NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO (11) **169773** (13) B

(51) Int Cl[5] C 07 D 327/02, 417/06

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 844993
(22) Inng. dag 12.12.84
(24) Løpedag 12.12.84
(41) Alm. tilgj. 17.06.85
(44) Utlegningsdato 27.04.92

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer
(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 14.12.83, WO, PCT/JP83/00436
04.04.84, WO, PCT/JP84/00168
01.11.84, WO, PCT/JP84/00526

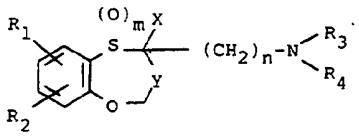
(71) Patentsøker Takeda Chemical Industries Ltd, 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, JP
(72) Oppfinner Hirosada Sugihara, Mishima-gun, Osaka, JP
Minoru Hirata, Ikeda-shi, Osaka, JP
(74) Fullmektig Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1,5-benzoksatiepinderivater**

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 3647479.

(57) Sammendrag

Nye 1,5-benzoksatiepinderivater med følgende formel:



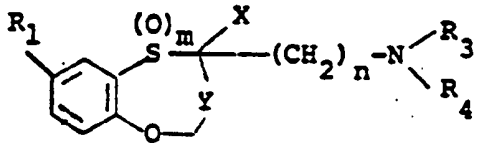
(I)

[hvor R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, hydroksy, laverealkyl eller laverealkoksy; R_3 og R_4 er uavhengig av hverandre hydrogen, eventuelt substituert laverealkyl eller eventuelt substituert cykloalkyl eller eventuelt substituert aralkyl, eller gruppene kan tilsammen danne en eventuelt substituert ring sammen med det tilstøtende nitrogenatom; X er hydrogen, eventuelt substituert laverealkyl, eventuelt substituert aryl eller en karbonylgruppe som kan være foresteret eller amidert; Y er $\geq C=O$ eller $\geq CH-OR_5$ (hvor R_5 er hydrogen, acyl eller eventuelt substituert karbamoyl); m er et tall fra 0 til 2; n er et tall fra 1 til 6], og salter av slike derivater. Nevnte forbindelser og salter har serotonin S_2-reseptorblokkerende aktivitet, kalsiumantagonisme, virkninger for å lette eller å lindre cerebrale vasospasmer og for å bedre nyresirkulasjonen foruten diuretisk og antitrombeaktivitet, og er følgelig verdifulle som profylaktiske og terapeutiske midler for ischemisk kardiopati, trombose, hypertensjon og sykdommer som skyldes problemer med blodsirkulasjonen i hjernen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye 1,5-benzoksatiepinderivater som har virkning som farmasøytiske midler.

Etter omfattende forskning for å finne en forbindelse med spesifikk serotonin S_2-reseptorblokkerende aktivitet, har foreliggende søker nå funnet en fremgangsmåte for å fremstille nye 1,5-benzoksatiepinderivater som ikke bare har utmerket serotonin S_2-reseptorblokkerende aktivitet, men også kalsiumantagonisme, virkninger som letter eller lindrer cerebrale vasospasmer og som bedrer nyresirkulasjonen og som dessuten har diuretisk og antitrombeaktivitet. Derivatene kan således brukes profylaktisk eller terapeutisk for ischemisk kariopati, f. eks. angina pectoris og myokardinalt infarkt, trombose, hypertensjon og lidelser som skyles problemer i hjernens blodsirkulasjon, f. eks. cerebrale vasospasmer og kortvarige ischemiske angrep.

De nye 1,5-benzoksatiepinderivatene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse har den generelle formel:



(I)

hvor

R_1 er hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoksy,

R_3 og R_4 er uavhengig (i) hydrogen, (ii) C_{1-4} alkyl, (iii) C_{3-8} cykloalkyl, (iv) fenyl-C_{1-4} alkyl som kan være substituert med 1-3 grupper av C_{1-4} alkoksy, eller (v) R_3 og R_4 danner sammen med nitrogenatomet morfolinyl, piperazinyl eller piperidyl som kan være substituert med (1) C_{1-4} alkyl, (2) fenyl usubstituert eller substituert med 1-3 grupper av

halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoksy, (3) fenyl-C_{1-4} alkyl, (4) difenyl-C_{1-4} alkyl, (5) benzoyl substituert med 1-3 grupper av halogen eller (6) pyridyl,

X er (i) hydrogen, (ii) hydroksymetyl, (iii) C_{1-5} alkanoyloksymetyl, (iv) C_{1-4} alkoksykarbonyl, (v) karbamoyl som kan være substituert med fenyl-C_{1-4} alkyl eller (vi) karboksy,

Y er >C=O eller >CH-OR_5

hvor R_5 er (i) hydrogen, (ii) C_{1-6} alkanoyl eller (iii) karbamoyl substituert med fenyl,

m er 0, og n er et helt tall fra 1 til 6,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I forbindelse med ovennevnte formel I kan halogenatomet representert ved R_1 innbefatte f. eks. fluor, klor, brom eller jod.

C_{1-4} alkylgruppen representert ved R_1 innbefatter f. eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl og tert-butyl, og C_{1-4} alkoksygruppen representert ved R_1 innbefatter f. eks. metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-butoksy og tert-butoksy.

C_{1-4} alkylgruppen representert ved R_3 eller R_4 innbefatter f. eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl og tert-butyl.

C_{3-8} cykloalkylgruppen representert ved R_3 eller R_4 innbefatter f. eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl eller cyklooktyl, og nevnte cykloalkylgrupper kan være substituert med f. eks. lavere-(C_{1-4})alkyl (f. eks. metyl, etyl, propyl, butyl etc.),

lavere(C_{1-5})alkylamino (f. eks. acetamid etc.) og hydroksygrupper.

Det er mest foretrukket at R_3 og R_4 sammen med det tilstøtende nitrogenatomet danner en piperazinylring substituert med en arylgruppe.

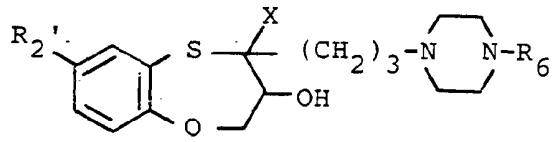
C_{1-6} alkanoylgruppen representer ved R_5 innbefatter grupper slik som acetyl, propionyl, butyryl, valeryl og pivaloyl.

Med hensyn til Y er det foretrukket at denne gruppen er en hydroksymetylengruppe.

Gruppen $-(CH_2)_n-$ i forbindelse med formel I kan f. eks. være metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen og heksametylen, avhengig av verdien på n. Av disse grupper er trimetylengruppen foretrukket.

Salter av forbindelsene med formel I innbefatter farmasøytisk akseptable salter, f. eks salter med uorganiske syrer såsom hydroklorid, hydrobromid, sulfat, nitrat, fosfat, etc., foruten salter med organiske syrer, f. eks. acetat, tartarat, citrat, fumarat, maleat, toluensulfonat, metansulfonat, etc.

Foretrukne forbindelser I er de med følgende formel:

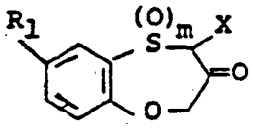


I'

hvor R_6 er fenyl, som kan være substituert med fra 1-3 halogenatomer, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoksy, R_2 er C_{1-4}-alkoksy og X er C_{1-4}-alkoksykarbonyl samt farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

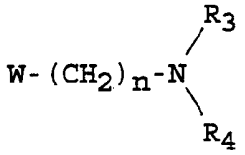
Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved at man

(a) utsetter en forbindelse med formelen:



II

hvor hvert av symbolene har de ovenfor angitte betydninger, og en forbindelse med formelen;



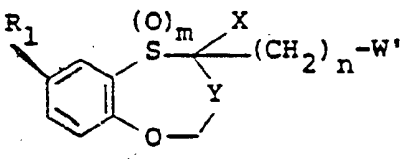
III

hvor W er halogen eller en gruppe representert med formelen:

$$R\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}$$

hvor R er laverealkyl, fenyl eller p-tolyl; og andre symboler har de ovenfor angitte betydninger, for en kondensasjonsreaksjon, en kondensasjonsreaksjon og deretter en reduksjonsreaksjon, eller en kondensasjonsreaksjon og deretter en reduksjonsreaksjon fulgt av en acylerings- eller karbamoyleringsreaksjon, eller

(b) omsetter en forbindelse med formelen:

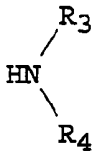


IV

hvor W' er halogen eller en gruppe representert ved formelen:

$$R'\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}$$

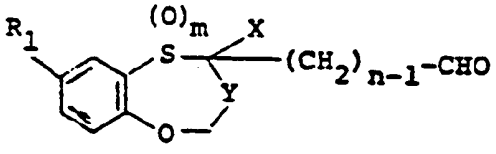
hvor R' er laverealkyl, fenyl eller p-tolyl, og andre symboler, har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formelen:



V

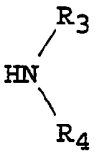
hvor R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, eller

(c) omsetter en forbindelse med formelen:



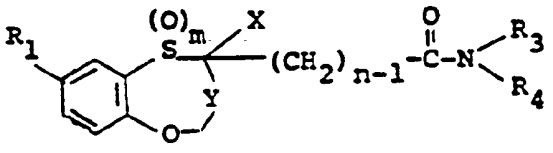
VI

hvor hvert av symbolene har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formelen:



hvor R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, eller

(d) utsetter en forbindelse med formelen:



hvor hvert av symbolene har de ovenfor angitte betydninger, for en reduksjonsreaksjon,

og, om ønsket, omdanner en forbindelse oppnådd i (a)-(d) til et salt derav.

Kondensasjonsreaksjonen i metode (a) utføres normalt i nærvær av en base. Som slike baser kan man f. eks bruke uorganiske baser f. eks kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, natriummetoksyd, natriumhydrid og litium-diisopropylamid, og organiske aminer, såsom trietylamin, pyridin og 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen. I slike tilfeller kan reaksjonen også med fordel utføres ved hjelp av natriumjodid, kaliumjodid, etc., som katalysator. Den ovennevnte reaksjon kan normalt utføres i et organisk oppløsningsmiddel (f. eks aveton, 2-butanon, acetonitril, N,N-dimetylformamid, metylenklorid, benzen, toluen, tetra-hydrofuran, dioksan, etc.) ved temperaturer fra -20°C til +150°C, fortrinnsvis +20°C til +120°C.

Som fremgangsmåter for å redusere forbindelsen med formel I hvor Y er $>C=O$ slik denne fremstilles etter nevnte konden-serende reaksjon, kan man nevne reduserende reaksjoner med en metallhydridforbindelse, såsom litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumcyanoborhydrid, natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid og tri-tert-butoksy-litiumaluminium-hydrid. Videre kan man utføre reaksjonen med metallisk natrium, metallisk magnesium etc., foruten alkoholer; katalytisk reduksjon hvor man bruker et metall som platina, palladium eller rhodium, eller blandinger av disse på et vilkårlig underlag som katalysatorer; reduksjon met et metall som jern og sink, og en syre, f. eks. saltsyre og eddiksyre. Man kan videre anvende en elektrolytisk reduksjon, reduksjon med et reduserende enzym, reduksjon med en borhydrid-forbindelse såsom diboran eller en kompleks forbindelse av en borhydridforbindelse og et amin, såsom borantrimetylamin, etc. Den ovennenvte reaksjonen kan normalt utføres i nærvær av vann eller et organisk oppløsningsmiddel (f. eks metanol, etanol, etyleter, diksan, metylenklorid, dimetylacetamid, etc) og reaksjonstemperaturen varierer etter den reduksjons-

metode som brukes, men ligger vanligvis i området fra -20°C til +100°C.

