojené s vhodnými přísadami jakékoliv povahy v menších podílech, přičemž přísady nemají vykazovat výrazné škodlivé účinky na kůži. Uvedené přísady mají usnadit podání na kůži a/nebo napomáhají přípravě požadovaných kompozic. Tyto kompozice jsou podávány různými způsoby, například jako transdermální náplast, jako skvrna nebo jako mast. Kyselé nebo zásadité adiční soli sloučenin vzorce (I) jsou vzhledem ke své zlepšené rozpustnosti ve vodě, než mají odpovídající zásadité nebo kyselé formy, obvykle mnohem vhodnější pro přípravu vodných složení.

Ke zlepšení rozpustnosti a/nebo stability sloučenin vzorce (I) ve farmaceutických kompozicích může být výhodné použít α-, β-, nebo γ-cyklodextriny nebo jejich deriváty, zejména hydroxyalkylem substituované cyklodextriny, např.2-hydroxypropyl-β-cyklodextrin. Také spolurozpouštědla, jako jsou alkoholy, mohou zlepšit rozpustnost a/nebo stabilitu sloučenin vzorce (I) ve farmaceutických kompozicích.

Zejména výhodné je formulovat výše zmíněné farmaceutické kompozice v jednotkové dávkové formě pro snadnější podávání a pro jednotnost dávkování. Jednotková dávková forma, jak se používá zde v popisu a v patentových nárocích, označuje

fyzicky oddělené jednotky vhodné jako jednotkové dávky, každá jednotka obsahuje předem určené množství účinné složky vypočítané pro přípravu požadovaného léčebného účinku, ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady těchto forem dávkových jednotek jsou tablety (včetně dělených a potažených tablet), kapsle, pilule, balíčky prášku, oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, obsahy kávové lžičky, obsahy polévkové lžíce a podobné, a jejich oddělené násobky.

Následující příklady jsou považovány za ilustrativní a neomezují rozsah předloženého vynálezu.

Příklady provedení

"DIPE" znamená dále diisopropylether, a "EtOAc" znamená ethylacetát.

A. Příprava meziproduktů

Příklad 1

Anhydrid kyseliny trifluoroctové (12,7 ml) se přidá po kapkách při 0 °C do roztoku N-methyl-2-propen-1-aminu (5 g) a triethylaminu (14,7 ml) v diethyletheru (50 ml), a tato směs se míchá při teplotě místnosti 6 hodin, potom se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě, extrahuje CH_2Cl_2 a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 9,4 g (75 %) 2,2,2-trifluor-N-methyl-N-2-propenylacetamidu (meziprodukt 1).

Analogicky se připraví 1-(2-propenyl)-4-(trifluoracetyl)piperazin (meziprodukt 2).

Příklad 2

a) Směs N-methyl-2-propen-1-aminu (2,7 ml), ethyl-3-brompropanoátu (4,5 ml) a uhličitanu draselného (5,8 g) v 2-butanonu (20 ml) se míchá při 50 °C 4 hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a filtrát se

odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě, extrahuje se CH_2Cl_2 a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 9,75/0,25). Čisté frakce se spojí a odpaří, získají se 3 g (63 %) ethyl N-methyl-N-2-propenyl-β-alaninu (meziprodukt 3).

Obdobně se připraví následující meziprodukty:
ethyl 4-[methyl(2-propenyl)amino]butanoát (meziprodukt 4);
ethyl 5-[methyl(2-propenyl)amino]pentanoát (meziprod.5); a
2-[methyl(2-methyl-2-propenyl)amino]ethanolacetát (ester) (meziprodukt 81).

b) Směs meziproduktu 4 (14 g) v roztoku kyseliny chlorovodíkové (35%) (38 ml), kyseliny octové (38 ml) a vody (19 ml) se míchá a vaří pod zpětným chladičem 5 hodin. Směs se ochladí v ledové lázni a přidá se NaOH (50%), až je pH asi 6, a potom se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se promyje CH_2Cl_2. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Sirup (19,4 g) se promyje toluenem a rozpouštědlo se odpaří. Produkt se použije bez dalšího čištění, výtěžkem je 15 g (100%) kyseliny 4-[methyl(2-propenyl)amino]butanové (meziprodukt 6).

Analogicky se z meziproduktu 5 připraví kyselina 5-[methyl(2-propenyl)amino]pentanová (meziprodukt 7).

Příklad 3

Směs 5-hexen-1-olu (5 g) a 8-azaspiro[4,5]dekan-7,9-dionu (14 ml) v triethylaminu (150 ml) se ochladí v ledové lázni. Methan-sulfonylchlorid (8,6 g) v triethylaminu (50 ml) se přidá po kapkách a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Do zbytku se přidá dichlormethan (7,7 g), uhličitan draselný (7,6 g) a N,N-dimethylformamid (100 ml) a směs se míchá při 160 °C přes noc. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí krátkou otevřenou kolonovou chromatografií přes silikagel

(eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0 až 98/2). Čisté frakce se spojí a odpaří, výtěžkem je 1,5 g (13 %) 8-(5-hexenyl)-8-azaspiro [4,5]dekan-7,9-dionu (meziprodukt 8).

Příklad 4

a) P_2O_5 (516,5 g) se po částech přidá do H_3PO_4 (247,5 ml) a míchá se pod proudem dusíku při teplotě místnosti. Směs se míchá 2 hodiny při 120 °C, potom se ochladí na 50 °C. Přidá se p-xylen (1810 ml) a míchání pokračuje 15 minut. Přidá se $POCl_3$ (83,3 g) a míchání pokračuje 10 minut. N-[2-(fenyl-methyl)fenyl]formamid (připravený postupem popsaným v Helv. Chim. Acta 47(5) 1163-72 (1964))(37,2 g) se přidá po částech. Směs se míchá 30 minut při 60-70 °C. Po částech se přidá další díl N-[2-(fenylmethyl)fenyl]formamidu (74,3 g) a reakční směs se míchá přes noc při 100 °C. Reakční směs se ochladí a odebere se vrstva p-xylenu. Pomalu se přidá voda (990 ml). Směs se ochladí ledovou vodou. Po 2 hodiny se přidává roztok KOH (1073 g) ve vodě (2200 ml). CH_2Cl_2 (500 ml) se přidá po kapkách a směs se intenzivně míchá 15 minut. Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát s CH_2Cl_2. Spojené organické vrstvy se suší s $MgSO_4$, odfiltrují a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí destilací a získá se směsná frakce. Směsná frakce se dvakrát přečistí destilací, výtěžkem je 1,4 g 11H-dibenz[b,e]azepinu (meziprodukt 9).

b) Směs meziproduktu 9 (116 g) v methanolu (1000 ml) se hydrogenuje paladiem na aktivním uhlíku (10%) (17,7 g) jako katalyzátoru. Po nárůstu vodíku (1 ekv.) se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se míchá v DIPE (80%), sraženina se odfiltruje a suší se ve vakuu při 45 °C 24 hodiny. Získá se 88,1 g (75,7 %) 6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]-azepinu (meziprodukt 10).

