(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 961780 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 961780

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^6)
C07D493/04
C07D313/12
A61K 31/335

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.10.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.04.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.06.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **22.10.1994 PCT/EP1994/003479**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

26.10.1993 DE 4336491

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Roche Diagnostics GmbH, Sandhoferstrasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Friebe, Walter-Gunar, BRD, SAKSA, (DE)
2 • Scheuer, Werner, Germany, SAKSA, (DE)
3 • Tibes, Ulrich, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

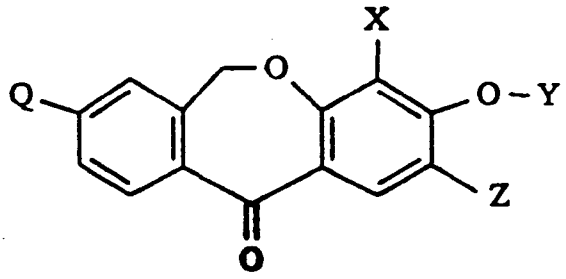
Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Dibentso (b,e) oksepiinijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi , ja niitä sisältävät lääkkeet
Dibenzo (b,e) oxepinderivat, förfarande för deras framställning och lä kemedel innehållande dem

Dibents[b,e]oksepiinijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmät ja niitä sisältävät lääkkeet - Dibenzo[b,e]oxepinderivat, process för framställning av dem och läkemedel innehållande dem

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet dibents[b,e]oksepiinijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmä ja lääkket, joissa on näitä yhdisteitä.

Keksintö koskee dibents[b,e]oksepiinijohdannaisia, joilla on yleinen kavaa I



(I),

missä,

Q tarkoittaa vetyä, hydroksiryhmää tai C_1-C_8-alkoksiryhmää, joka voi halutessa olla substituoitu karboksyylillä tai C_1-C_6-alkoksikarbonyylillä, ja joko

Y ja Z yhdessä muodostavat ryhmän $-\underset{\displaystyle COOR}{\overset{\displaystyle |}{C}}=CH-CO-$

ja

X on vety, C_1-C_6-alkyyli tai C_2-C_6-alkenyyli tai

Y ja X yhdessä muodostavat ryhmän $-\underset{\displaystyle COOR}{\overset{\displaystyle |}{C}}=CH-CO-$ tai

2-4 hiilivetyatomia sisältävän alkenyylijäännöksen ja

Z on vety, C_1-C_6-alkyyli tai C_1-C_6-alkanoyyli, jolloin

R tarkoittaa vetyä tai C_1-C_6-alkyylijäännöstä,

samoin kuin niiden fysiologisesti siedettävät suolat.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti ne voivat estää fosfolipaasien aktiivisuutta. Ne sopivat siksi akuuttien ja kroonisten, allergisten, ei-allergisten ja vammasta johtuvien ja tulehduksellisten sairauksien, kuten esimerkiksi nivelreuma, ni-

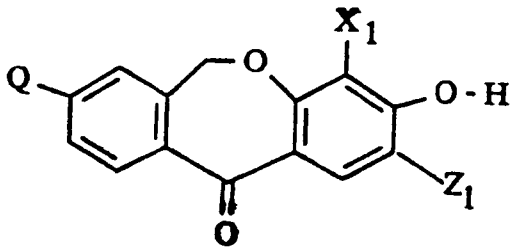
velrikko, haavainen paksusuolen tulehdus, äkillinen haimatulehdus, kosketusihottuma, tulehdukselliset ja allergiset hengitystiesairaudet, bakteerien aiheuttama shokkitila, allerginen shokki, allerginen reaktio elimistöön tuotua seerumia vastaan, immunisoituminen omaa kudosta vastaan, kudossiirrännäisen reagoiminen isäntäelimistöä vastaan, isäntäsiirrännäisen sairaudet, verettömät tai veritulppaan liittyvät sairaudet, esimerkiksi sepelvaltimoveritulppa tai aivoveritulppa.

Alkyylijäännökset voivat olla haarautuneita mainituissa alkyyli-, alkoksi- ja alkanoyyliryhmissä. Edullisia jäännöksiä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli, n-butyyli-, isobutyyli, tert-butyyli-, n-pentyyli- ja 3-pentyylijäännös.

Alkyleenijäännökset voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita. Edullisia jäännöksiä ovat 1,2-etyleeni, 1,3-propyleeni, 1,2-propyleeni ja 1,4-butyleeni.