Acyleringen og karbamoyleringen som utføres etter kondenseringen og reduksjonen kan utføres ved hjelp av vanlige fremgangsmåter for acylering og karbamoylering av alkoholderivater. For å oppnå en slik acylering kan man f. eks. utføre en reaksjon med et reaktivt derivat (f. eks syreanhydrid, syrehalogenid, etc.) av en organisk syre som tilsvarer R_5 i nærvær av et organisk amin, såsom pyridin, trietylamin, og N,N-dimetylanilin, eller en uorganisk base, såsom natriumkarbonat, kaliumkarbonat og natriumhydrogenkarbonat. Den ovennevnte reaksjonen utføres vanligvis i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel (f. eks. metanol, etanol, etyleter, dioksan, metylenklorid, toluen, dimetylformamid, pyridin, etc.) og reaksjonstemperaturer i området fra -20°C til +100°C. Karbamoyleringen kan f.eks utføres ved at man reagerer et alkoholderivat slik dette er fremstilt etter den reduserende reaksjonen, med et isocyanatderivat (f. eks metylsisocyanat, fenylisocyanat, p-klorfenylsiocyanat, etc.) som tilsvarer R_5. Denne reaksjonen utføres vanligvis i et passende oppløsningsmiddel (f. eks. metanol, etanol, acetonitril, dioksan, tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, toluen, N,N-dimetylformamid, etc.) og reaksjonstemperaturer i området fra -20°C til +150°C.

Reaksjonen i metode (b) mellom forbindelsene IV og aminderivatet V kan utføres i et passende oppløsningsmiddel (f. eks. metanol, etanol, dioksan, acetonitril, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, metylenklorid, dimetylsulfoksyd eller en vilkårlig oppløsningsmiddelblanding av nevnte oppløsningsmidler). Reaksjonstemperaturen ligger fortrinnsvis i området fra 0°C til 150°C, og for å øke reaksjonshastigheten kan man som katalysator tilsette en organisk base såsom trietylamin, pyridin og N,N-dimetylanilin, eller en uorganisk base såsom kaliumkarbonat, natriumkarbonat og natriumhydrogenkarbonat.

Etter nevnte reaksjon kan en forbindelse med formel I hvor Y er C=O underkastes en acylerende eller karbamoylerende reaksjon etter den ovennevnte reduserende reaksjon, hvorved man får fremstilt en forbindelse med formel I hvor Y er $>CH\text{-}OR_5$.

Reaksjonen i metode (c) foretas under reduserende betingelser og det ken benytted katalytisk reduksjon med et metall såsom platina, palladium, Raneynikkel og rhodium eller blandinger av disse på et vilkårlig underlag som katalysator; reduksjon med en metallhydridforbindelse, såsom litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumcyanoborhydrid, natriumborhydrid og natriumcyanoborhydrid; reduksjon med metallisk natrium, metallisk magnesium, etc. og alkoholer; reduksjon med et metall som jern og sink samt en syre, f. eks. saltsyre og eddiksyre; elektrolytisk reduksjon; reduksjon med et reduserende enzym etc. Den ovennevnte reaksjonen utføres vanligvis i nærvær av vann eller et organisk oppløsningsmiddel (f. eks. metanol, etanol, etyleter, dioksan, metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, eddiksyre, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, etc.), og reaksjonstemperaturen vil variere med den reduksjonsmetode som brukes, men ligger vanligvis i området fra -20°C til +100°C. Reaksjonen kan utføres ved atmosfærisk trykk, men kan også utføres under overtrykk eller redusert trykk alt etter hvilen fremgangsmåte som benyttes.

Den reduserende reaksjon i metode (d) kan utføres ved hjelp av reduksjon med litiumaluminiumhydrid, natriumdihydro-bis[2-metoksyetoksy]aluminat, natriumacetoksyborhydrid, aluminiumhydrid, diboran og alkylboran. Den ovennenvte reaksjonen utføres normalt i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel (f. eks. etyleter, tetrahydrofuran, dioksan, toluen, benzen, etc.), og reaksjonstemperaturen varierer med hvilken reduksjonsmåte som brukes, men ligger vanligvis i området fra -20°C til +120°C. I de tilfeller hvor man har en forbindelse med formel VII hvor X f. eks er forestret eller amidert

karboksyl, og Y er $\geq C=O$, så kan disse funksjonelle grupper reduseres samtidig med at man utfører ovennevnte reduksjon, eller den forønskede amidgruppen alene kan reduseres ved at man beskytter karbonylgruppen eller ved at man selektivt bruker et reduksjonsmiddel som bare reduserer den ene gruppen.

Den fremstilte forbindelsen med formel I kan isoleres fra reaksjonsblandingen på vanlig kjent måte, f. eks. ved ekstraksjon, konsentrasjon, nøytralisering, filtrering, omkrystallisering, kolonnekromatografi og tynnsjikttkromatografi.

I de tilfeller hvor man har en forbindelse med formel I hvor Y er $\geq CH\text{-}OR_5$, så vil denne forbindelsen eksistere i minst to stereoisomere former. Disse individuelle isomerer og blandinger av dem inngår selvsagt i foreliggende oppfinnelse, og hvis det er ønskelig, kan slike isomerer også fremstilles individuelt. F. eks. kan man fremstille en enkelt optisk isomer av forbindelsen med formel I ved at man i ovennevnte reaksjon bruker en enkelt isomer av hver av utgangsforbindelsene med formlene IV og VI. Når produktet er en blanding av mer enn to isomerer, sp kan disse skilles ved hjelp av vanlig kjent separasjonsteknikk, f. eks. ved å danne salter med optisk aktive syrer (f. eks. kamfersulfonsyre, vinsyre, dibenzoylvinsyre, maleinsyre, etc.), ved hjelp av en rekke forskjellige typer kromatografisk teknikk og fraksjonert omkrystallisering.

Forbindelser med formel I har spesifikk serotonin S_2-reseptorblokkerende aktivitet, kalsiumantagonisme, virkninger for å lindre og lette cerebrale casospasmer og å bedre nyrenes sirkulasjon, foruten at de virker som diuretikum og som midler mot trombose i dyr, da spesielt pattedyr (f. eks. mennesker, svin, hunder, katter, kaniner, marsvin, rotter, etc.). De kan følgelig brukes som medisiner for å hindre og behandle ischemisk kardiopati, såsom angina pectoris og

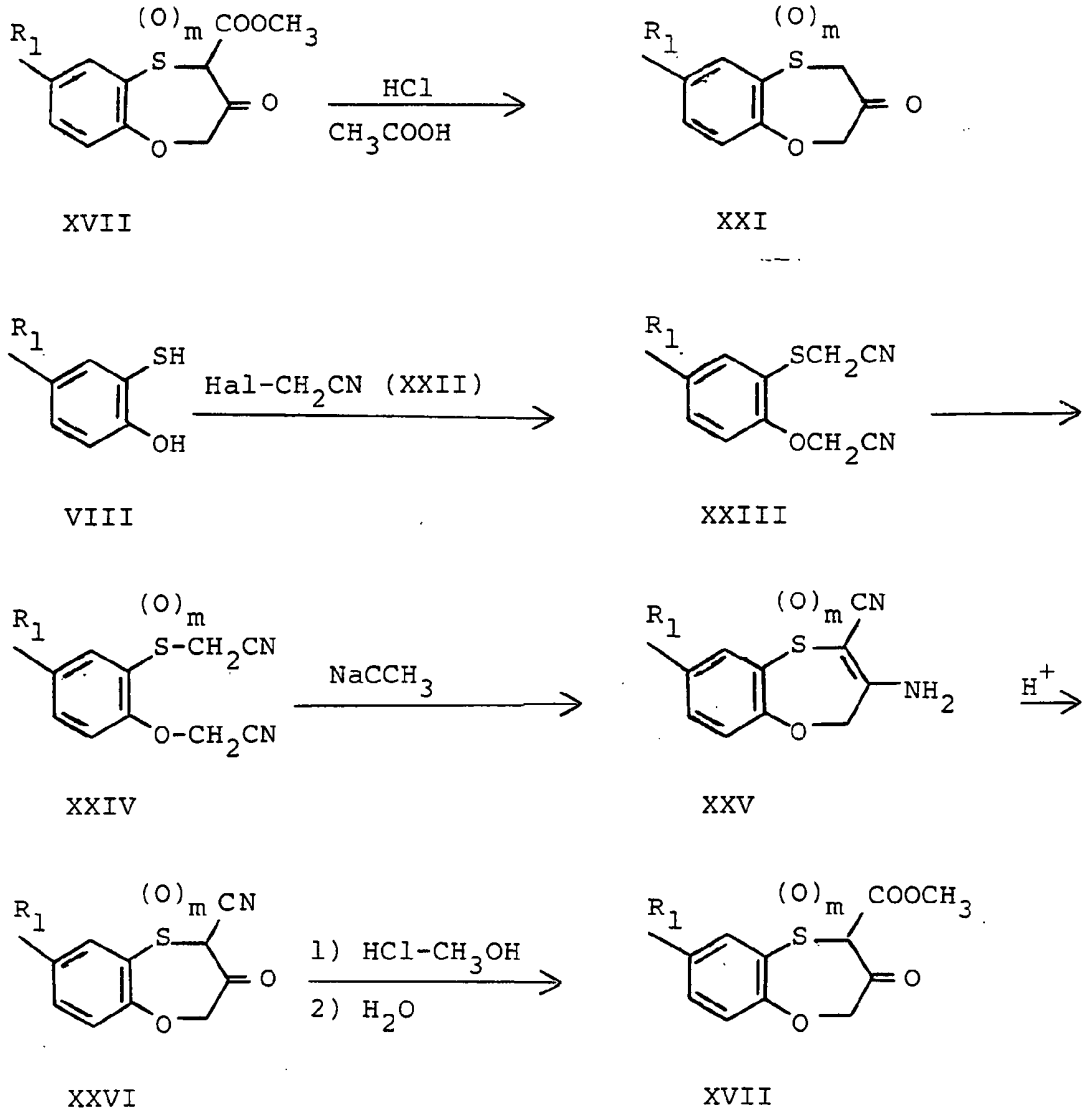
myokardialt infarkt, trombose, hypertensjon, og lidelser som skyldes problemer med blodsirkulasjonen i hjernen, f.eks. cerebrale vasospasmer og kortvarige ischemiske angrep. Forbindelser med formel I har lav toksisitet, og blir godt absorbert selv ved oral tilførsel og de er meget stabile, og de derfor brukes som medisiner kan de trygt tilføres oralt eller parenteralt, enten som sådan eller i blanding med egnede farmasøytisk akseptable fortynningsmidler i forskjellige farmasøytiske preparatformer, f. eks. som pulvere, granulater, tabletter, kapsler og injiserbare oppløsninger. Skjønt dosenivået vil variere avhengig av den eller de tilstander som skal behandles, så vel som hvilken tilførselsvei som velges, så vil man ved behandling av voksne pasienter f. eks. for ischemisk kardiopati eller hypertensjon, tilføre forbindelsene oralt i en enkelt dose fra 0,1-10 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis 0,3-3 mg/kg kroppsvekt, eller intravenøst i en enkelt dose fra 0,003-0,1 mg/kg, fortrinnsvis fra 0,01-0,1 mg/kg, fra en til tre ganger daglig alt avhengig av tilstanden.

Hvis forbindelsene brukes i voksne pasienter for å behandle lidelser som skyldes blodsirkulasjonsproblemer i hjernen, så kan forbindelsen fortrinnsvis tilføres oralt i en enkelt dose fra 0,1-50 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis fra 0,3-30 mg/kg kroppsvekt, eller intravenøst i en enkelt dose fra 0,003-10 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis 0,01-1 mg/kg kroppsvekt, fra en til tre ganger daglig alt avhengig av den tilstand som behandles.

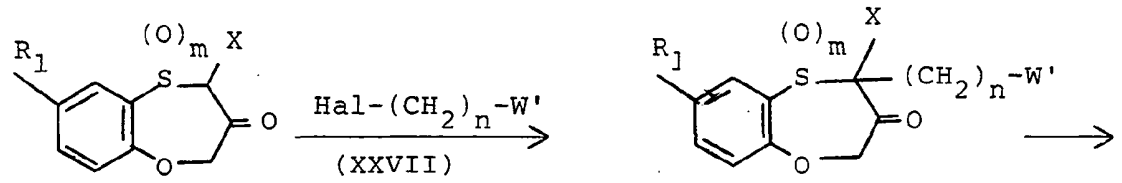
Utgangsforbindelsene II, IV, VI og VII kan f. eks. fremstilles ved hjelp av de fremgangsmåter som er illustrert i de følgende reaksjonsskjemaer.