Obdobným způsobem se připraví:
3-chlor-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 11); a

05.1.97

2-chlor-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 12).

c) Brom (1,3 ml) se přidá po kapkách do směsi meziproduktu 10 (5 g) v kyselině octové (12 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje NH_4OH (10%) a rozpustí se v CH_2Cl_2. Organická vrstva se suší s Na_2SO_4, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek (8 g) se čistí mžikovou chromatografií nad silikagelem (eluens: hexan/EtOAc 9/1). Čisté frakce se spojí a odpaří se, získají se 4 g (56 %) 2-brom-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepinu (meziprodukt 13).

Příklad 5

a) 2-amino-6-chlorbenzoová kyselina (25 g) rozpuštěná v acetanhydridu (100 ml) se míchá při 120 °C po dobu 2 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se. Sraženina se promyje vodou a Na_2CO_3 (10%) a rozpustí se v CH_2Cl_2. Roztok se suší s Na_2SO_4, zfiltruje se a odpaří. Zbytek krystalizuje dvakrát z benzenu, získá se 13 g (56%) 5-chlor-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-onu; b.t. 148,7 °C (meziprodukt 14).

b) Meziprodukt 14 (20 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml) a směs se ochladí v ledové vodní lázni pod atmosférou dusíku. Bromid fenylmagnézia (34 ml) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá po kapkách a směs se míchá při 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs se zchladí vodou a HCl (2N) a extrahuje se dvakrát CH_2Cl_2. Spojené organické vrstvy se suší s Na_2SO_4, zfiltrují se a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí krátkou otevřenou kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH_2Cl_2). Čisté frakce se spojí a odpaří se, získá se 24,5 g (87%) N-(2-benzoyl-3-chlorfenyl)-acetamidu (meziprodukt 15).

c) Meziprodukt 15 (20 g) rozpuštěný v kyselině octové (700 ml) a kyselině chlorovodíkové (175 ml) se míchá pod refluxem 6 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo

se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi CH_2Cl_2 a Na_2CO_3 10%. Organická vrstva se suší s Na_2SO_4, odfiltruje se a odpaří se. Zbytek krystalizuje z DIPE/EtOAc, získá se 10,5 g (62%) (2-amino-6-chlorfenyl)fenylmethanonu; b.t. 191,5 °C (meziprodukt 16).

d) Meziprodukt 16 (10,5 g) a hydrazin hydrát (8,8 ml) se rozpustí v 1,2-ethandiolu (200 ml) a směs se míchá při 200 °C po dobu 2 hodin. Směs se ochladí na 60 °C, přidá se KOH (5,1 g) a směs se míchá při 200 °C přes noc. Směs se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí se mezi vodu a CH_2Cl_2. Organická vrstva se suší s Na_2SO_4, zfiltruje se a odpaří, získá se 9 g (90%) 3-chlor-2-(fenylmethyl)-benzenaminu (meziprodukt 17).

e) Směs meziproduktu 17 (10 g) rozpuštěného v kyselině mravenčí (100ml) se míchá pod refluxem 2 hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Do zbytku se přidá Na_2CO_3 (10%) a tato vodná směs se extrahuje dvakrát CH_2Cl_2. Organická vrstva se suší s Na_2SO_4, zfiltruje se a odpaří, získá se 9,6 g (85%) N-[3-chlor-2-(fenylmethyl)fenyl]formamidu (meziprodukt 18).

f) Vychází se z meziproduktu 18, a postupem, jako je popsaný v příkladu 4, se připraví 1-chlor-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 19).

Analogicky se připraví 6,11-dihydro-4-methyl-5H-dibenz[b,e] azepin (meziprodukt 20).

Příklad 6

a) Roztok 3-brombenzenaminu (20 g) v 1,2-dichlorethanu se přidá po kapkách pod atmosferou dusíku do roztoku BCl_3/xylenu (128 ml) v 1,2-dichlorethanu chlazeného v ledu. Kyanobenzen (12 g) v 1,2-dichlorethanu a $AlCl_3$ (17 g) se přidají také a směs se míchá a vaří pod zpětným chladičem přes noc. Směs se

05.11.97

ochladí, za míchání se přidá led/HCl (2N) a směs se se míchá a zahřívá na 80 °C po dobu 30 minut. Směs se ochladí, zředí se vodou a extrahuje CH_2Cl_2. Organická vrstva se suší s Na_2SO_4, zfiltruje se a odpaří. Zbytek se čistí krátkou otevřenou kolonovou chromatografií nad silikagelem (eluens: hexan/CH_2Cl_2/EtOAc 6/3/1). Čisté frakce se spojí a odpaří se, získá se 13 g (41%) (4-brom-2-aminofenyl)fenyl-methanonu (meziprodukt 21).

b) Vychází se z meziproduktu 21, a připraví se 3-brom-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 22) obdobným postupem, jako se připraví meziprodukt 19 z meziproduktu 16, jako je popsáno v příkladu 5d, 5e a 5f.

Analogicky se připraví:

6,11-dihydro-3-methyl-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 23);
6,11-dihydro-2-methyl-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 24;
6,11-dihydro-10-methyl-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 25);
a
6,11-dihydro-8-methyl-5H-dibenz[b,e]azepin (meziprodukt 26).

Příklad 7

2-[[4-chlorfenyl)methyl]amino]benzenmethanol (6,7 g) (připravený postupem , jak je popsaný v J.Chem.Soc.Chem. Commun., 1989 (1), 44-5) se ochladí pod atmosferou dusíku na -40 °C. Přidává se po kapkách kyselina siřičitá (35 ml) při teplotě udržované na asi -10 °C, a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Směs se nalije do ledové vody a opatrně se alkalizuje KOH. Směs se zfiltruje a sraženina se promyje vodou a CH_2Cl_2. Filtrát a výplachy se extrahují, suší se Na_2SO_4, zfiltrují se a odpaří. Získá se 5,8 g (95%) 9-chlor-6,11-dihydro-5H-dibenz-[b,e]azepinu (meziprodukt 27).

Analogicky se připraví 3-fluor-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]-azepin (meziprodukt 28).

05.11.97

Příklad 8

Postup 1

3-Fenyl-2-(fenylsulfonyl)oxaziridin (18,7 g se přidá po částech do roztoku meziproduktu 10 (7 g) v $CHCl_3$ (120 ml) a následně se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí krátkou otevřenou kolonovou chromatografií nad silikagelem (eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 97,5/2,5). Čisté frakce se spojí a odpaří , získá se 10 g (80%) 11H-dibenz[b,e]azepin,5-oxidu; b.t. 109,2 °C (meziprodukt 29).