Paitsi esimerkeissä mainitut yhdisteet, on keksinnön kohteena erityisesti kaikki aineet, joilla on kaikki mahdolliset esimerkeissä mainittujen aineiden yhdistelmät.

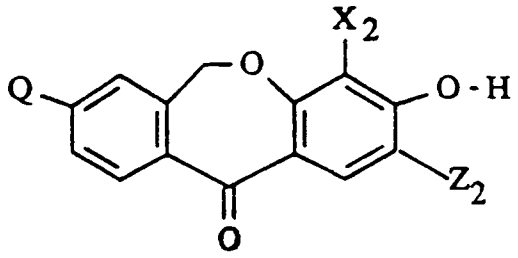
Keksinnön mukaiselle menetelmälle tuottaa kaavan I mukaista yhdistettä on tunnusomaista, että sinänsä tunnetulla tavalla yleisen kaavan II mukainen yhdiste,



(II),

missä Q:lla on edellä mainittu merkitys ja toinen molemmista jäännöksistä X_1 ja Z_1 merkitsee asetyyliä, kun taas toinen tarkoittaa vetyä, C_1-C_6-alkyyliä tai C_2-C_6-alkenyyliä, muutetaan oksaalihappojohdannaisella, kuten esimerkiksi dietyylioksalaatti, emäksen, kuten esimerkiksi alkalialkoholaatti, vaikutuksen alaisena, ja syklisoidaan tai

yleisen kaavan III mukainen yhdiste,



(III),

missä Q:lla on edellä mainittu merkitys ja toinen molemmista jäännöksistä X_2 ja Z_2 merkitsee vetyä, kun taas toinen tarkoittaa vetyä, C_1-C_6-alkyyliä tai C_2-C_6-alkenyyliä, muutetaan halogeenifumaarihappojohdannaisella, kuten esimerkiksi bromifumaarihappodimetyyliesteri, emäksen, kuten esimerkiksi alkalialkoholaatti, vaikutuksen alaisena, ja syklisoidaan ja lopuksi halutessa yksi tai useampi jäännöksistä Q, R ja Z muunnetaan toiseksi, määrityksessä annetun jäännöksen avulla ja/tai muuttuu fysiologisesti siedettäväksi suolaksi.

Kaavojen II ja III muuntaminen tapahtuu tarkoituksenmukaisesti emäksisessä alustassa, esimerkiksi alhaisessa alkoholissa, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli alkalialkoholaatin läsnäollessa. Lopuksi tapahtuva syklisointi tapahtuu esimerkiksi hapon läsnäollessa, kuten rikkihappo, polyfosforihappo, polyfosforihappoesteri tai alkoholipitoinen kloorivety. Siinä tapauksessa, että Y ja X yhdessä muodostavat alkyylijäännöksen, on mahdollista sopivien kaavan II mukaisten yhdisteiden, ilman oksaalihappojohdannaisen vaikutusta, happokalatalysoituna johtaa suoraan vastaavaan kaavan I mukaiseen yhdisteeseen.

Jäännöksen Q muunnos toiseksi, kuvatun jäännös Q:n vaatimuksen kautta, tapahtuu esimerkiksi muuttamalla kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Q tarkoittaa hydroksyyliä, alkylointiaineella, kuten esimerkiksi halutulla tavalla substituoitu alkyylihalogenidi.

Q:ta tarkoittava alkoksiryhmä voi haluttaessa johtaa hydroksiryhmään, esimerkiksi pilkkomalla metoksiryhmä booritribromidilla.

Saippuoimalla Q:ssa tai Y:ssä ja Z:ssa tai Y:ssä oleva alkoksikarbonyyliryhmä, voidaan synnyttää karboksyyliryhmä esteröimällä alkoksikarbonyyliryhmän karboksyyliryhmä.

Jos X tarkoittaa alkenyylijäännöstä, niin tämä voidaan haluttaessa muuttaa alkyylijäännökseksi hydraamalla.

Lähtömateriaalit II ja III ovat kirjallisuudesta tunnettuja aineita tai voidaan valmistaa analogisesti kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaan.

Farmakologisesti siedettävinä suoloina tulevat erityisesti kysymykseen alkali-, maa-alkali- ja ammoniumsuolat, kuten mahdollisesti ei-toksisten epäorgaanisten tai orgaanisten happojen suolat, kuten esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, bromivetyhappo, etikkahappo, maitohappo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, salisyylihappo, malonihappo, maleiinihappo, meripihkahappo tai diaminokaproni-happo.

Suolat saadaan tavanomaisella tavalla kuten esim. neutraloimalla kaavan I mukaiset yhisteet vastaavalla emäksellä tai hapolla.