(i) Forbindelse II

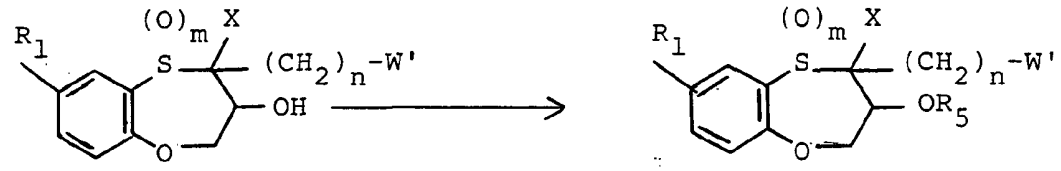
I det tilfellet X er hydrogen



(ii) Forbindelse IV

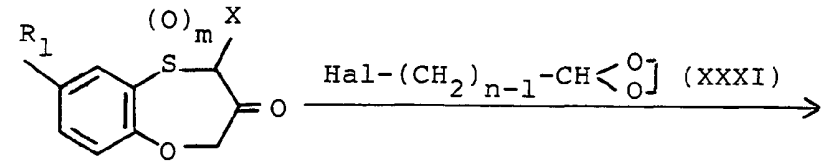


XIV XXVII

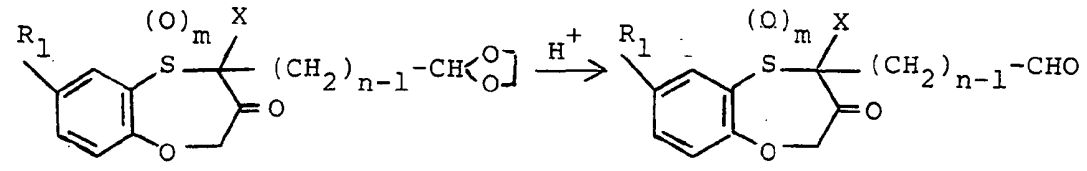


XXIX XXX

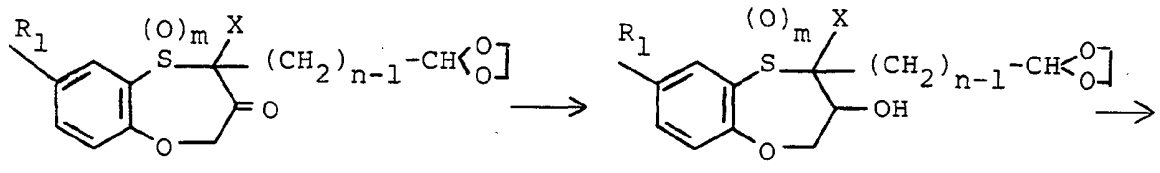
(iii) Forbindelse VI



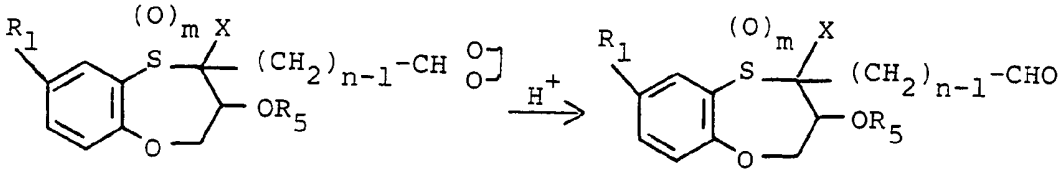
XIV



XXXII XXXIII

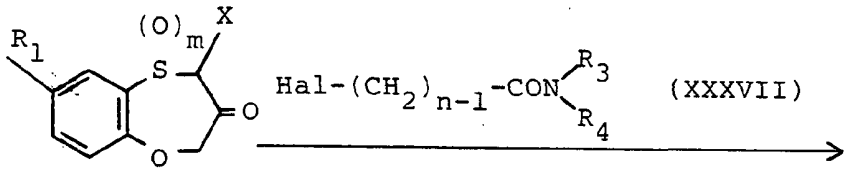


XXXII XXXIV

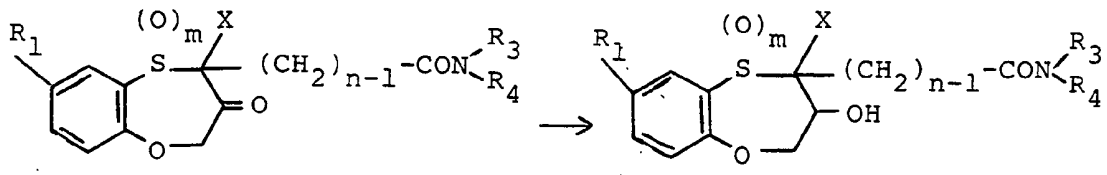


XXXV XXXVI

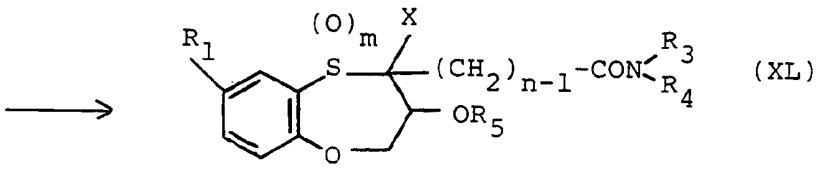
(iv) Forbindelse VII



XIV



XXXVIII XXXIX



(XL)

I de ovennevnte reaksjonsskjemaer er Hal halogen (f. eks. brom, klor, etc.), mens andre symboler er som definert tidligere.

Ringlukningsreaksjonen som gir forbindelse XIV fra forbindelse XIII utføres vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel (f. eks N,N-dimetylformamid, acetonitril, metanol, dimetylsulfoksyd, etc.), og kan fortrinnsvis utføres i nærvær av en base (f. eks. natriummetoksyd, natriumetoksyd, kalium-tert-butoksyd, natriumhydrid, etc.). Reaksjonstemperaturen ligger vanligvis i området fra -20°C til +100°C. I de tilfeller hvor man får fremstilt forbindelsen XIV i form av et alkalimetallsalt i ovennevnte reaksjon, så kan en slik forbindelse nøytraliseres, f. eks. med eddiksyre, saltsyre, svovelsyre, etc., hvoretter forbindelsen med formel XIV kan isoleres på vanlig kjent måte.

Reaksjonen mellom forbindelsene XVII og XVIII kan utføres i et passende organisk oppløsningsmiddel (f. eks. aceton, 2-butanon, acetonitril, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, benzen, toluen, tetrahydrofuran, etc.) sammen med en base (f. eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogen-karbonat, natriumhydrid, natriummetoksyd, trietylamin, pyridin, etc.). I slike tilfeller kan reaksjonen gå glattere ved å tilsette en jodforbindelse, f. eks. kaliumjodid eller natriumjodid som en katalysator. Reaksjonen utføres normalt ved temperaturer fra -20°C til +150°C.

I tilfellet at man har en forbindelse med formel II hvor X er hydrogen, så kan forbindelse XXI fremstilles ved at forbindelsene XVII underkastes samme reaksjon som man brukte når man gikk fra forbindelse XIX til forbindelse XX.

Videre kan forbindelse XVII fremstilles ved at forbindelse

VIII som utgangsforbindelse reageres med forbindelse XXII, hvoretter man oksyderer svovelatomet, noe som gir forbindelse XXIV, hvoretter denne hvis det er ønskelig, underkastes samme ringlukningsreaksjon som ovennevnte reaksjon, hvoretter den resulterende forbindelse med formel XXV underkastes en vanlig hydrolysereaksjon.

Reaksjonen mellom forbindelsene XIV og XXVII kan utføres på samme måte som reaksjonen mellom forbindelse XVII og forbindelse XVIII. Forbindelse XXIX kan fremstilles ved at forbindelse XXVIII reduseres. En slik reduksjon kan utføres ved hjelp av en metallhydridforbindelse, f.eks. litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumcyanoborhydrid, natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid eller tri-tert-butoksylitiumaluminiumhydrid. Reduksjonen kan videre utføres ved hjelp av metallisk natrium, metallisk magnesium, etc. og alkoholer; katalytisk reduksjon ved hjelp av metaller som platina, palladium og rhodium eller blandinger av disse sammen med et passende underlag som katalysator; reduksjon med et metall såsom jern og sink og en syre, f.eks. saltsyre eller eddiksyre; elektrolytisk reduksjon; reduksjon med et reduserende enzym; reduksjon med en borhydridforbindelse såsom diboran, eller en kompleks forbindelse av borhydridforbindelser og et amin, såsom boran-trimetylamin og så videre. Denne reaksjonen utføres vanligvis i nærvær av vann eller et organisk oppløsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, etyleter, dioksan, metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, eddiksyre, dimetylformamid, dimetylacetamid, etc.), og reaksjonstemperaturen varierer etter hvilken reduksjonsmetode som brukes, men ligger vanligvis i området fra -20°C til +100°C.

Reaksjonen som fører fra forbindelse XXIX til forbindelse XXX kan utføres ved at man bruker reaksjonsbetingelser som gir en acylering eller karbamoylering av alkoholderivater. Selve acyleringen kan f.eks. utføres ved at man reagerer et reaktivt derivat (f.eks. syreanhydrid, syrehalogenid, etc.) av en organisk syre som tilsvarer R_5, med forbindelsen

XXIX i nærvær av en organisk base (f.eks. pyridin, trietylamin, N,N-dimetylanilin, etc.).

Denne reaksjonen utføres normalt i et organisk oppløsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, etyleter, dioksan, metylenklorid, toluen, dimetylformamid, pyridin, etc.), og reaksjonstemperaturen ligger vanligvis i området fra -20°C til +100°C. Karbamoylreaksjonen kan utføres ved at man reagerer et alkoholderivat XXIX som fremstilt i ovennevnte reduksjonsreaksjon, med et isocyanatderivat (f.eks. metylisocyanat, etylisocyanat, fenylisocyanat, p-klorfenylisocyanat, etc.). Denne reaksjonen utføres normalt i et passende organisk oppløsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, acetonitril, dioksan, tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, toluen, N,N-dimetylformamid, etc.), og reaksjonstemperaturen ligger vanligvis i området fra -20°C til +150°C.

Reaksjonen mellom XIV og XXXI kan utføres på samme måte som reaksjonen mellom XVII og XVIII. Forbindelse XXXIII kan fremstilles ved at man hydrolyserer forbindelse XXXII med en fortynnet mineralsyre (f.eks. saltsyre, svovelsyre, etc.). Forbindelsen XXXIV kan fremstilles ved at forbindelse XXXII reduseres på samme måte som man reduserte forbindelse XXVIII til XXIX, og reaksjonen som fører fra forbindelse XXXIV til forbindelse XXXV kan utføres på samme måte som reaksjonen fra XXIX til XXX. Forbindelse XXXVI kan fremstilles ved at forbindelse XXXV underkastes samme reaksjon som førte fra XXXII til XXXIII.

Reaksjonen mellom forbindelsene XIV og XXXVII kan utføres på samme måte som reaksjonen mellom forbindelse XVII og forbindelse XVIII. Reaksjonen som fører fra forbindelse XXXVIII til forbindelse XXXIX kan utføres på samme måte som reaksjonen som førte fra forbindelse XXXVIII til forbindelse XXXIX, mens reaksjonen fra XXXIX til XL kan utføres på samme måte som reaksjonen fra XXIX til XXX.