Postup 2

Roztok meziproduktu 10 (50 g) v CH_2Cl_2 (1282 ml) se míchá a ochladí se na ± 10 °C. Roztok kyseliny metachlorperbenzoové (115,6 g) v CH_2Cl_2 (2430 ml) se přidá po kapkách při < 15 °C. Reakční směs se míchá 1 hodinu. Směs se extrahuje 10% vodným roztokem Na_2SO_3 (1 litr), potom 5% vodným roztokem Na_2CO_3. Organická fáze se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří, získá se 53,5 g (kvantitativní výtěžek) 11H-dibenz[b,e]-azepinu,5-oxidu (meziprodukt 29).

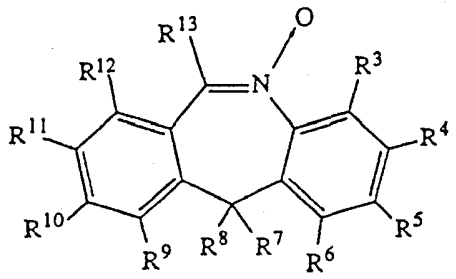
Analogicky jako v postupu 2 se připraví následující meziprodukty:

11-methylen-11H-dibenz[b,c]azepin,5-oxid (meziprodukt 73);
2,3-dimethyl-11H-dibenz[b,c]azepin,5-oxid (meziprodukt 74);
a 3-chlor-2-methyl-11H-dibenz[b,c]azepin,5-oxid (meziprodukt 75).

Sloučeniny uvedené v tabulce 1 se připraví analogicky s postupem 1.

05.11.97

TABULKA 1



Mez. č.	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	fyzik.data (b.t. °C)
29	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	109.2
30	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-
31	H	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	-
32	H	H	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	-
33	H	Br	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-
34	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-
35	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-
36	H	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H	-
37	H	H	H	H	H	H	CH_3	H	H	H	H	-
38	H	H	H	H	H	H	H	H	CH_3	H	H	-
39	H	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H-	-
40	H	F	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-
41	H	H	Br	H	H	H	H	H	H	H	H	-
42	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	CH_3	141.7

05.11.97

Mez. č.	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	fyzik.data (b.t. °C)
43	H	H	H	H	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	-
44	H	H	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	-
45	H	H	H	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	-
46	H	H	H	F	H	H	H	H	H	H	H	-
47	H	H	H	H	H	H	F	H	H	H	H	-
48	H	H	H	H	H	H	H	F	H	H	H	-
49	H	H	H	H	H	H	H	H	F	H	H	-
50	H	H	H	H	H	H	H	H	H	F	H	-
51	H	H	H	H	H	H	H	CF_3	H	H	H	-
52	H	H	H	H	H	H	H	H	H	CF_3	H	-
53	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-
54	H	H	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	-
55	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	-
56	H	Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-
57	H	Cl	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	-
58	H	Cl	F	H	H	H	H	H	H	H	H	-
59	H	F	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-
60	H	F	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	-
61	H	F	H	H	H	H	F	H	H	H	H	-
62	H	F	H	H	H	H	H	H	F	H	H	-
63	H	Cl	H	H	H	H	Cl	Cl	H	H	H	-
64	H	Cl	H	H	H	H	H	Cl	Cl	H	H	-
65	H	H	H	Br	H	H	H	H	H	H	H	-
66	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-
67	H	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	-
68	H	H	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	-
69	H	OCH_3	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-
70	H	H	H	OCH_3	H	H	H	H	H	H	H	-
71	H	H	H	H	H	H	H	H	OCH_3	H	H	-
72	H	H	H	H	H	H	H	$N(CH_3)_2$	H	H	H	-
76	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	CH_3	H	H	-
77	H	F	F	H	H	H	H	H	H	H	H	-

05.1.97

Mez. č	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	fyzikál. data (b.t. °C)
78	H	H	H	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	(A)
79	H	H	H	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	(B)
80	H	F	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	-

B.Příprava sloučenin vzorce (1)

Příklad 9

Směs meziproduktu 29 (2,7 g) a N,N-dimethyl-2-propen-1-aminu (3 ml) v toluenu (60 ml) se míchá při 100 °C přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí mžikovou chromatografií nad silikagelem (eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Čisté frakce se spojí a odpaří. Zbytek (3,1 g), obsahující volnou bázi (±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanaminu (sloučenina 59), se přemění na sůl kyseliny oxalové (1:1) v C_2H_5OH při teplotě místnosti, získá se 2,6 g (52%) (±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanamin-ethandioatu (1:1); b.t. 139,5 °C (sloučenina 1).

Příklad 10

a) Následuje stejný postup jako v příkladu 9, ale použitím 4-methyl-2-pentanonu jako rozpouštědla se připraví (±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydro-2-(1-pyrrolidinyl-methyl)-dibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-ethandioat (1:1); b.t. 167,2 °C (sloučenina 2).

b) Následuje stejný postup jako v příkladu 9, ale použitím tetrahydrofuranu jako rozpouštědla se připraví (±)-cis-10,11-dichlor-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N,5-trimethyldibenz-[c,f]isoxazol-[2,3-a]-azepin-2-methanamin; b.t.103,2 °C (sloučenina 98).

05.1.97

Příklad 11

Použitím stejného postupu jako v příkladu 9, ale mícháním výchozích materiálů bez rozpouštědla v Parrově tlakové nádobě při 100 °C přes noc, se připraví
(±)-(cis+trans)-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N,3a-trimethyldibenz-
-[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanamin (sloučenina 3).

Příklad 12

Sloučenina 59 (volná bázická forma sloučeniny 1), připravená podle příkladu 9, se přemění na fumarátovou sůl (1:1) přidáním po kapkách ethanolického roztoku kyseliny fumarové (0,215 g/ml) do směsi, chlazené v ledové lázni, z volné bázické formy ve směsi ethanolu (8 ml) a diethyletheru (30 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje a suší se ve vakuu, získá se 1 g (71%)
(±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol-
-[2,3-a]-azepin-2-methanamin (E)-2-butendioatu (1:1); b.t. 148,9 °C (sloučenina 4).

Příklad 13

a) Sloučenina 59 (volná bázická forma sloučeniny 1), připravená podle příkladu 9, se oddělí a čistí kolonovou chromatografií přes Chiralcel OJ kolonu (Diacel, 250 g, 20 µm, délka: 23 cm; detekce při 200 nm; průtok: 40 ml/min; eluens: hexan/ethanol 80/20; objem vstřikování: 25 ml).

1) Požadované (A-cis)-frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (6,8 g) se rozpustí v ethanolu (50 ml), míchá se při teplotě místnosti a přemění se na sůl kyseliny oxalové (1:1) roztokem kyseliny oxalové (2,94 g) v ethanolu (50 ml). POžadovaná sloučenina vykrystalizuje a sraženina se odfiltruje a suší, získá se 5,5 g (24,7%) (+)-(A-cis)-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]-
-isoxazol-[2,3-a]azepin-2-methanamin ethandioatu (1:1); b.t. 167,0 °C (sloučenina 5).