Lääkkeiden valmistamiseksi yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet sekoitetaan sinänsä tunnetulla tavalla sopivien farmaseuttisten kantaja-aineiden, aroma-, maku- ja väriaineiden kanssa ja muodostetaan tabletteja tai rakeita tai lisäämällä vastaavaa apuainetta suspendoidaan tai liuotetaan veteen tai öljyyn, esim. oliiviöljy.

Yleisen kaavan I mukaisia aineita voidaan käyttää nestemäisessä tai kiinteässä muodossa ja käyttää ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Injektioväliaineena käytetään ensi sijassa

vettä, jossa on injektioliuoksissa olevia yleisiä stabilointiaineita, liuoksen välittäjää ja/tai puskuria. Sen kaltaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- tai boraattipuskuri, etanoli, dimetyylisulfoksidi, kompleksin muodostaja (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo), suurimolekyylinen polymeeri (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätelyyn tai sorbiittianhydridin polyetyleenijohdannainen.

Kiinteitä kantaja-aineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliselluloosa, talkki, korkeadisperginen piihappo, suurimolekyylipainoinen polymeeri (kuten polyetyleeniglykoli).

Suun kautta antamista varten sopivissa valmisteissa voi haluttaessa olla maku- ja makeutusaineita. Ulkoista käyttöä varten voidaan keksinnön mukaista ainetta I käyttää jauheen ja pastan muodossa. Ne sekoitetaan sitä varten esim. jauhemaisten, fysiologisesti siedettävien laimentimien kanssa, esim. tavalliset pastan perusaineet. Annettava annos riippuu vastaanottajan iästä, terveydestä ja painosta, sairauden laajuudesta, mahdollisesti samanaikaisesti suoritetusta lisäkäsittelystä, käsittelyn taajuudesta ja toivotun vaikutuksen lajista. Tavanomaisesti päivittäinen annos sisältää aktiivista yhdistettä 0,1-50 mg/kg kehonpainoa. Normaalisti 0,5-40 ja edullisesti 1,0-20 mg/kg/d, yksi tai useampi käyttö/d ovat tehokkaita toivotun tuloksen saamiseksi.

Esimerkeissä mainittujen aineiden lisäksi ovat seuraavat yhdisteet keksinnön mielessä edullisia:

1. 2-karboksimetoksi-7,13-dihydro-5H-10,12-dioksabentso-[4,5]syklohepta[1,2]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappodinatrium

2. 7,12-dihydro-5-propyyli-1H-4,13-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-a]naftalin-1-oni-3-karboksyylihappoetyyliesteri

3. 11-allyyli-7,13-dihydro-2-hydroksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri

4. 11-allyyli-7,13-dihydro-2-etoksikarbonyylimetoksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta-[1,2-a]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri

5. 11-allyyli-7,13-dihydro-2-oktyylioksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri

Esimerkki 1

7,12-dihydro-1H-4,13-dioksabentso[4,5]syklohepta-[1,2-a]naftalin-1-oni-3-karboksyylihappoetyyliesteri

Liuokseen, jossa on 4,14 g (180 mmol) natriumia 250 ml:ssa etanolia, lisätään 8,04 g (30 mmol) 4-asetyyli-6,11-dihydro-3-hydroksidibents[b,e]oksepin-11-onia, lämmitetään 10 min paluutisleeseen, jäähdytetään huoneenlämpötilaan, sekoitetaan 14,6 g:n (100 mmol) kanssa dietyylioksalaattia, lämmitetään 90 min paluutisleeseen, annetaan jäähtyä ja suodatetaan. Saostuma otetaan 100 ml:aan etanolia, suspensio kyllästetään kloorivetyhapolla ja lopuksi lämmitetään 1 h 50°C:ssa. Jäähtymisen jälkeen kaadetaan jään päälle ja suodatetaan. Otsikon yhdistettä jää 7,8 g (74 % teor.), sp. 178-180°C (etanolista)

Esimerkki 2

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 kuvatut saadaan:

	Kuvaus	Saanto %	Sulamispiste (liuotin)
a)	7,12-dihydro-10-hydroksi-1H-4,13-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-a]naftalin-	36	251-253 (dietyylieetteri)