I de ovennevnte fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I og mellomprodukter for fremstilling av slike forbindelser, så kan forbindelsene som brukes i reaksjonene være i form av salter, f.eks. uorganiske syresalter som hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater og fosfater, etc. eller organiske syresalter som f.eks. acetat, tartarat, citrat, fumarat, maleat, toluensulfonat, metansulfonat, etc., eller metallsalter som natriumsalt, kaliumsalt, kalsiumsalt, aluminiumsalt, etc., eller salter med baser som trietylaminsalt, guanidinsalt, ammoniumsalt, hydrazinsalt, kininsalt, cinkoninsalt, etc., så lenge disse salter ikke påvirker reaksjonene.

De følgende referanseeksempler, eksempler, eksperimenteksempler og fremstillingseksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse mer detaljert.

Referanseeksempel 1

I 350 ml aceton ble det oppløst 44,7 g 2-merkapto-4-metoksyfenol og 88 g metylbromacetat, hvoretter 88 g vannfritt kaliumkarbonat ble tilsatt oppløsningen, som så ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og så kokt under tilbakeløp i 5 timer. Etter avkjøling ble de uorganiske stoffer frafiltrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble omkrystallisert fra etylacetat og heksan, noe som ga 65 g fargeløse krystaller av metyl-4-metoksy-2-metoksykarbonylmetyltiofenoksyacetat, smeltepunkt 78°C.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{16}O_6S$

Beregnet:	C 51,99, H 5,37
Funnet:	C 52,18, H 5,37

Referanseeksempel 2

I 300 ml N,N-dimetylformamid ble det oppløst 94,4 g metyl-4-metoksy-2-metoksykarbonylmetyltiofenoksyacetat og 67 g 28% natriummetoksyd ble så tilsatt dråpevis under isavkjøling og omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt i en time,

hvoretter den ble helt over i iskaldt vann inneholdende fortynnet saltsyre, bunnfallet ble frafiltrert, vasket med vann, tørket og omkrystallisert fra etylacetat-heksan, noe som ga 58,7 g fargeløse krystaller av metyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, smeltepunkt 79-81°C.

Elementæranalyse for $C_{12}H_{12}O_5S$

Beregnet:	C 53,72,	H 4,51
Funnet:	C 53,72,	H 4,40

Referanseeksempel 3

I 300 ml aceton ble det oppløst 28 g 2-merkapto-4-metoksyfenol og 25 g klordietylacetamid, hvoretter 25 g vannfritt kaliumkarbonat ble tilsatt oppløsningen som så ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 3 timer. Man tilsatte så 28 g metylbromacetat og 25 g vannfritt kaliumkarbonat, hvoretter blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Etter avkjøling ble de uorganiske stoffer frafiltrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 1:1), noe som ga 45 g av en fargeløs olje av metyl-2-dietylkarbamoylmetyltio-4-metoksyfenoksyacetat.

Elementæranalyse for $C_{16}H_{23}NO_5S$

Beregnet:	C 56,29,	H 6,79,	N 4,10
Funnet:	C 56,23,	H 6,77,	N 4,18

Referanseeksempel 4

I 160 ml N,N-dimetylformamid ble det oppløst 43 g metyl-2-dietylkarbamoylmetyltio-4-metoksyfenoksyacetat, hvoretter man dråpevis tilsatte 30 g 28% natriummetoksyd under isavkjøling og under nitrogen, hvoretter blandingen ble omrørt i 6 timer. Den ble så helt over i iskaldt vann inneholdende 15 ml eddiksyre, og oppløsningen ble så ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlagene ble slått sammen, vasket

med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 1:1), fulgt av en omkrystallisering fra etylacetat, noe som ga fargeløse prismer av 7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-dietylkarboksamid, smeltepunkt 112-113°C.

Elementæranalyse for $C_{15}H_{19}NO_4S$

Beregnet:	C 58,23,	H 6,19,	N 4,53
Funnet:	C 58,17,	H 6,06,	N 4,54

Referanseeksempel 5

I 600 ml aceton ble det oppløst 60 g 2-merkapto-4-metoksyfenol og 67 g kloracetonitril, hvoretter man tilsatte 125 g vannfritt kaliumkarbonat ved romtemperatur under nitrogen og omrøring, hvoretter omrøring ble fortsatt i 3 timer og blandingen ble så kokt under tilbakeløp i 5 timer. Etter avkjøling ble de uorganiske stoffer frafiltrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble omkrystallisert fra etanol, noe som ga fargeløse prismer av 2-cyanometyltio-4-metoksyfenoksyacetonitril. Utbytte 65 g, smeltepunkt 53-54°C.

Elementæranalyse for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$

Beregnet:	C 56,39,	H 4,30,	N 11,96
Funnet:	C 56,57,	H 4,32,	N 11,78

Referanseeksempel 6

I 120 ml N,N-dimetylformamid ble det oppløst 30 g 2-cyanometyltio-4-metoksyfenoksyacetonitril og man tilsatte så dråpevis 30 g 28% natriummetoksy under isavkjøling og under nitrogen og omrøring, hvoretter blandingen ble omrørt i 2 timer. Den ble så helt over i iskaldt vann inneholdende 12 g eddiksyre, bunnfallet ble frafiltrert, vasket med vann og omkrystallisert fra kloroform, noe som ga fargeløse prismer av 3-amino-7-metoksy-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karbo-

nitril. Utbytte 19,5 g, smeltepunkt 203-205°C.

Referanseeksempel 7

I 60 ml etanol suspenderte man 6,0 g 3-amino-7-metoksy-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karbonitril, hvoretter man tilsatte 18 ml konsentrert saltsyre fulgt av omrøring ved 80-90°C i 30 minutter. Etter avkjøling frafiltrerte man ammoniumkloridet og filtratet ble så konsentrert under redusert trykk. Resten ble omkrystallisert fra etylacetat-heksan, noe som ga fargeløse prismer av 7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karbonitril. Utbytte 5,1 g, smeltepunkt 132-133°C.

Elementæranalyse for $C_{11}H_9NO_3S$

Beregnet:	C 56,16,	H 3,86,	N 5,95
Funnet:	C 56,08,	H 3,79,	N 5,85

Referanseeksempel 8

I 200 ml metanol oppløste man 15 g 7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karbonitril, hvoretter oppløsningen ble mettet med tørket hydrogenklorid, hvoretter den ble hensatt ved romtemperatur i 4 døgn. 4 ml vann ble tilsatt, blandingen hensatt over natten og så konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: kloroform) noe som ga 6,0 g metyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som fremstilt i referanseeksempel 2, samtidig som man innvant 6,0 g av utgangsforbindelsen.

Referanseeksempel 9

En blanding av 2,0 metyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, 1,96 g 1-kloracetyl-4-fenylpiperazin, 0,6 g kaliumjodid, 1,24 g vannfritt kaliumkarbonat og 30 ml metyletylketon ble kokt under tilbakeløp i 30 minutter med omrøring. Det uorganiske bunnfallet ble frafiltrert, og filtratet konsentrert under redusert

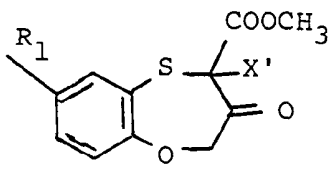
trykk. Resten ble oppløst i etylacetat, og oppløsningen ble vasket med vann og tørket og så konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 2:1 → 1:1), fulgt av omkrystallisering fra etylacetat og heksan, noe som ga 2,1 g fargeløse krystaller av metyl-7-metoksy-3-okso-4-[2-okso-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, smeltepunkt 146-148°C.

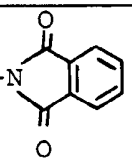
IR-spektrum (KBr) cm^{-1}: 1740, 1640
NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 4,78 ppm (2H, dobbel dublett, C_4-CH_2CO-)
Elementæranalyse for $C_{24}H_{26}N_2O_6S$
Beregnet: C 61,26, H 5,57, N 5,95
Funnet: C 61,40, H 5,60, N 5,90

Referanseeksemplene 10-19

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i referanseeksempel 9, ble forskjellige metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylatderivater kondensert med forskjellige halogenider, noe som ga de forbindelser som er vist i tabell 1.

Tabell 1:



Referanse-eksempel nr.	R_1	X'	Smeltepunkt i °C
10	7-CH_3O	$-CH_2CH_2CH\begin{matrix}O\\O\end{matrix}$	109-110
11	7-CH_3O	$-CH_2CON(C_2H_5)_2$	Oljeaktig stoff
12	7-CH_3O	$-(CH_2)_3-Br$	Oljeaktig stoff
13	7-CH_3O	$-(CH_2)_4-Br$	Oljeaktig stoff
14	7-CH_3O	$-(CH_2)_5-Br$	Oljeaktig stoff
15	7-CH_3O	$-(CH_2)_6-Br$	Oljeaktig stoff
16	7-CH_3O	$-CH_2$ 	Oljeaktig stoff
17	7-CH_3O	$-CH_3$	Oljeaktig stoff
18	7-CH_3O	$-CH_2CO_2CH_3$	Oljeaktig stoff
19	7-CH_3O	$-(CH_2)_4-N$ 	78-81

Referanseeksempel 20

I 15 ml metanol ble det suspendert 1,0 g metyl-4-dietylkarbamoylmetyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 11, og 0,2 g natriumborhydrid ble så porsjonsvis tilsatt under isavkjøling og omrøring. Når det punkt som tilsvarte utgangsforbindelsen forsvant på et tynnsjiktkromatogram, ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, vann ble så tilsatt residuet og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lag ble slått sammen, vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 1:1), og fra det første eluatet fikk man 0,117 g fargeløse nåler av metyl-trans-4-dietylkarbamoylmetyl-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat,

smeltepunkt 120-123°C (omkrystallisert fra etylacetat-n-heksan).

Elementæranalyse for $C_{18}H_{25}NO_6S$

Beregnet:	C 56,38,	H 6,57,	N 3,65
Funnet:	C 56,50,	H 6,73,	N 3,61

Fra det etterfølgende eluat fikk man fremstilt 0,587 g metyl-cis-4-dietylkarbamoylmetyl-3-hydroksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat. Omkrystallisering fra etylacetat og n-heksan gir fargeløse prismer, smeltepunkt 120-122°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{25}NO_6S$

Beregnet:	C 56,38,	H 6,57,	N 3,65
Funnet:	C 56,54,	H 6,71,	N 3,65

Referanseeksempel 21

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i referanseeksempel 20, ble forbindelsen fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 9, redusert med natriumborhydrid, noe som ga to isomerer, nemlig metyl-cis- og trans-3-hydroksy-7-metoksy-4-[2-okso-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

Cis-isomer: Omkrystallisering fra etylacetat gir fargeløse nåler, smeltepunkt 213-215°C.

Massespektrum m/e: 472 (M^+),

Elementæranalyse for $C_{24}H_{28}N_2O_6S$

Beregnet:	C 61,00,	H 5,97,	N 5,93
Funnet:	C 60,87,	H 5,84,	N 5,86

Hydroklorid av trans-isomer: Omkrystallisering fra metanol-eter gir fargeløse nåler, smeltepunkt 170-180°C (dekomponering).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{28}N_2O_6S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 55,64,	H 5,83,	N 5,40
Funnet:	C 55,38,	H 5,73,	N 5,44

Referanseeksempel 22

2,0 g metyl-4-(1,3-dioksan-2-yl)-etyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 10, sammen med 2,0 g litiumklorid, 0,3 ml vann og 20 ml dimetylsulfoksyd ble omrørt ved 100°C i 5 timer. Etter avkjøling ble vann tilsatt, hvoretter blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lag ble slått sammen, vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat = 2:1), noe som ga et fargeløst oljeaktig stoff bestående av 4-(1,3-dioksolan-2-yl)-etyl-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-on.

IR-spektrum (netto) cm^{-1}: 1730

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,6-2,3(4H, multiplett), 3,70 ppm (3H, singlett, OCH_3), 3,7-4,2 (4H, multiplett), 4,60 (2H, dublett), 4,6-5,0 (2H, multiplett).

Massespektrum m/e: 310 (M^+)

Referanseeksempel 23

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i referanseeksempel 1, fremstilte man metyl-2-metoksykarbonylmetyltiofenoksyacetat fra 2-merkaptofenol og metylbromacetat. Omkrystallisering fra heksan-etylacetat gir fargeløse prismer, smeltepunkt 65-66°C.