05.1.97

2) Požadované (B-cis)-frakce se zpracují analogickým postupem jako (A-cis)-frakce, získá se 3,4 g (15,2%) (-)-(B-cis)--2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz-[c,f]isoxazol--[2,3-a]azepin-2-methanamin ethandioatu (1:1); b.t. 152,4 °C (sloučenina 6).

b) Sloučenina 1, připravená jako v příkladu 9, se oddělí a čistí kolonovou chromatografií přes Chiralcel OJ kolonu (Diacel, 250 g, 20 µm, délka: 23 cm; detekce při 200 nm; průtok: 40 ml/min; eluens: hexan/ethanol 80/20; vstřikování: sloučenina 1 (0,55 g) se rozpustí v n-hexan/ethanolu (1:1)(50 ml); objem vstřikování: 20 ml; koncentrace: 11,00 mg/ml). Dvě požadované skupiny frakce (1) a (2) se spojí a jejich rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,2 g (47,5%) (A-cis)-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol--[2,3-a]azepin-2-methanaminu (sloučenina 7) a 0,19 g frakce (2). Frakce (2) obsahovala nečistoty (20%), které se oddělí kolonovou chromatografií s obrácenými fázemi nad RP-Kromasilem C-18 (25,4 mm, eluens: (0,2% NH_4OAc v H_2O)/CH_3OH 30/70). Čisté frakce se spojí a organické rozpouštědlo se odpaří při teplotě místnosti. Vodné zbytky se extrahují $CHCl_3$. Oddělená organická vrstva se odpaří, získá se 0,110 g (26,1%) (B-cis)-2,3,3a,8-tetrahydro--N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol-[2,3-a]azepin-2-methanaminu (sloučenina 8).

Příklad 14

Směs (±)-cis-2-[2,3,3a,8-tetrahydrodibenz[c,f]isoxazol--[2,3-a]azepin-2-yl)-methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (4 g), připraveného postupem podle příkladu 1, a hydrazin hydrátu (0,5 ml) v ethanolu (80 ml) se míchá při 80 °C po 4 hodiny. Sraženina se odfiltruje a čistí se otevřenou kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH_2Cl_2 /2-propanon 8/2). Čisté frakce se spojí a odpaří se. Zbytek (1,6 g) se přemění na sůl kyseliny oxalové (1:1) v C_2H_5OH při teplotě místnosti. Zbytek (0,8 g) se čistí kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 97,5/2,5 až 95/5). Čisté

05.1.97

frakce se spojí a odpaří se, získá se 0,6 g (22%) (±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydrodibenz[c,f]isoxazol- [2,3-a]azepin--2-methanaminu (sloučenina 9).

Příklad 15

Směs (±)-cis-2,2,2-trifluor-N-methyl-N-[(2,3,3a,8-tetrahydro--dibenz[c,f]isoxazol-[2,3-a]azepin-2-yl)methyl]acetamidu (4 g), připraveného podle postupu z příkladu 9, a hydroxidu sodného (1,06 g) v methanolu (60 ml) a vodě (12 ml) se míchá při 60 °C po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se zředí vodou a extrahuje se CH_2Cl_2. Organická vrstva se suší s Na_2SO_4, zfiltruje se a odpaří. Zbytek (3,9 g) se čistí krátkou otevřenou kolonovou chromatografií nad silikagelem (eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Čisté frakce se spojí a odpaří se. Zbytek se přemění na sůl kyseliny oxalové (1:1) v C_2H_5OH při teplotě místnosti, získá se 3,2 g (82%) (±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N-methyldibenz[c,f]isoxazol-[2,3-a]--azepin-2-methanamin - ethandioatu (1:1); b.t. 134,0 °C (sloučenina 10).

Příklad 16

Směs meziproduktu 29 (54,5 g) a N,N-dimethyl-2-propen-1-aminu (35,8 g) v toluenu (1000 ml) se míchá přes noc při 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí a rozdělí se na své enantiomery kolonovou chromatografií přes Chiracel OJ (eluens: hexan/ethanol 90/10). Čisté frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethanolu (100 ml; p.a.) a přemění se přídavkem (-)-(S)-kyseliny jablečné (9 g) na sůl kyseliny (S)-jablečné (1:1). Směs se míchá přes noc a získaná sraženina se odfiltruje, suší se, míchá se v ethanolu (100 ml), promývá se DIPE a suší se. Získá se 18,8 g (+)-(A-cis)-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]--isoxazol[2,3-a]azepinmethanamin (S)-hydroxybutandioatu

05.11.97

(1:1); b.t. 154,2 °C; α=50,41 ° při 20 °C pro 100,58 mg v 10 ml methanolu (sloučenina 58).

Příklad 17

Roztok (+)-(R)-kyseliny jablečné (0,67 g) v ethanolu (10 ml) se přidá do roztoku sloučeniny 59 (1,47 g) v ethanolu (10 ml), míchá se při teplotě místnosti. Získaný čirý roztok se ponechá vykrystalizovat. Sraženina se odfiltruje a suší se (vakuum; 50 °C; 24 hodin). Tato frakce rekrystalizuje z ethanolu (15 ml), zfiltruje se a suší se (vakuum; 50 °C). Získá se 0,76 g (±)-cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyl-dibenz[c,f]isoxazol-[2,3-a]azepinmethanamin (R)-hydroxybutandioatu (1:1) (35,5 %); b.t. 138,6 °C; α=13,86° při 20 °C pro 10,10 mg v 10 ml methanolu (sloučenina 57).

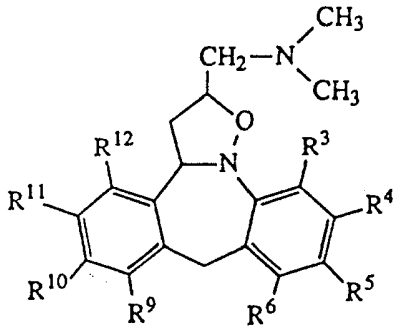
Příklad 18

Sloučenina 58 (2,1 g) se přemění na volnou bázi zpracováním s vodným amoniakem (při 0 °C). Směs se extrahuje CH_2Cl_2 (100 ml). Oddělená organická vrstva se suší, zfiltruje se a filtrát se spojí s 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)oxaziridinem (1,3 g). Tato směs se míchá 24 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3) 90/10). Čisté frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozetře v DIPE, zfiltruje se a suší se, získá se 0,85 g (55%) (A-cis)-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz-[c,f]isoxazol[2,3-a]azepinmethanamin,N-oxid monohydrátu; b.t. 170 °C (sloučenina 96).

Tabulky 2 až 6 uvádějí seznam sloučenin, které byly připraveny podobným postupem, jako v některém z výše popsaných příkladů.