	1-oni-3-karboksyylihappoetyyliesteri 4-asetyyli-6,11-dihydro-3,8-dihydroksidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista		
b)	7,13-dihydro-5H-10,12-dioksabentso[4,5-]syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-6,11-dihydro-3-hydroksidibents-[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	79	174-175 (etanoli)
c)	7,13-dihydro-2-hydroksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-6,11-dihydro-3,8-dihydroksidibents-[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	77	210-212 (etanoli)
d)	7,13-dihydro-11-propyyli-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-6,11-dihydro-3-hydroksi-4-propyylidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	84	194-196 (etanoli)
e)	11-allyyli-7,13-dihydro-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoe-	79	179-181 (etanoli)

	tyyliesteri 2-asetyyli-4-allyyli-6,11-dihydro-3-hydroksidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista		
f)	7,13-dihydro-2-hydroksi-11-propyyli-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]-naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-6,11-dihydro-3,8-dihydroksi-4-propyylidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	91	265-268 (etanoli)
g)	7,13-dihydro-2-metoksi-11-propyyli-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]-naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-6,11-dihydro-3-hydroksi-8-metoksi-4-propyylidibents[b,e]-oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	87	182-183 (etanoli)
h)	11-allyyli-7,13-dihydro-2-metoksi-5H-10,12-dioksabentso-[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-4-allyyli-6,11-dihydro-3-hydroksi-8-metoksidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	84	156-158 (etanoli)
i)	7,13-dihydro-2-metoksi-5H-10,12-dioksa-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-	78	223-225

	9-karboksyylihappoetyyliesteri 2-asetyyli-6,11-dihydro-3-hydroksi-8-metoksidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista		
j)	7,12-dihydro-10-metoksi-1H-4,13-dioksa-bentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]-naftalin-1-oni-3-karboksyylihappoetyyliesteri 4-asetyyli-6,11-dihydro-3-hydroksi-4-metoksidibents[b,e]oksepin-11-onista ja dietyylioksalaatista	76	183-185 (etanoli)

Esimerkki 3

7,13-dihydro-2-oktyylioksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri

Seosta, jossa oli 3,7 g (10 mmol) esimerkin 2 c yhdistettä, 50 ml dimetyyliformamidia, 1,4 g kaliumkarbonaattia ja 1,75 ml 1-bromioktaania, lämmitetään 6 h 80°C:ssa, lopuksi suodatetaan ja suodos konsentroidaan. Liuotetaan etyyliasetaattiin ja kromatografoidaan silikageelissä (eluutioaine etyyliasetaatti:isoheksaani 1:1). Eetterillä hienontamisen jälkeen jää otsikon yhdistettä 2,4 g (50 % teor.), sp. 103-105 °C.

Esimerkki 4

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 3 kuvatut saadaan:

	Kuvaus	Saanto %	Sulamispiste (liuotin)
a)	7,13-dihydro-2-oktyylioksi-11-propyyli-5H-10,12-dioksa-	63	90-91 (eetteri)

		bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]-naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri esim. 2 f yhdisteestä ja oktyylibromidista		
	b)	7,13-dihydro-2-etoksikarbonyylimetoksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-b]-naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri esim. 2 c yhdisteestä ja bromietikkahappoetyyliesteristä	86	190-192 (eetteri)
	c)	7,13-dihydro-2-etoksikarbonyylimetoksi-11-propyyli-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappoetyyliesteri esim. 2 f yhdisteestä ja bromietikkahappoetyyliesteristä	66	190-192 (etanoli)

Esimerkki 5

7,13-dihydro-5H-10,12-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-b]-naftalin-7-oni-9-karboksyylihapponatrium

Liuokseen, jossa oli 6,65 g (19 mmol) esimerkin 2 b yhdistettä 150 ml:ssa etanolia, laitetaan 19 ml N natronlipeää ja 30 ml vettä, lämmitetään 30 min 70°C:ssa, annetaan jäähtyä ja suodatetaan saostuma. Saadaan 5,2 g otsikon yhdistettä (80 % teor.), jonka hajoamispiste on yli 290°C.