Elementæranalyse for $C_{12}H_{14}O_5S$

Beregnet:	C 53,32,	H 5,22
Funnet:	C 53,20,	H 5,29

Referanseeksempel 24

Metyl-2-metoksykarbonylmetyltiofenoksyacetat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 23, ble på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 2 reagert til et fargeløst oljeaktig produkt bestående av metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

Elementæranalyse for $C_{11}H_{10}O_4S$

Beregnet:	C 55,45, H 4,23
Funnet:	C 55,33, H 4,41

Referanseeksempel 25

En blanding av 30 g metyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, 50 g 1-brom-3-klorpropan, 46 g vannfritt kaliumkarbonat, 10 g kaliumjodid, 1,0 g tetrabutylammoniumjodid og 30 ml acetonitril ble kokt under tilbakeløp i 4 timer. Etter avkjøling ble uorganiske produkter frafiltrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etylacetat, og oppløsningen ble vasket i vann og tørket. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk, og resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat:metylenklorid = 10:1:10). Omkrystallisering fra etanol gir fargeløse prismer av metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat. Utbytte 17 g, smeltepunkt 64-65°C.

Elementæranalyse for $C_{15}H_{17}ClO_5S$

Beregnet:	C 52,25, H 4,97
Funnet:	C 52,23, H 5,10

Referanseeksempel 26

I 200 ml tetrahydrofuran ble det oppløst 17 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat hvoretter man tilsatte 2,8 g boran·trimetylaminkompleks og 12 g bortrifluorid, hvoretter blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble tilsatt iskaldt vann inneholdende fortynnet saltsyre, fulgt av en ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat = 1:1), noe som ga

13 g av en fargeløs olje av metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

Elementæranalyse for $C_{15}H_{19}ClO_5S$

Beregnet:	C 51,95,	H 5,52
Funnet:	C 52,08,	H 5,48

Massespektrum M/e: 346, 348 (M^+)

Referanseeksempel 27

2-merkapto-4-metylfenol ble behandlet med metylbromacetat på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 1, noe som ga metyl-2-metoksykarbonylmetyltio-4-metylfenoksyacetat som fargeløse prismer (omkrystallisert fra metanol). Smeltepunkt 45-46°C

Elementæranalyse for $C_{13}H_{16}O_5S$

Beregnet:	C 54,92,	H 5,67
Funnet:	C 55,10,	H 5,70

Referanseeksempel 28

4-klor-2-merkaptofenol ble behandlet med metylbromacetat på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 1, noe som ga metyl-4-klor-2-metoksykarbonylmetyltiofenoksyacetat som fargeløse prismer (omkrystallisert fra etylacetat-heksan). Smeltepunkt 76-77°C.

Elementæranalyse for $C_{12}H_{13}ClO_5S$

Beregnet:	C 47,30,	H 4,30
Funnet:	C 47,40,	H 4,29

Referanseeksempel 29

8,9 g metyl-2-metoksykarbonylmetyltio-4-metyl-fenoksyacetat ble behandlet med natriummetoksyd på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 2, noe som ga metyl-7-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat (5,8 g) som en fargeløs olje.

Massespektrum (m/e): 252 (M^+)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 1730-1750 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, s, C_7-CH_3), 3,80 (3H, s, $COOCH_3$), 4,62 (2H, dobbel dublett, C_2-H), 4,80 (1H, s, C_4-H).

Referanseeksempel 30

Metyl-4-klor-2-metoksykarbonylmetyltiofenoksyacetat ble behandlet med natriummetoksyd på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 2, noe som ga metyl-7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som fargeløse nåler, smeltepunkt 92-94°C.

Elementæranalyse for $C_{11}H_9ClO_4S$

Beregnet:	C 48,45,	H 3,33
Funnet:	C 48,45,	H 3,06

Referanseeksempel 31

4,1 g metyl-7-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble behandlet med 1-brom-3-klorpropan som beskrevet i referanseeksempel 25, noe som ga 2,0 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som en fargeløs olje.

Massespektrum (m/e): 328, 330 (M^+)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 1760, 1730 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,20 (3H, s, C_7-CH_3), 3,70 (3H, s, CO_2CH_3), 4,62 (2H, dobbel dublett, C_2-H).

Referanseeksempel 32

2,0 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble redusert ved hjelp av natriumborhydrid på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 20, hvorved man fikk fremstilt metyl-cis- og trans-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

cis-isomer (1,2 g, fargeløs olje)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3520 (OH), 1730(C=O).

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,28 ppm (3H, s, C_7-CH_3),
3,78 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

trans-isomer (0,7 g, fargeløs olje)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3540 (OH), 1720 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,24 ppm (3H, s, C_7-CH_3)
3,55 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

Referanseeksempel 33

Metyl-7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble behandlet med 1-brom-3-klorpropan på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 25, hvorved man fikk fremstilt metyl-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som en fargeløs olje.

IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 1760, 1730 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 3,68 ppm (3H, s, CO_2CH_3)
4,62 ppm (2H, dobbel dublett, C_2-H).

Referanseeksempel 34

Metyl-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble redusert ved hjelp av natriumborhydrid på samme måte som beskrevet i referanseeksempel 20, hvorved man fikk fremstilt metyl-cis- og trans-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

cis-isomer (fargeløs olje)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3520 (OH), 1730 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 3,80 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

trans-isomer (fargeløs olje)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3520 (OH), 1720 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 3,60 ppm (3H, s, CO_2CH_3).

Referanseeksempel 35

En blanding av metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat (5,0 g) fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 25, 30 ml dimetylsulfoksyd, 0,3 ml vann og 1,5 g litiumklorid ble holdt på 100°C i 5 timer med omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel, og en eluering med heksan-etylacetat (2:1) ga 4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-on (2,0 g) som en fargeløs olje.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{15}ClO_3S$

Beregnet:	C 54,45,	H 5,27
Funnet:	C 54,60,	H 5,24

Massespektrum (m/e): 286, 288 (M^+)

Referanseeksempel 36

En oppløsning av 0,8 g 4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-on i 2 ml tetrahydrofuran og 10 ml metanol ble tilsatt 0,1 g natriumborhydrid under isavkjøling. Blanidngen ble omrørt i en time og fordampet i vakuum. Resten ble blandet med etylacetat og vann. Det organiske laget ble utskilt, vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel, og eluering med etylacetat-heksan (1:1), ga 0,68 g 4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol som en fargeløs olje.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{17}ClO_3S$

Beregnet:	C 54,03,	H 5,93
Funnet:	C 54,37,	H 6,13

Referanseeksempel 37

En oppløsning av 3,5 g metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat i 50 ml metanol ble tilsatt en oppløsning av 10 ml 1N NaOH og omrørt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble så fordampet i vakuum. Etter tilsetning av 50 ml vann, ble blandingen vasket med etyleter. Det vandige laget ble surgjort med fortynnet saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Resten ble omkrystallisert fra heksan-AcOEt, noe som ga 2,1 g cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylsyre som fargeløse prismer, smeltepunkt 175-178°C.

Elementæranalyse for $C_{14}H_{17}O_5SCl$

Beregnet:	C 50,53, H 5,15
Funnet:	C 50,69, H 5,07

Referanseeksempel 38

En oppløsning av 1,0 g cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylsyre i 5 ml pyridin ble tilsatt 4 ml eddiksyreanhydrid og hensatt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfri natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Resten ble omkrystallisert fra AcOEt-heksan, noe som ga 0,95 g cis-3-acetoksy-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylsyre som fargeløse prismer, smeltepunkt 163-165°C.

Elementæranalyse for $C_{16}H_{19}O_6SCl$

Beregnet:	C 51,27, H 5,11
Funnet:	C 51,44, H 5,17

Referanseeksempel 39

En blanding av 0,8 g cis-3-acetoksy-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylsyre, 0,27 g benzylamin og 6 ml N,N-dimetylformamid ble tilsatt 0,52 g dietylfosforcyanidat, og deretter 0,45 ml trietylamin under isavkjøling med omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt under isavkjøling i 10 minutter og så ved romtemperatur i 3 timer og så helt over i isvann. Det krystallinske bunnfallet ble frafiltrert, vasket med vann og så med etylacetat og tørket, noe som ga 0,57 g cis-3-acetoksy-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-N-benzylkarboksamid som ble isolert som fargeløse plater, smeltepunkt 224-226°C fra etylacetat.

Massespektrum m/e: 463, 465 (M^+)

Elementæranalyse for $C_{23}H_{26}NO_5SCl$

Beregnet:	C 59,54,	H 5,65,	N 3,02
Funnet:	C 59,81,	H 5,48,	N 2,82

Eksempel 1

En blanding av 10 g metyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, 9,8 g 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propylklorid, 6,2 g vannfritt kaliumkarbonat, 3,0 g kaliumjodid og 150 ml metyletylketon ble kokt under tilbakeløp i 24 timer. Etter avkjøling ble uorganiske utfelte stoffer frafiltrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i etylacetat, og oppløsningen ble vasket med vann og tørket. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan: etylacetat = 3:1), noe som ga metyl-7-metoksy-3-okso-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat. Omkrystallisering fra metanol gir hvite krystaller, smeltepunkt 110-112°C. Utbytte 2,1 g.

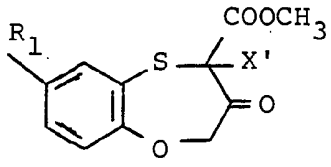
Elementæranalyse for $C_{25}H_{30}N_2O_5S$

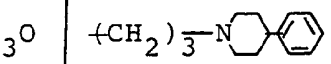
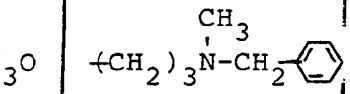
Beregnet:	C 63,81,	H 6,43,	N 5,95
Funnet:	C 63,50,	H 6,37,	N 5,71

Eksemplene 2-3

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, ble de forbindelser som er vist i tabell 2, fremstilt ved at man reagerte metyl-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat med et alkylhalogenid.

Tabell 2:



Eks. nr.	R_1	X'	Elementæranalyse (hydroklorid) (tall i parentesene er beregnede verdier) C	H	N
2	7-CH_3O		Hvitt pulver som 3/4 hydrat 60,20 (60,10)	6,30 (6,50)	2,57 (2,70)
3	7-CH_3O		Hvitt pulver som 1½ hydrat 56,03 (56,25)	6,34 (6,25)	2,84 (2,90)

Eksempel 4

En blanding av 1,7 g metyl-4-(4-brombutyl)-7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 13, 1,37 g N-fenylpiperazin, 0,7 g kaliumjodid, 1,2 g vannfritt kaliumkarbonat og 30 ml acetonitril ble kokt under tilbakeløp i 1½ time. Etter avkjøling ble uorganiske utfelte stoffer frafiltrert, og filtratet ble så konsentrert under redusert trykk. Vann ble tilsatt resten, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble slått sammen, vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat = 2:1), noe som ga 1,0 g fargeløs olje av metyl-

7-metoksy-3-okso-4-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)butyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat. Hydroklorid, hvite krystaller, smeltepunkt 155-165°C (dekomponering).

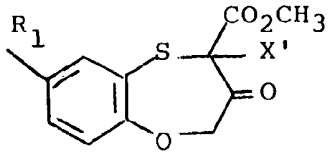
Elementæranalyse for $C_{26}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

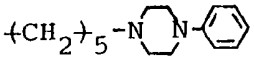
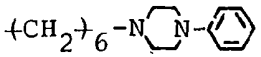
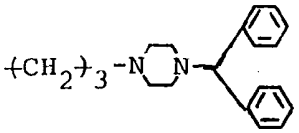
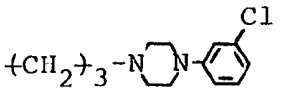
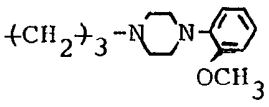
Beregnet:	C 55,12,	H 6,22,	N 4,95
Funnet:	C 55,30,	H 6,19,	N 4,96

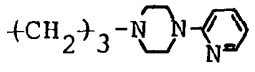
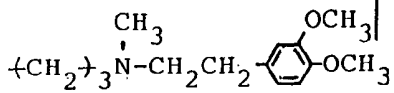
Eksemplene 5-11

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 4, fremstilte man de forbindelser som er vist i tabell 3 ved å erstatte de halogenider hvis fremstilling er beskrevet i referanseeksemplene 12-15, med aminer.