05.11.97

TABULKA 2



Sl. č.	Př. č.	R^3	R^4	R^5	R^6	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	fyzikál.data (b.t. °C)
1	9	H	H	H	H	H	H	H	H	(±)-*cis*/$(COOH)_2$/139.5
4	12	H	H	H	H	H	H	H	H	(±)-*cis*/fumarová k/148.9
5	13b	H	H	H	H	H	H	H	H	(+)-(A-*cis*)/$(COOH)_2$/167.0
6	13b	H	H	H	H	H	H	H	H	(-)-(B-*cis*)/$(COOH)_2$/152.4
7	13a	H	H	H	H	H	H	H	H	(A-*cis*)
8	13a	H	H	H	H	H	H	H	H	(B-*cis*)

05.1.97

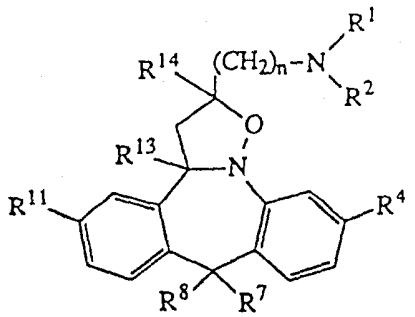
Sl. č.	Př. č.	R^3	R^4	R^5	R^6	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	fyzikál.data (b.t. °C)
57	17	H	H	H	H	H	H	H	H	(-)-*cis*/(R)-jablečné kys/138.6
58	16	H	H	H	H	H	H	H	H	(+)-(A-*cis*)/(S)-jablečné kys/ 154.2
59	9	H	H	H	H	H	H	H	H	(±)-*cis*
60	17	H	H	H	H	H	H	H	H	(-)-(A-*cis*)/[R-(R*,R*)]-2,3-bis[(4-methylbenzoyl)oxy]-butandiová kys/ 155.2
61	13a	H	H	H	H	H	H	H	H	(A-trans)/(S)-jablečné kys/ 150.9
62	13a	H	H	H	H	H	H	H	H	(B-trans)/(S)-jablečná kys/ 148.2
11	9	Cl	H	H	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/141.9
12	9	H	Cl	H	H	H	H	H	H	±-*cis*/$(COOH)_2$/185.3
13	9	H	H	Cl	H	H	H	H	H	±-*cis*/$(COOH)_2$/172.2
14	9	H	H	H	Cl	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/177.6
63	9	H	H	H	H	Cl	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/157.5
24	9	H	H	H	H	H	Cl	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/171.8
15	9	H	H	H	H	H	H	Cl	H	*cis*/$(COOH)_2$/182.6
16	9	H	Br	H	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/170.5
27	9	H	H	Br	H	H	H	H	H	*cis*/181.1
64	9	H	H	Br	H	H	H	H	H	(+)-(A-*cis*)/73.5
65	9	H	H	Br	H	H	H	H	H	(-)-(B-*cis*)/74.1
66	9	H	H	H	Br	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/166.3
67	9	H	H	H	H	Br	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/158.3
68	9	H	H	H	H	H	Br	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/165.0
69	9	H	H	H	H	H	H	Br	H	*cis*/90.2
17	9	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	(*cis*+*trans*)/$(COOH)_2$/172.8
18	9	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/149.4
19	9	H	H	CH_3	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/137.2
70	9	H	H	H	CH_3	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/174.7
20	9	H	H	H	H	CH_3	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/163.1
21	9	H	H	H	H	H	CH_3	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/162.9
22	9	H	H	H	H	H	H	CH_3	H	*cis*/$(COOH)_2$/158.4

05.11.97

Sl. č.	Př. č.	R^3	R^4	R^5	R^6	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	fyzikál.data (b.t. °C)
23	9	H	H	H	H	H	H	H	CH_3	(*cis*+*trans*)/$(COOH)_2$/189.1
25	9	H	F	H	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/172.7
26	9	H	H	F	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/157.9
71	9	H	H	H	F	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/175.7
72	9	H	H	H	H	F	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/151.0
73	9	H	H	H	H	H	F	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/157.3
74	9	H	H	H	H	H	H	F	H	*cis*/$(COOH)_2$/171.4
75	9	H	H	H	H	H	H	H	F	*cis*/$(COOH)_2$/190.6
28	9	H	H	H	H	CF_3	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/165.4
76	9	H	H	H	H	H	CF_3	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/168.1
29	9	H	H	H	H	H	H	CF_3	H	*cis*/$(COOH)_2$/170.6
77	9	H	H	H	H	H	H	H	CF_3	*cis*/$(COOH)_2$/176.7
78	9	H	H	H	OCH_3	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/176.9
79	9	H	OCH_3	H	H	H	H	H	H	*cis*/102.2
80	9	H	H	H	H	H	H	OCH_3	H	*cis*/$(COOH)_2$/163.2
81	9	H	H	H	H	H	$N(CH_3)_2$	H	H	*cis*/3/2$(COOH)_2$/114.9
82	9	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	*cis*/110.6
83	9	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	*cis*/jablec. kyš./149.7
84	9	H	Cl	H	H	H	H	Cl	H	*cis*/$(COOH)_2$/196.7
85	9	H	Cl	H	H	Cl	Cl	H	H	cis/$(COOH)_2$/195.0
86	9	H	Cl	H	H	H	Cl	Cl	H	*cis*/$(COOH)_2$/192.6
87	9	H	Cl	F	H	H	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/264.3
88	9	H	F	H	H	Cl	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/182.9
89	9	H	F	H	H	H	H	Cl	H	*cis*/$(COOH)_2$/195.7
90	9	H	F	H	H	F	H	H	H	*cis*/$(COOH)_2$/154.9
91	9	H	F	H	H	H	H	F	H	*cis*/$(COOH)_2$/171.1
98	10b	H	Cl	Cl	H	H	H	CH_3	H	*cis*/103.2
99	10b	H	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	*cis*/137.7
100	10b	H	F	F	H	H	H	H	H	*cis*/64.3
101	10b	H	Cl	CH_3	H	H	H	H	H	*cis*/115.6
102	9	H	F	Cl	H	H	H	H	H	*cis*/87.4
103	9	H	H	H	H	H	H	H	H	*trans*
104	9	H	H	H	H	H	H	H	H	*trans* / $(COOH)_2$ (2:3)

05.1.97

Tabulka 3



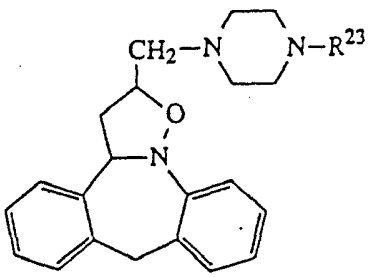
Sl. Č.	Př. Č.	R^1	R^2	R^4	R^7	R^8	R^{11}	R^{13}	R^{14}	n	f.yz., data (b.t. °C)
3	11	CH_3	CH_3	H	H	H	H	CH_3	H	1	(*cis+trans*)
9	14	H	H	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*
10	15	H	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 134.0
30	9	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	H	2	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 150.1
31	9	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	H	3	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 132.7
32	9	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	H	4	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 142.9
33	9	C_2H_5	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	*cis*/$(COOH)_2$/ 148.4
34	15	$(CH_2)_2$-OH	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 148.6
35	9	C_2H_5	C_2H_5	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 174.0
36	9	i-C_3H_7	i-C_3H_7	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/65.8
37	9	$(CH_2)_3$-COOH	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/130.5
38	9	$(CH_2)_4$-COOH	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/155.5
39	9	$(CH_2)_2OCOCH_3$	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 142.6
92	9	$(CH_2)_2OCOCH_3$	CH_3	Cl	H	H	Cl	H	H	1	*cis*/$(COOH)_2$/ 170.5
40	9	CO-CF_3	CH_3	H	H	H	H	H	H	1	±-*cis*/119.1
93	9	CH_3	CH_3	H	CH_3	H	H	H	H	1	$(COOH)_2$/128.1
41	9	CH_3	CH_3	H	CH_3	CH_3	H	H	H	1	*cis*/$(COOH)_2$/ 166.6
42	9	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	CH_3	1	±-*cis*/$(COOH)_2$/ 165.0