Esimerkki 6

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 5 kuvatut saadaan:

	Kuvaus	Saanto %	Sulamispiste (liuotin)
a)	7,13-dihydro-2-hydroksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappo-natrium esim. 2 c yhdisteestä	67	yli 280 (vesi)
b)	7,13-dihydro-2-oktyylioksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappo-natrium esim. 3 yhdisteestä	88	yli 280 (vesi)
c)	7,13-dihydro-2-etoksikarbo-nyylimetoksi-5H-10,12-diok-sabentso[4,5]syklohepta-[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihapponatrium esim. 4b yhdisteestä	56	yli 280 (vesi)
d)	7,13-dihydro-2-metoksi-5H-10,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]naftalin-7-oni-9-karboksyylihappo-natrium esim. 2i yhdisteestä	47	yli 280 (vesi)
e)	7,12-dihydro-1H-4,13-dioksa-bentso[4,5]syklohepta[1,2-a]-naftalin-1-oni-3-karboksyyli-happonatrium esim. 1 yhdis-teestä	75	yli 280 (vesi)

f)	7,12-dihydro-10-metoksi-1H-4,13-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-a]naftalin-1-oni-3-karboksyylihappo-natrium esim. 2j yhdisteestä	52	yli 280 (vesi)

Esimerkki 7

4-asetyyli-9-metoksi-2-metyyli-1,2,6,11-tetrahydro-3,12-dioksabentso[4,5]-syklohepta[1,2-e]inden-6-oni

Seokseen, jossa on 9,2 g fosforipentoksidia ja 6 ml etanolia, laitetaan 100°C:ssa 3,9 g (11 mmol) 2-asetyyli-4-allyyli-6,11-dihydro-3-hydroksi-8-metoksidibents[b,e]-oksepin-11-onia, kuumennetaan 30 min 140°C:ssa, kaadetaan jäihin ja suodatetaan. Silikageelissä kromatografioinnin jälkeen (eluutioaine etyyliasetaatti:isoheksaani 1:1) eristetään otsikon yhdistettä 0,9 g (23 % teor.), sp. 159-160°C (eetteristä).

Sivutuotteena voidaan osoittaa 5-asetyyli-7,12-dihydro-10-metoksi-1H-4,13-dioksabentso[4,5]syklohepta[1,2-a]naftalin-7-onia.

Esimerkki 8

PLA_2-aktiivisuuden esto

Tyypillisenä edustajana PLA_2:sta käytettiin testaukseen ihmisen rekombinantti tyyppi-II-PLA_2:ta (=synoviale PLA_2).

Taulukossa on prosentuaalinen tämän entsyymin in vitro esto esimerkkkien 2 a), 2 c) ja 4 a) tyypillisten yhdisteiden kautta. Entsyymiä estettiin annoksittain, jolloin saavutettiin jo 78,61 ja 49 % esto 10 µg/ml:lla.

Sitä vastoin taulukossa nähdään, että indometasiini tosin esti tämän entsyymin, kuitenkin vain maksimaalisesti 52 %:lla korkeimmalla 100 µg/ml konsentraatiolla. Tässä doku-

mentoituu uuden sPLA2-inhibiittorin ylivoimaisuus verrattuna syklo-oksigenaasiestäjään.

Taulukko

$sPLA_2$-entsyymiaktiivisuuden esto tetrasyklisen dibentsoksepiinijohdannaisen ja indometasiinin kautta

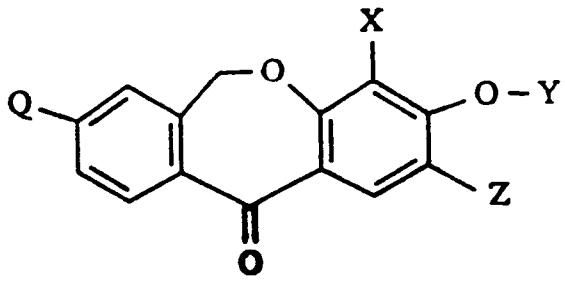
	Aine	Aine	Aine	Aine
Konsentraatio	Esim. 2c)	Esim. 2a)	Esim. 4a)	Indometasiini
100 µg/ml	e.m.	e.m.	e.m.	52
10 µg/ml	78	61	49	10
1 µg/ml	73	52	17	0
0,1 µg/ml	12	28	16	e.m.

Keskiarvo kolmesta kokeesta (kaksoismääritykset), e.m.=ei määritetty

14

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I mukainen dibents[b,e]oksepiinijohdannainen,



(I),

missä,

Q tarkoittaa vetyä, hydroksiryhmää tai C_1-C_8-alkoksiryhmää, joka voi halutessa olla substituoitu karboksyylillä tai C_1-C_6-alkoksikarbonyylillä, ja joko