Tabell 3



Eks. nr.	R_1	X'	Hydroklorid Smeltepunkt (°C)	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parenteser er beregnede verdier) C	H	N	Massespektrum m/e
5	7-CH_3O		130-150 (dekomp.)	$2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 56,00 (55,85)	6,41 (6,42)	4,81 (4,83	
6	7-CH_3O		pulver	2HCl 57,26 (57,42)	6,70 (6,54)	4,74 (4,79)	
7	7-CH_3O		olje (fri base)				560 (M^+)
8	7-CH_3O		olje (fri base)				504,506 (M^+)
9	7-CH_3O		olje (fri base)				500 (M^+)

Eks. nr.	R_1'	X'	Hydroklorid Smeltepunkt (°C)	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parenteser er beregnede verdier) C	H	N	Massespektrum m/e
10	7-CH_3O		olje (fri base)				471 (M^+)
11	7-CH_3O		olje (fri base)				503 (M^+)

Eksempel 12

I en oppløsningsmiddelblanding av 40 ml tetrahydrofuran og 200 ml metanol ble det oppløst 38 g metyl-7-metoksy-3-okso-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i eksempel 1, hvoretter man porsjonsvis under isavkjøling og omrøring tilsatte 3,7 g natriumborhydrid. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk, og vann ble tilsatt resten fulgt av en ekstraksjon med etylacetat. De organiske lag ble slått sammen, vasket med vann og tørket, og oppløsningsmidlet ble så fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat-metanol = 20:10:1). Fra det første eluatet fikk man 12 g av en fargeløs olje av metyl-trans-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

IR-spektrum (netto) cm^{-1}: 3520, 1720

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, singlett, OCH_3),
3,60 (3H, singlett, OCH_3).

I form av sitt hydroklorid er forbindelsen et hvitt pulver.

Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 54,15,	H 6,36,	N 5,05
Funnet:	C 54,27,	H 6,20,	N 4,89

Fra det etterfølgende eluatet fikk man fremstilt 18 g av en fargeløs olje av metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

IR-spektrum (netto) cm^{-1}: 3530, 1740

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,60 (3H, singlett, OCH_3),
3,62 (3H, singlett, OCH_3).

Som hydrokloridet har forbindelsen et smeltepunkt på 165-175°C (dekomponering).

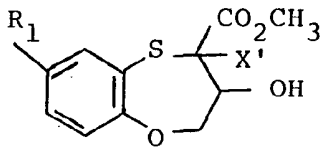
Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 54,15,	H 6,36,	N 5,05
Funnet:	C 54,02,	H 6,33,	N 5,00

Eksemplene 13-22

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 12, ble forbindelsene fremstilt som beskrevet i eksemplene 2-11, reagert med natriumborhydrid, hvorved man fikk fremstilt de forbindelser som er vist i tabell 4.

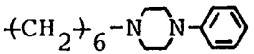
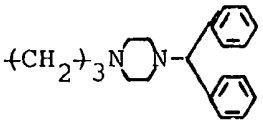
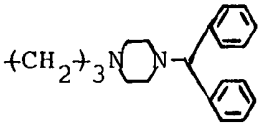
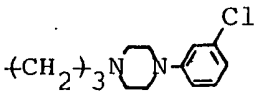
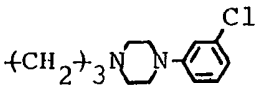
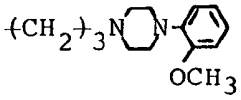
Tabell 4

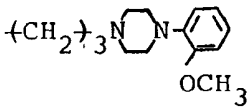
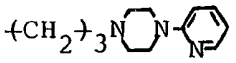
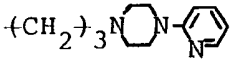
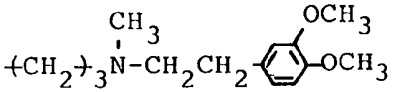


Konfigurasjonen viser forholdet mellom OH (3. stilling) og CO_2CH_3 (4. stilling)

Eks. nr.	R_1	X'	Konfigurasjon	Hydroklorid Smeltepunkt (°C)	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parenteser er beregnede verdier) C	H	N
13	7-OCH_3	$-(CH_2)_3-N$ N-	cis + trans	pulver	$C_{26}H_{33}NO_5S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 60,47 (60,39)	6,89 (6,82)	2,64 (2,71)
14	7-OCH_3	$-(CH_2)_3-N(CH_3)-CH_2-$	cis + trans	pulver	$C_{23}H_{29}NO_5S \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$ 57,44 (57,37)	6,69 (6,59)	2,71 (2,91)
15a	7-OCH_3	$-(CH_2)_4-N$ N-	cis	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ 55,30 (55,36)	6,41 (6,52)	4,94 (4,97)
15b	7-OCH_3	$-(CH_2)_4-N$ N-	trans	karbonat 128-130	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot H_2CO_3$ 58,97 (59,10)	6,75 (6,61)	5,28 (5,11)
16	7-OCH_3	$-(CH_2)_5-N$ N-	cis	pulver	$C_{27}H_{36}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 54,81 (54,49)	6,81 (6,95)	4,73 (4,85)

169773

Eks. nr.	R_1	X'	Konfigurasjon	Hydroklorid Smeltepunkt (°C)	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parenteser er beregnede verdier) C	H	N
17	7-OCH_3		cis + trans	165-175 (fri base 112-114)	$C_{28}H_{38}N_2O_5S$ (fri base)		
					65,23 (65,34)	7,54 (7,44)	5,27 (5,44)
18a	7-OCH_3		cis	(fri base 133-135)	$C_{32}H_{38}N_2O_5S$ (fri base)		
					68,48 (68,30)	6,73 (6,81)	4,97 (4,98)
18b	7-OCH_3		trans	(fri base 173-176)	$C_{32}H_{38}N_2O_5S$ (fri base)		
					68,34 (68,30)	6,81 (6,81)	4,82 (4,98)
19a	7-CH_3O		cis	140-150	$C_{25}H_{31}N_2O_5SCl \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$		
					50,64 (50,59)	6,11 (5,85)	4,61 (4,72)
19b	7-CH_3O		trans	(fri base 112-113)	$C_{25}H_{31}N_2O_5SCl$ (fri base)		
					59,28 (59,22)	6,27 (6,16)	5,34 (5,52)
20a	7-CH_3O		cis	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_6S \cdot 2HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$		
					51,99 (51,83)	6,55 (6,52)	4,39 (4,65)

Eks. nr.	R_1	X'	Konfigurasjon	Hydroklorid Smeltepunkt (°C)	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parenteser er beregnede verdier) C	H	N
20b	7-CH_3O		trans	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_6S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 52,51 (52,61)	6,62 (6,45)	4,83 (4,72)
21a	7-CH_3O		cis	pulver	$C_{24}H_{31}N_3O_5S \cdot 2HCl \cdot 7/4H_2O$ 49,97 (49,86)	6,66 (6,36)	7,06 (7,26)
21b	7-CH_3O		trans	pulver	$C_{24}H_{31}N_3O_5S \cdot 2HCl \cdot ½H_2O$ 51,75 (51,89)	5,97 (6,20)	7,54 (7,56)
22	7-CH_3O		cis + trans	pulver	$C_{26}H_{35}NO_7S \cdot HCl \cdot H_2O$ 56,01 (55,76)	6,82 (6,84)	2,30 (2,50)

169773

Eksempel 23

Det ble først fremstilt en tetrahydrofuranoppløsning av natriummonoacetoksyborhydrid ved å suspendere 0,1 g natriumborhydrid i 15 ml tetrahydrofuran og så dråpevis tilsette 0,19 g eddiksyre under omrøring. Oppløsningen ble så tilsatt 0,5 g metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[2-okso-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 21, hvoretter oppløsningen ble kokt under tilbakeløp i 20 timer. Den ble så konsentrert under redusert trykk, og vann ble tilsatt resten fulgt av en ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved silisiumdioksydgelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: heksan-etylacetat = 1:1), noe som ga 0,2 g av en fargeløs olje av metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som i form av sitt hydrokloridsalt er et pulver.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

Beregnet:	C 53,77,	H 6,11,	N 5,23
Funnet:	C 53,67,	H 6,19,	N 5,35

Eksempel 24

En blanding av 0,24 g litiumaluminiumhydrid og 50 ml etyleter ble tilsatt 0,7 g metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[2-okso-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som beskrevet i referanseeksempel 21, og oppløsningen ble kokt under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling ble den tilsatt 0,25 ml vann, 0,25 ml av en 15% vandig natriumhydroksydoppløsning og 0,75 ml vann i nevnte rekkefølge, hvoretter blandingen ble rørt i 30 minutter. Bunnfallet ble frafiltrert og vasket med etylacetat, hvoretter filtratet og vaskeoppløsningen ble slått sammen og konsentrert under redusert trykk. Resten ble omkrystallisert fra etylacetat, noe som ga 0,5 g fargeløse prismer av cis-4-hydroksymetyl-7-metoksy-4-[2-(4-fenylpipe-

razin-1-yl)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol, smeltepunkt 153-156°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{30}N_2O_4S$

Beregnet:	C 64,16,	H 7,02,	N 6,51
Funnet:	C 64,30,	H 7,10,	N 6,48

Eksempel 25

Metyl-cis-4-dietylkarbamoylmetyl-3-hydroksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 20, ble behandlet som beskrevet i eksempel 24, hvorved man fikk fremstilt en fargeløs olje av cis-4-(2-dietylaminoetyl)-4-hydroksymetyl-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol.

IR-spektrum (netto) cm^{-1}: 3400

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 ppm (6H, triplett, $2CH_3$), 1,75 (2H, m), 2,45 (6H, m), 3,58 (3H, singlett, OCH_3), 3,60 (2H, dobbel dublett, CH_2OH), 3,90 (2H, singlett, $-O-CH_2-\overset{'}{C}-OH$).

Eksempel 26

I 20 ml metanol oppløste man 0,8 g 4-(1,3-dioksaolan-1-yl)etyl-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-on fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 22, hvoretter man under omrøring tilsatte natriumborhydrid. På det tidspunkt da det punkt som tilsvarte utgangsforbindelsen forsvant på tynnsjiktkromatogrammet, tilsatte man en oppløsning av 1N natriumhydroksyd fulgt av en ekstraksjon med etylacetat. De organiske lag ble slått sammen, vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. 5 ml dioksan, 2 ml vann og 40 mg paratoluensulfonsyre ble tilsatt resten, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Vann ble tilsatt, hvoretter oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lag ble slått sammen, og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. 10 ml acetonitril og 400 ml 4-fenylpiperazin ble tilsatt

den fremstilte resten, hvoretter det hele ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. 200 mg natriumcyanoborhydrid og 5 ml metanol ble tilsatt blandingen, som så ble omrørt i 10 timer. 1N natriumhydroksyd ble tilsatt oppløsningen og denne ble så ekstrahert med etylacetat. De organiske lag ble slått sammen, vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat-metanol = 10:10:1), noe som ga 200 mg av en fargeløs olje av 7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol. Denne forbindelsen er et hvitt pulver i form av sitt hydrokloridsalt.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{30}N_2O_3S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 55,63,	H 6,70,	N 5,64
Funnet:	C 55,73,	H 6,61,	N 5,64

Eksempel 27

I 10 ml pyridin oppløste man 0,7 g cis-4-(2-dietylaminoetyl)-4-hydroksymetyl-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol fremstilt som beskrevet i eksempel 25, hvoretter man tilsatte 6 ml eddiksyreanhydrid og lot blandingen stå ved romtemperatur i 3 timer. Oppløsningen ble helt over i iskaldt vann og så ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og vann, hvoretter den ble tørket og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Dette ga 0,66 g av en fargeløs olje av cis-3-acetoksy-4-acetoksymetyl-7-metoksy-4-(2-dietylaminoetyl)-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin. Hydrokloridsaltet etter omkrystallisering fra etanol-etyleter, ble utfelt i form av hvite krystaller, smeltepunkt 177-179°C.