05.11.97

Sl. č.	Př. č.	R^1	R^2	R^4	R^7	R^8	R^{11}	R^{13}	R^{14}	n	fyz data (b.t. °C)
43	9	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	CH_3	1	±-*trans*/$(COOH)_2$/ 112.2
94	9	CH_3	CH_3	Cl	H	H	Cl	H	CH_3	1	*cis*/$(COOH)_2$/ 199.2
95	9	CH_3	CH_3	Cl	H	H	Cl	H	CH_3	1	*trans*/67.7
113	9	CH_3	CH_3	H	=CH-CN*		H	H	H	1	(E+Z)/72.9
97	9	CH_3	CH_3	H	$=CH_2$*		H	H	H	1	± / $(COOH)_2$/ 170.0
105	9	$(CH_2)_2OCOCH_3$	CH_3	H	H	H	H	CH_3	H	1	*cis* / $(COOH)_2$ / 125.9
106	9	$(CH_2)_2OCOCH_3$	CH_3	H	H	H	H	CH_3	H	1	*trans* / $(COOH)_2$ / 140.1
107	15	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	1	A-*cis* / (S)-jablečná kyselina
108	15	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	1	B-*cis* / (S)-jablečná kyselina
109	9	CH_3	CH_3	H	CH_3	H	H	H	H	1	(2α, 3A α, 8A) / 135.6
110	9	CH_3	CH_3	H	CH_3	H	H	H	H	1	(2α, 3A α, 8B) / 136.3
111	15	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	1	*cis*

*: R^7 a R^8 jsou společně

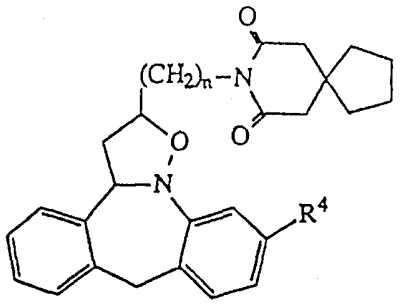
Tabulka 4



Sl. č.	Př. č.	R^{23}	fyzikál.data (b.t. °C)
44	15	H	±-*cis*/$(COOH)_2$/278.9
45	9	CH_3	±-*cis*/$(COOH)_2$/196.6
46	9	$CO\text{-}CF_3$	±-*cis*/$(COOH)_2$/149.4
47	9	3-chlorfenyl	±-*cis*/59.1
112	9	1,1-difenylmethyl	*cis*

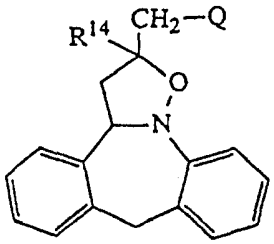
05-11-97

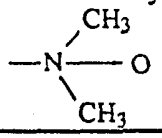
Tabulka 5



Sl. č.	Př. č.	R^4	n	Fyzikál.data (b.t. °C)
48	9	H	1	±-*cis*/150.8
49	9	F	1	*cis*/74.7
50	9	H	2	±-*cis*/190.0
51	9	H	4	±-*cis*

Tabulka 6



Sl. č.	Př. č.	R^{14}	Q	Fyzikál.data (b.t. °C)
2	10a	H	1-pyrrolidinyl	*cis*/$(COOH)_2$/167.2
52	9	H	1-piperidinyl	±-*cis*/$(COOH)_2$/198.8
53	9	CN	1-piperidinyl	±-*trans*/127.8
54	9	H	hexahydro-1*H*-azepin-1-yl	±-*cis*/$(COOH)_2$/188.0
55	9	H	1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl	±-*cis*/150.0
56	9	H	1,3-dihydro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-2-yl	±-*cis*/184.1
96	18	H		(A-*cis*)

05.1.97

C. Farmakologický příklad

Příklad 19 : "mCPP Test na krysách"

Krysy byly ošetřeny testovanou sloučeninou v dávkách měnících se mezi 0,0025 mg/kg a 40 mg/kg tělesné hmotnosti, předtestovací doba T se měnila od 5 do 480 minut, 1 mg/kg mCPP (metychlorfenylpiperazi) byl vstřikován intravenózně, 15 minut před testováním. Po uplynutí předtestovací doby T byly ošetřené krysy podrobeny "Testu otevřeného pole na krysách", popsaného v Drug Dev.Res.18, 119-144 (1989), ale s použitím infračerveného světelného zdroje uloženého v Kleverlux(R) (12V/20W) světelném zdroji. Dávka, při které 40 % testovaných krys vykazovalo supresi mCPP indukovaných účinků, např. mCPP-antagonismus, byla stanovena jako účinná dávka. Rozmezí účinnosti testované sloučeniny bylo měřeno poměrem HAD (highest active dose - nejvyšší účinná dávka) ku LAD (lowest active dose - nejnižší účinná dávka). Sloučeniny s čísly 1,4-7, 10, 15, 18, 25, 26, 30, 39, 57, 58, 77, 84, 89 a 91 měly poměr (HAD ku LAD) 16 nebo více při předtestovací době T 60 minut. Rovněž při předtestovací době T 60 minut vykazovaly sloučeniny s čísly 2, 8, 11-14, 16, 19, 21, 23, 24, 27, 29, 35, 42-45, 47, 48, 52, 54, 55, 59-62, 65-75, 78, 79, 87, 88, 90 a 92-94 mCPP-antagonismus nejméně v jedné testovaní dávce.

Příklad 20: In vitro vazebná afinita k 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorům

Interakce sloučenin vzorce (I) s 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory byla zkoušena v in vitro vazebných experimentech radioligandů.

Obecně, nízká koncentrace radioligandů s vysokou vazebnou afinitou k receptoru je inkubována vzorkem tkáňového přípravku obohaceného konkrétním receptorem (1 do 5 mg tkáně) v pufrovaném prostředí (0,2 do 5 ml). Během inkubace se radioligandy vážou na receptor. Když se dosáhne vazebné rovnováhy, oddělí se receptor s vázanou radioaktivitou od

05.1.97

nevázaných radioktivitu, a receptor s vazebnou aktivitou je spočítán. Interakce testovaných sloučenin s receptory je zkoušena ve vazebných experimentech. Do inkubační směsi obsahující tkáňový přípravek a radioligand se přidávají různé koncentrace testované sloučeniny. Vázání radioligandu je inhibováno testovanou sloučeninou v poměru k její vazabné afinitě a koncentraci.