Y ja Z yhdessä muodostavat ryhmän -C(COOR)=CH-CO-

ja

X on vety, C_1-C_6-alkyyli tai C_2-C_6-alkenyyli tai

Y ja X yhdessä muodostavat ryhmän -C(COOR)=CH-CO- tai

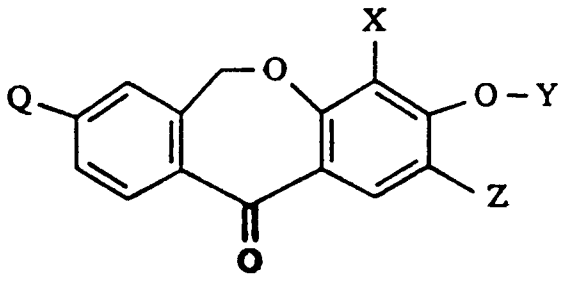
2-4 hiilivetyatomia sisältävän alkenyylijäännöksen ja

Z on vety, C_1-C_6-alkyyli tai C_1-C_6-alkanoyyli, jolloin

R tarkoittaa vetyä tai C_1-C_6-alkyylijäännöstä,

samoin kuin niiden fysiologisesti siedettävät suolat.

2. Kaavan I mukainen dibents[b,e]oksepiinijohdannaisen valmistaminen



(I),

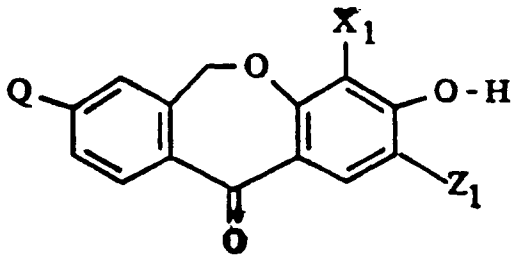
missä,

Q tarkoittaa vetyä, hydroksiryhmää tai C_1-C_8-alkoksiryhmää, joka voi halutessa olla substituoitu karboksyylillä tai C_1-C_6-alkoksikarbonyylillä, ja joko

Y ja Z yhdessä muodostavat ryhmän -C(COOR)=CH-CO-

ja
X on vety, C_1-C_6-alkyyli tai C_2-C_6-alkenyyli tai
Y ja X yhdessä muodostavat ryhmän -C(COOR)=CH-CO- tai
2-4 hiilivetyatomia sisältävän alkenyylijäännöksen ja
Z on vety, C_1-C_6-alkyyli tai C_1-C_6-alkanoyyli, jolloin
R tarkoittaa vetyä tai C_1-C_6-alkyylijäännöstä,
samoin kuin niiden fysiologisesti siedettävät suolat,
t u n n e t t u siitä, että sinänsä tunnetulla tavalla

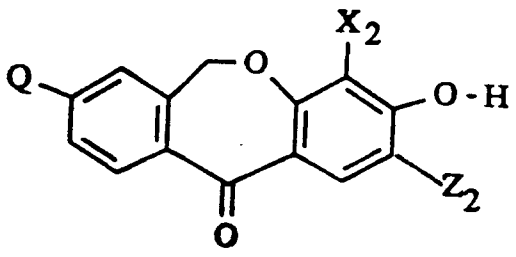
a) yleisen kaavan II mukainen yhdiste,



(II),

missä Q:lla on edellä mainittu merkitys ja toinen molemmista jäännöksistä X_1 ja Z_1 merkitsee asetyyliä, kun taas toinen tarkoittaa vetyä, C_1-C_6-alkyyliä tai C_2-C_6-alkenyyliä, muutetaan oksaalihappojohdannaisella, kuten esimerkiksi dietyylioksalaatti, emäksen, kuten esimerkiksi alkalialkoholaatti, vaikutuksen alaisena, ja syklisoidaan
tai

b) yleisen kaavan III mukainen yhdiste,



(III),

missä Q:lla on edellä mainittu merkitys ja toinen molemmista jäännöksistä X_2 ja Z_2 merkitsee vetyä, kun taas toinen tarkoittaa vetyä, C_1-C_6-alkyyliä tai C_2-C_6-alkenyyliä, muutetaan halogeenifumaarihappojohdannaisella, kuten esimerkiksi bro-

mifumaarihappodimetyyliesteri, emäksen, kuten esimerkiksi alkalialkoholaatti, vaikutuksen alaisena, ja syklisoidaan ja lopuksi halutessa yksi tai useampi jäännöksistä Q, R ja Z muunnetaan toiseksi, määrityksessä annetun jäännöksen avulla ja/tai muuttuu fysiologisesti siedettäväksi suolaksi.

3. Lääkeaine, jossa on ainakin yksi patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tavallisten kantaja- ja apuaineiden lisäksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö valmistamaan lääkeaineita hoitamaan akuutteja ja kroonisia, allergisia, ei-allergisia ja vammaan liittyviä ja tulehduksellisia sairauksia.