Elementæranalyse for $C_{21}H_{31}NO_6S \cdot HCl \cdot 1/5H_2O$

Beregnet:	C 54,19,	H 7,01,	N 3,06
Funnet:	C 54,27,	H 7,05,	N 3,06

Eksempel 28

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 27, ble den forbindelse hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 12 acetylert, noe som ga metyl-cis-3-acetoksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, som etter omkrystallisering fra etylacetat og n-heksan ble utfelt i form av fargeløse prismer, smeltepunkt 168-170°C. Strukturen på dette produkt kan bestemmes ved en røntgenanalyse av krystallene.

Elementæranalyse for $C_{27}H_{35}N_2O_6S$

Beregnet:	C 63,01,	H 6,66,	N 5,44
Funnet:	C 63,01,	H 6,69,	N 5,40

Eksempel 29

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 24, ble forbindelsen hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 12, redusert med litiumaluminiumhydrid til cis-4-hydroksymetyl-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol. Omkrystallisering fra etylacetat gir fargeløse nåler, smeltepunkt 163-165°C.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{32}N_2O_4S$

Beregnet:	C 64,84,	H 7,25,	N 6,30
Funnet:	C 64,76,	H 7,31,	N 6,39

Eksempel 30

I 5 ml metanol oppløste man 160 mg metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i eksempel 12, hvoretter man tilsatte 3 ml 1N natriumhydroksyd og omrørte blandingen i 1 time ved 60°C. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, og 5 ml vann ble tilsatt resten. Blandingens pH ble justert til mellom 3 og 4 med 1N saltsyre og så avkjølt, hvoretter bunnfallet ble frafiltrert, vasket med aceton og tørket, noe som ga

0,13 g hvite krystaller av cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylsyre, smeltepunkt 250-260°C (dekomponering).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot H_2O$

Beregnet:	C 60,48,	H 6,77,	N 5,88
Funnet:	C 60,27,	H 6,73,	N 5,66

Eksempel 31

I 5 ml N,N-dimetylformamid ble det oppløst 0,3 g metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, hvoretter 0,08 g fenylisocyanat og 0,1 ml trietylamin ble tilsatt og blandingen ble så omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Den ble så helt over i vann, og så ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket og konsentrert under redusert trykk, hvoretter resten ble kromatografert på en kolonne av silisiumdioksyd-gel. De fraksjoner som ble eluert med en blanding av n-heksan:etylacetat = 3:1 til 1:1, ble oppsamlet og konsentrert under redusert trykk, noe som ga 0,4 g av en fargeløs olje av metyl-cis-7-metoksy-3-fenylkarbamoyloksy-4-[3-(4-fenylpierazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat. Tilsetning av en saltsyre-etanol-oppløsning gir 0,3 g av hydrokloridsaltet i form av et pulver.

Elementæranalyse for $C_{32}H_{37}N_3O_6S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 57,05,	H 5,99,	N 6,23
Funnet:	C 56,78,	H 5,96,	N 6,37

Eksempel 32

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, ble metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 24, kondensert med 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propylklorid,

hvoretter metyl-3-okso-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble isolert som hydrokloridsaltet. Omkrystallisering fra metanol gir hvite krystaller, smeltepunkt 176-178°C.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{28}N_2O_4S \cdot HCl \ \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 59,67,	H 6,26,	N 5,80
Funnet:	C 59,49,	H 6,33,	N 5,79

Eksempel 33

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 12, ble metyl-3-okso-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylathydroklorid redusert med natriumborhydrid, hvoretter rensing ble utført ved hjelp av silisiumdioksydgelkolonnekromatografi (eluer-ingsmiddel: heksan-etylacetat-metanol = 10:10:1). Man fikk fremstilt trans- og cis-derivatene fra første og andre eluat henholdsvis.

Metyl-cis-3-hydroksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylatdihydro-klorid. Omkrystallisering fra metanol-etylacetat gir fargeløse plater, smeltepunkt 196-198°C.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl$

Beregnet:	C 55,92,	H 6,26,	N 5,43
Funnet:	C 55,73,	H 6,15,	N 5,51

Metyl-trans-3-hydroksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylatdihydro-klorid.

Hvitt pulver (amorft pulver).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

Beregnet:	C 55,28,	H 6,31,	N 5,37
Funnet:	C 55,29,	H 6,49,	N 5,11

Eksempel 34

I 3 ml etanol ble det oppløst 0,12 g cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylsyre fremstilt som beskrevet i eksempel 30, hvoretter man tilsatte 50 mg dietylsulfat og 100 mg natriumhydrogenkarbonat og blandingen ble så kokt under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsoppløsningen ble helt over i vann og så ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann og tørket, hvoretter oppløsningsmidlet ble fordampet under resudert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat = 1:1), noe som ga 50 mg av en fargeløs olje av etyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat, hvis hydrokloridsalt er et hvitt pulver (amorft pulver).

Elementæranalyse for $C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

Beregnet:	C 55,36,	H 6,52,	N 4,97
Funnet:	C 55,30,	H 6,64,	N 4,94

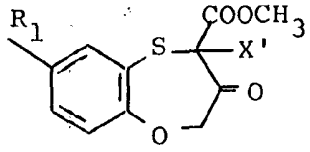
Eksemplene 35-36

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 4, fremstilte man forbindelsene som er vist i tabell 5 fra de forbindelser, hvis fremstilling er beskrevet i referanseeksempel 12.

Eksemplene 37-38

Ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 12, ble forbindelsene fra eksemplene 35 og 36 redusert til de forbindelser som er vist i tabell 6.

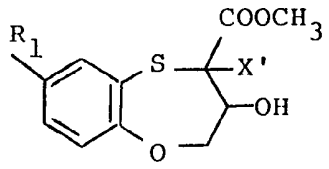
Tabell 5:

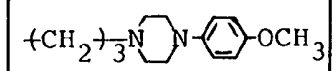
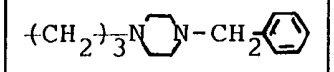
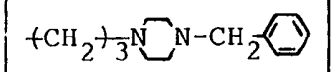


Eks. nr.	R_1	X'	Smeltepunkt °C	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parentes er beregnede verdier) C	H	N	Massespektrum m/e
35	7-CH_3O	$-(CH_2)_3-N$⟨⟩$N-$⟨⟩$-OCH_3$	Fri base 133-135	$C_{26}H_{32}N_2O_6S\cdot\frac{1}{2}H_2O$ 60,95 (61,27)	6,30 (6,53)	5,48 (5,50)	500 (M^+)
36	7-CH_3O	$-(CH_2)_3-N$⟨⟩NCH_2-⟨⟩	Olje				484 (M^+)

169773

Tabell 6:



Eks. nr.	R_1	X'	Konfigurasjon	Hydroklorid Smeltepunkt, °C	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parentes er beregnede verdier) C	H	N
37a	7-CH_2O		cis	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_6S \cdot 2HCl$ 54,56 (54,26)	6,29 (6,30)	5,05 (4,87)
37b	7-CH_3O		trans	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_6S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 53,67 (53,42)	6,34 (6,38)	4,68 (4,79)
38a	7-CH_3O		cis	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 54,07 (54,07)	6,61 (6,63)	4,76 (4,85)
38b	7-CH_3O		trans	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ 54,40 (54,49)	6,41 (6,60)	4,84 (4,89)

Eksempel 39

14 g metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat fremstilt som beskrevet i referanseeksempel 26, sammen med 9,0 g 4-fenylpiperazin, 9,0 g vannfritt kaliumkarbonat, 0,5 g kaliumjodid og 100 ml acetonitril ble kokt under tilbakeløp i 20 timer. Etter avkjøling ble uorganisk utfelte stoffer frafiltrert, hvoretter filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etylacetat, og det organiske laget ble vasket med vann og tørket. Etter fordampning av oppløsningsmidlet under redusert trykk, ble resten renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: heksan:etylacetat:metanol = 10:10:1), og den resulterende oljen ble utkrystallisert som hydrokloridsaltet i form av fargeløse krystaller av metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat-dihydroklorid, som er identisk med den forbindelse hvis fremstilling er beskrevet i eksempel 12. Utbytte 8 g.

Produktet ble omkrystallisert fra 50% etanol, noe som ga fargeløse prismer av metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat·monohydroklorid.

Smeltepunkt 154-155°C (bestemt ved hjelp av et mikrosmeltepunktsapparat (Yanagimoto))
132°C dekomponering) bestemt ved den fremgangsmåte, som er beskrevet i The Pharmacopoeia of Japan).

Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Beregnet:	C 55,09,	H 6,84,	N 5,14
Funnet:	C 55,46,	H 6,77,	N 5,09

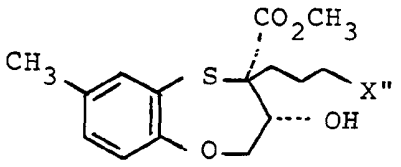
IR ν_{maks}^{KBr} cm^{-1}: 3600-3300, 1735, 1720, 1600, 1480, 1250

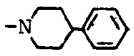
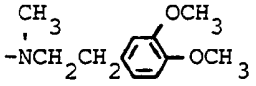
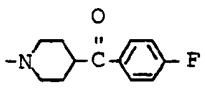
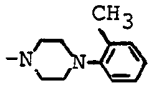
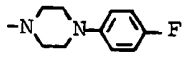
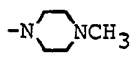
NMR (d_6-DMSO) δ: 1,3-1,8 ppm (2H), 2,7-3,8 ppm (12H), 3,68 ppm (3H, singlett), 3,75 ppm (3H, singlett), 3,8-4,3 ppm (3H), 6,7-7,4 ppm (8H).

Eksempelene 40-48

Ved hjelp av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 39, fremstilte man de forbindelser som er vist i tabell 7 ved en substitusjonsreaksjon av metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat med forskjellige aminer.

Tabell 7:



Eks. nr.	X''	Hydroklorid, Smeltepunkt, °C	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parentesene er beregnede verdier) C	H	N
40		pulver	$C_{26}H_{33}NO_5S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 60,14 (60,39)	6,69 (6,82)	2,67 (2,71)
41		pulver	$C_{26}H_{35}NO_7S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 56,68 (56,67)	6,97 (6,77)	2,51 (2,54)
42		pulver	$C_{27}H_{35}NO_7S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 57,38 (57,59)	5,80 (5,73)	2,40 (2,49)
43		pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl$ 55,95 (55,81)	6,52 (6,48)	4,82 (5,01)
44		140-150	$C_{25}H_{31}N_2O_5SF \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 52.71 (52,44)	5,82 (6,50)	4,79 (3,23)
45		205-210	$C_{19}H_{27}NO_6S \cdot HCl$ 52,57 (52,59)	6,72 (6,50)	3,19 (3,23)
46		(fri base) 142-145	$C_{20}H_{30}N_2O_5S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 57,45 (57,25)	7,40 (7,45)	6,71 (6,68)

Eks. nr.	X''	Hydroklorid, Smeltepunkt, °C	Elementæranalyse for hydroklorid (tall i parentesene er beregnede verdier) C	H	N
47	$-N(C_2H_5)_2$	185-188	$C_{19}H_{29}NO_5S \cdot HCl$ 54,07 (54,34)	7,23 (7,20)	3,34 (3,34)
48	-NH-	pulver	$C_{20}H_{29}NO_5S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 54,51 (54,47)	7,22 (7,09)	3,23 (3,18)

Eksempel 49

1,7 g metyl-7-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble alkylert med 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propylklorid på samme måte som beskrevet i eksempel 1, hvorved man fikk fremstilt 0,9 g 7-metyl-3-okso-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som en fargeløs olje.