Radioligand použitý pro 5-HT_{2A} vazebnou afinitu je ^{3}H-ketanserin, a použitou tkání je krysí frontální kortex. Sloučeniny s čísly 1-5, 7, 9, 10, 12-14, 16-20, 27, 30, 31, 33-35, 39, 42, 45, 52, 54, 57-59, 62-64, 67, 68, 70-72, 74, 77, 79, 82, 84, 87, 88, 89, 91, 96, 97, 100, 101 a 108 poskytovaly inhibici 5-HT_{2A} receptoru z více než 40 % při testované koncentraci 10^{-8}M. Sloučeniny s čísly 6,8 22, 32, 36-38, 43, 46, 55, 61, 65, 76, 80, 86, 92-94, 98, 99, 105 a 107 poskytovaly inhibici 5-HT_{2A} receptoru z více než 40 % při testované koncentraci 10^{-7}M. Ostatní sloučeniny buď nebyly testovány, nebo poskytovaly inhibici 5-HT_{2A} receptoru menší než 40 % při testované koncentraci 10^{-7}M. Radioligandem použitým pro 5-HT_{2c} vazebnou afinitu je ^{3}H-mesulergin, a použitou tkání je choroid plexus prasat. Sloučeniny s čísly 1-3, 5, 7, 9-19, 21, 22, 24-27, 29, 30, 33-35, 42, 52, 54, 57-59, 64, 66, 68, 70-72, 74, 77, 79, 80, 82, 84, 86-93, 96, 98, 100, 101 a 108 vykazovaly inhibici 5-HT_{2c} receptoru z více než 40 % při testované koncentraci 10^{-8}M. Sloučeniny s čísly 4, 6, 8, 20, 23, 31, 32, 38, 39, 41, 45, 55, 61-63, 65, 67, 75, 76, 81, 94, 95, 99, 107 a 113 poskytovaly inhibici 5-HT_{2c}receptoru z více než 40 % při testované koncentraci 10^{-7}M. Ostatní sloučeniny buď nebyly testovány, nebo poskytovaly inhibici 5-HT_{2c} receptoru menší než 40 % při testované koncentraci 10^{-7}M.

D. Příklady složení

"Účinná složka (A.I.), jak se používá v příkladech, se týká sloučeniny vzorce (I), její farmaceuticky přijatelné kyselé

05.11.97

adiční soli, její stereochemicky isomerní formy nebo její N-oxidové formy.

Příklad 21: Orální kapky

500 g účinné složky se rozpustí v 0,5 l 2-hydroxypropanové kyseliny a 1,5 l polyethylenglykolu při asi 80 °C. Po ochlazení na asi 30-40 °C se přidá 35 l polyethylenglykolu a směs se dobře promíchá. Potom se k ní přidá roztok 1750 g sodného sacharinu ve 2,5 l přečištěné vody a za míchání se přidá 2,5 l kakaové příchutě a polyethylenglykol q.s do objemu 50 l, čímž se získá roztok pro orální kapky obsahující 10 mg/ml účinné složky. Získaný roztok se plní do vhodných nádob.

Příklad 22: Orální roztok

9 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl-4-hydroxybenzoátu se rozpustí ve 4 l vroucí přečištěné vody. Ve 3 l tohoto roztoku se nejprve rozpustí 10 g 2,3-dihydrobutandiové kyseliny a potom 20 g účinné složky. Tento roztok se spojí se zbývající částí předchozího roztoku a přidá se 12 l 1,2,3-propantriolu a 3 l sorbitolu 70% roztoku. 40 g sodného sacharinu se rozpustí v 0,5 l vody a přidají se 2 ml malinové esence a 2 ml angreštové esence. Vzniklý roztok se spojí s předchozím roztokem , přidá se voda q.s. do objemu 20 l, a získá se orální roztok obsahující 5 mg účinné složky v čajové lžičce (5 ml). Výsledný roztok se plní do vhodných nádob.

Příklad 23: Filmem potažené tablety.

Příprava jádra tablety

Směs 100 g účinné látky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se dobře promísí a potom se zvlhčí roztokem 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrrolidonu v asi 200 ml vody. Vlhká prášková směs se prosije, usuší a opět se prosije. Potom se

05.1.97

do ní přidá 100 g mikrokrystalické celulózy a 15 g nasyceného rostlinného oleje. Vše se dobře promísí a lisuje se do tablet. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné složky.

Potah

Do roztoku 10 g methylcelulózy v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidá 5 g ethylcelulózy ve 150 ml dichlormethanu. Potom se přidá 75 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1,2,3-propantriolu. 10 g polyethylenglykolu se roztaví a rozpustí se v 75 ml dichlormethanu. Tento roztok se přidá do předchozího roztoku a sem se potom přidají 2,5 g oktadekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované barevné suspenze, a to celé se homogenizuje. Jádra tablet se potáhnou takto připravenou směsí v potahovacín zařízení.

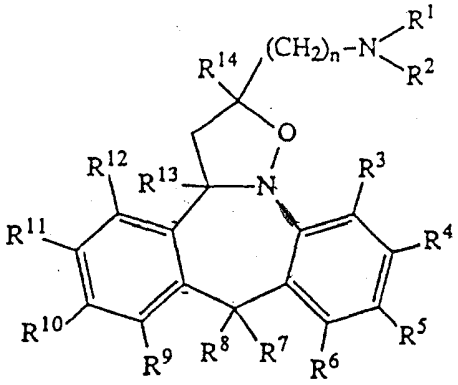
Příklad 24: Injekční roztok

1,8 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoátu se rozpustí v asi 0,5 l vroucí vody určené pro injence. Po ochlazení na asi 50 °C se přidají za míchání 4 g kyseliny mléčné, 0,05 g propylenglykolu a 4 g účinné látky. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a doplní se injekční vodou q.s. do 1 l, za vzniku roztoku obsahujícího 4 mg/ml účinné látky. Roztok se sterilizuje filtrací a plní se do sterilních nádob.

1323-94
05.11.97

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce

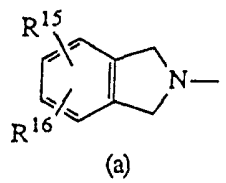


(I)

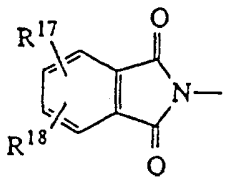
farmaceuticky přijatelná kyselá nebo bázická adiční sůl nebo jejich stereochemicky isomerní forma, a také jejich N-oxidové formy, kde:

R^1 a R^2 jsou každý nezávisle vodík; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylkarbonyl; trihalomethylkarbonyl; C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou, C_{1-6}alkoxyskupina, karboxyl, C_{1-6}alkylkarbonyloxyskupina, C_{1-6}alkyloxykarbonyl nebo aryl; nebo

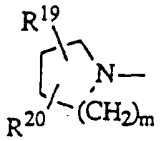
R^1 a R^2 společně s dusíkovým atomem, na nějž jsou vázány, mohou tvořit morfolinylový kruh nebo radikál vzorce:



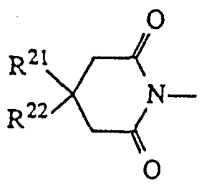
(a)



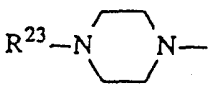
(b)



(c)



(d)



(e)

05.1.97

kde:

R^{15}, R^{16}, R^{17}, a R^{18} jsou každý nezávisle vodík, halogen, trifluormethyl nebo C_{1-6}alkyl;

m je 1, 2 nebo 3;

R^{19}, R^{20}, R^{21} a R^{22} jsou každý nezávisle vodík, nebo C_{1-6}alkyl;

nebo R^{21}a R^{22} společně mohou tvořit dvojvazný radikál C_{4-6}alkandiyl;

R^{23} je vodík; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylkarbonyl; trihalomethylkarbonyl; C_{1-6}alkyloxykarbonyl; aryl; di(aryl)methyl; C_{1-6}alkyl substituovaný hydroxyskupinou, C_{1-6}alkyloxy, karboxyl, C_{1-6}alkylkarbonyloxy, C_{1-6}alkyloxykarbonyl nebo aryl;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}a R^{12} jsou každý nezávisle vodík, halogenskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, trifluormethyl, trifluormethoxyskupina, karboxyl, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminoskupina, C_{1-6}alkylkarbonylaminoskupina, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyloxyskupina, C_{1-6}alkylkarbonyl, C_{1-6}alkyloxykarbonyl;

R^7a R^8 jsou každý nezávisle vodík, hydroxyskupina, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyloxyskupina nebo R^7 a R^8 společně mohou tvořit mono- nebo di(kyano)methylen; dvojvazný radikál vzorce $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$; nebo, společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, karbonyl; nebo

R^7 a R^8 společně mohou tvořit methylen;

R^{13} je vodík, C_{1-6}alkyl nebo trifluormethyl;

R^{14} je vodík, C_{1-6}alkyl, kyanoskupina nebo trifluormethyl;

n je nula, 1,2,3,4,5, nebo 6;

aryl je fenyl; nebo fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 substituenty vybranými z halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-6}alkylu nebo trifluormethylu.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde je R^7 a R^8 jsou každý nezávisle vodík nebo methyl, nebo kde R^7 a R^8 společně tvoří methylen nebo kyanomethylen.

05.11.97

3. Sloučenina podle nároku 2, kde je R^{13} vodík nebo methyl.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde je R^{14} vodík, kyanoskupina nebo methyl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde aromatické substituenty R^4, R^5 a R^{11} jsou každý nezávisle vybrán z vodíku, fluoru, chloru, bromu, methylu nebo trifluormethylu; zbývajícími aromatickými substituenty je vodík.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde n je 1 nebo 2, R^1 je vodík nebo methyl a R^2 je methyl.

7. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N,N-dimethyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanamin, nebo cis-2,3,3a,8-tetrahydro-N-methyldibenz[c,f]isoxazol[2,3-a]-azepin-2-methanamin, jejich stereochemicky isomerní formy a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli, a také jejich N-oxidové formy.

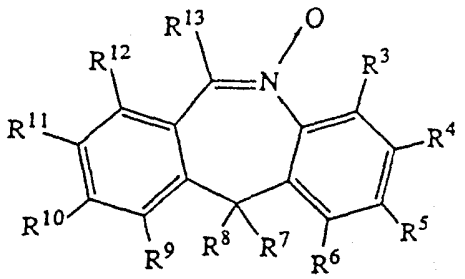
8. Kompozice obsahující farmaceuticky přijatelný nosič a, jako účinnou složku, terapeuticky účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7.

9. Způsob přípravy kompozice podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelný nosič se dobře promíchá s terapeuticky účinným množstvím sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7.

10. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7 jako léčiva.

05.11.97

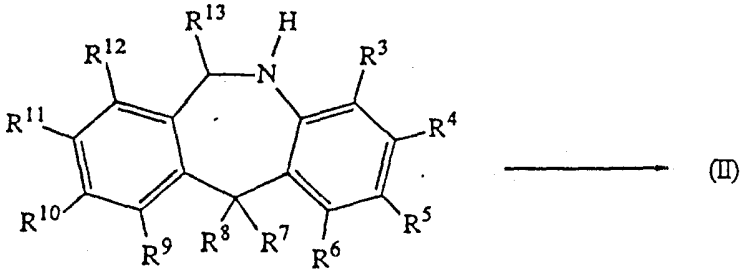
11. Sloučenina vzorce



(II)

kde R^3 až R^{13} jsou definovány v nároku 1, její kyselá nebo bázická adiční sůl nebo stereochemicky isomerní forma.

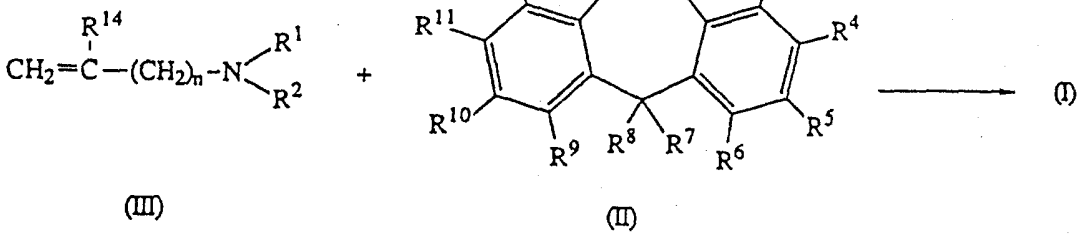
12. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se meziprodukt vzorce (IV), kde R^3 až R^{13} jsou definovány v nároku 1, oxiduje vhodným oxidačním činidlem.



(IV)

13. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) dienofil vzorce (III) reaguje s meziproduktem vzorce (II):



(III) (II) (I)

05.1.97

kde v meziproduktech (II) a (III) jsou R^1 až R^{14} a n definovány podle nároku 1;

b) sloučeniny vzorce (I) se vzájemně přemění známými postupy transformací, a dále, pokud je třeba, se přemění sloučeniny vzorce (I) na terapeuticky účinnou netoxickou kyselou adiční sůl zpracováním s kyselinou, nebo na terapeuticky účinnou netoxickou bázickou adiční sůl zpracováním se zásadou, nebo obráceně, se přemění forma kyselé adiční soli na volnou bázi zpracováním s alkalií, nebo se přemění zásaditá adiční sůl na volnou kyselinu zpracováním s kyselinou; a , pokud je to třeba, se připraví jejich stereochemicky isomerní formy nebo N-oxidové formy.