Massespektrum (m/e): 454(M^+)

IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 1760, 1730 (C=O)

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,22 ppm (3H, s, C_7-CH_3), 3,72 ppm (3H, s, CO_2CH_3), 4,62 ppm (2H, dobbel dublett, C_2-H).

Hydrokloridet [hvite krystaller, smeltepunkt 140-150°C (dekomponering)].

Elementæranalyse for $C_{25}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet: C 55,96, H 6,20, N 5,22

Funnet: C 56,11, H 6,19, N 5,11

Eksempel 50

Metyl-7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble alkylert med 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propylklorid på samme måte som beskrevet i eksempel 1, hvorved man fikk fremstilt metyl-7-klor-3-okso-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksa-

tiepin-4-karboksylat som ble isolert som hydrokloridet (hvite krystaller), smeltepunkt 197-199°C.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{27}N_2O_4SCl \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

Beregnet:	C 52,18,	H 5,38,	N 5,07
Funnet:	C 52,11,	H 5,11,	N 4,98

Eksempel 51

0,9 g metyl-7-metyl-3-okso-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble redusert med natriumborhydrid på samme måte som beskrevet i eksempel 12, noe som ga metyl-cis- og trans-3-hydroksy-7-metyl-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

cis-isomer (fargeløs olje)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3540 (OH), 1740 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,35 ppm (3H, C_7-CH_3)
3,75 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

Hydrokloridet av cis-isomer (hvitt pulver).
Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_4S \cdot 1,5HCl$

Beregnet:	C 58,73,	H 6,60,	N 5,48
Funnet:	C 58,68,	H 6,96,	N 5,31

trans-isomer (fargeløs olje)
IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3550 (OH), 1730 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,25 ppm (3H, s, C_7-CH_3)
3,52 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

Hydrokloridet av trans-isomer (hvite krystaller), smeltepunkt 145-155°C.

Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_4S.2HCl \cdot 1/4H_2O$

Beregnet:	C 56,23,	H 6,51,	N 5,25
Funnet:	C 56,39,	H 6,53,	N 5,24

Eksempel 52

Metyl-7-klor-3-okso-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble redusert med natriumborhydrid på samme måte som beskrevet i eksempel 12, hvorved man fikk fremstilt metyl-cis- og trans-7-klor-3-hydroksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat. Hydrokloridet av cis-isomer (hvite krystaller, smeltepunkt 205-207°C).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{29}N_2O_4SCl \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 51,57,	H 5,77,	N 5,01
Funnet:	C 51,77,	H 5,79,	N 4,97

Hydrokloridet av trans-isomer (hvite krystaller, smeltepunkt 150-160°C (dekomponering)).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{29}N_2O_4SCl \cdot 2HCl$

Beregnet:	C 52,42,	H 5,68,	N 5,09
Funnet:	C 52,24,	H 5,76,	N 4,97

Eksempel 53

0,3 g metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble behandlet med 4-fenylpiperidin på samme måte som beskrevet i eksempel 39, hvorved man fikk fremstilt 0,3 metyl-cis-3-hydroksy-7-metyl-4-[3-(4-fenylpiperidin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som en fargeløs olje.

IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3530 (OH), 1740 (C=O)
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,22 ppm (3H, s, C_7-CH_3)
3,72 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

Hydrokloridet (hvitt pulver).

Elementæranalyse for $C_{26}H_{33}NO_4S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 62,32,	H 7,04,	N 2,80
Funnet:	C 62,41,	H 7,06,	N 2,70

Eksempel 54

Metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-7-metyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble behandlet med N-metyl-3,4-dimetoksyfenetylamin på samme måte som beskrevet i eksempel 39, hvorved man fikk fremstilt metyl-cis-3-hydroksy-7-metyl-4-{3-[N-metyl-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-etylamino]propyl}-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som ble isolert som hydrokloridet (amorft pulver).

Elementæranalyse for $C_{26}H_{34}NO_6S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 58,36,	H 6,97,	N 2,62
Funnet:	C 58,21,	H 7,21,	N 2,49

Eksempel 55

En blanding av 500 mg 4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol, 500 mg N-fenylpiperazin, 50 mg kaliumjodid, 400 mg kaliumkarbonat og 10 ml N,N-dimetylformamid ble holdt på 80°C i 8 timer med omrøring. Reaksjonsblandingen ble så helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel og produktene ble eluert med heksan-etylacetat-metanol (10:10:1) hvorved man fikk fremstilt cis-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol som en fargeløs olje, og forbindelsen ble isolert som dihydrokloridet (amorft pulver).

Elementæranalyse for $C_{23}H_{30}N_2O_3S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 55,64,	H 6,70,	N 5,64
Funnet:	C 55,95,	H 6,53,	N 5,47

400 MHz NMR (d_6-DMSO) δ: 3,206 ppm (1H, multiplett, J=8,1, 3,8 og 4,6 Hz, C_4-H), 3,776 ppm (1H, dobbel dublett, J=12,2 og 8,5 Hz, C_2-H), 4,017 ppm (1H, dobbel dublett, J=12,2 og 3,8 Hz, C_2-H), 4,152 ppm (1H, dobbel triplett, J=8,5, 3,8 og 3,8 Hz, C_3-H).

Eksempel 56

En oppløsning av 1,8 g 7-metoksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-dietylkarboksamid i 15 ml etanol ble tilsatt 0,3 g natriumborhydrid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og så helt over i isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel, og produktet ble eluert med etylacetat-heksan (1:1), hvorved man fikk fremstilt 1,48 g 3-hydroksy-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-dietylkarboksamid som en fargeløs olje.

IR ν_{maks}^{netto} cm^{-1}: 3400, 1635.

300 mg av den fremstilte alkoholen ble redusert ved hjelp av natriummonoacetoksyborhydrid på samme måte som beskrevet i eksempel 23, og produktet ble renset ved kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel og eluert med metylenklorid-metanol (10:1). Man fikk fremstilt cis-4-dietylaminometyl-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-3-ol som en fargeløs olje som så ble utkrystallisert som hydrokloridet fra metanol-etylacetat (blekt gule prismer (138 mg), smeltepunkt 160-162°C).

Elementæranalyse for $C_{15}H_{23}NO_3S \cdot HCl$

Beregnet:	C 53,96,	H 7,25,	N 4,20
Funnet:	C 54,11,	H 7,44,	N 4,13

400 MHz NMR (d_6-DMSO) δ: 3,719 ppm (1H, dobbel dublett, J = 12,5 og 8,31 Hz, C_2-H), 3,819 ppm (1H, dobbel triplett, J=7,8, 3,9 og 3,9 Hz, C_4-H), 4,121 ppm (1H, dobbel dublett, J=12,5 og 3,9 Hz, C_2-H), 4,297 ppm (1H, dobbel triplett, J=8,3, 3,9 og 3,9 Hz, C_3-H).

Eksempel 57

0,15 g metyl-cis-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-hydroksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat ble behandlet med N-metyl-2-(3,4-dimetoksyfenyl)etylamin på samme måte som beskrevet i eksempel 39, hvorved man fikk fremstilt 60 mg metyl-cis-7-klor-3-hydroksy-4-{3-[N-metyl-2-(3,4-dimetoksyfenyl)etylamino]propyl}-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat som en fargeløs olje, og denne ble behandlet med hydrogenklorid slik at man fikk fremstilt hydrokloridet som et amorft pulver.

Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}ClNO_6S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 54,05,	H 6,17,	N 2,52
Funnet:	C 54,05,	H 6,04,	N 2,57

Eksempel 58

Optisk oppløsning av (±)-metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat.

1,3 g (±)-metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenyl-piperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat og 1,0 g S-(+)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl-hydrogenfosfat ble oppløst i 50 ml metanol. Oppløsningen ble fordampet i vakuum. Resten ble oppløst i aceton-metanol og hensatt i et kjøleskap. Det krystallinske bunnfallet ble frafiltrert og omkrystallisert tre ganger fra aceton og metanol, noe som ga hvite krystaller ($[\alpha]_D^{25}$ + 175,5 c=1,01, metanol).

En suspensjon av de fremstilte krystaller i metylenklorid ble behandlet med 1N natriumhydroksydoppløsning. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet i vakuum, noe som ga den frie basen som en fargeløs olje. Denne ble oppløst i etanol og behandlet med hydrogenklorid og så fordampet i vakuum. Resten ble behandlet med metanol-etyleter, noe som ga

(-)-metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat-dihydroklorid som et fargeløst pulver.

$[\alpha]_D$ -102,0° (c=0,54 i metanol)

Elementæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 54,15,	H 6,36,	N 5,05
Funnet:	C 53,98,	H 6,18,	N 4,83

Eksempel 59

På samme måte som beskrevet i eksempel 58 ble saltet av (±)-metylcis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat og R-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl-hydrogenfosfat omkrystallisert tre ganger fra aceton-metanol, noe som ga hvite krystaller ($[\alpha]_D^{25}$ -172° (c=1,03, metanol)). Det fremstilte salet ble behandlet med 1N natriumhydroksyd og deretter med hydrogenklorid, noe som ga (+)-metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat-dihydroklorid som et amorft pulver.

$[\alpha]_D$+110,8° (c=0,48 i metanol)

Elmentæranalyse for $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet:	C 54,15,	H 6,36,	N 5,05
Funnet:	C 54,11,	H 5,93,	N 4,80

Eksempel 60

En blanding av 0,3 g cis-3-acetoksy-4-(3-klorpropyl)-7-metoksy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-N-benzyl-karboksamid, 0,13 g N-fenylpiperazin, 0,1 g kaliumjodid, 0,12 g kaliumkarbonat og 4 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt ved 70°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i 20 ml isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfritt

natriumsulfat og fordampet til tørrhet i vakuum. Resten ble triturert med AcOEt-heksan, noe som ga 97 mg av cis-3-acetoksy-7-metoksy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-N-benzylkarboksamid som ble isolert som hvite krystaller, smeltepunkt 178-180°C fra AcOEt.

Massespektrum m/e: 589 (M^+)

Elementæranalyse for $C_{33}H_{39}N_3O_5S \cdot 1/4H_2O$

Beregnet:	C 66,70,	H 6,70,	N 7,07
Funnet:	C 66,75,	H 6,63,	N 6,87

Smeltepunktene i referanseeksemplene og eksemplene viser de verdier man fikk ved måling i et mikrosmeltepunkt-apparat (Yanagimono, Japan) hvis intet annet er angitt.

Eksperimenteksempel 1

Serotonin S_2-reseptorblokkerende aktivitet (in vitro) av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse:

[Eksperimentell metode]

Eksperimentet ble utført ved hjelp av fremgangsmåten til Bevan & Osher (Agents Actions, 2, 257, 1972) med et par modifikasjoner. Et hjerte tatt ut fra et svin umiddelbart etter slakting, ble oppbevart under isavkjøling, og den venstre sirkumflekse hjertearterien ble dissekert ut i løpet av 3 timer. Denne hjertearterien ble skåret opp i ringpreparater med en bredde på ca. 3 mm, og disse ble suspendert i et dobbeltvegget organbad inneholdende 20 ml av Krebs-Henseleit-oppløsning idet man brukte et par opphengningskroker. En av krokene var festet til bunnen av organbadet, mens den andre var forbundet med en spennings-overføringsanordning, og sammentrekningen av ringpreparatet av svinehjertearterien ble isometrisk målt og notert ved hjelp av en polygrafskriver. Organbadet ble holdt på 37°C, og Krebs-Henselei-oppløsningen ble mettet med en blandet

gass av 97% O_2 + 3% CO_2, mens selve oppløsningen var sammensatt av 118,3 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM KH_2PO_4, 2,58 mM $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1,15 mM $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 25 mM $NaHCO_3$ og 11,1 mM glukose.

Etter 1 til 2 timer da blodkarpreparatet viste en stabil hvilespenning, ble hvilespenningen justert til ca. 2 g, og 10^{-6}M serotonin (sluttkonsentrasjon) ble tilsatt organbadet med en times mellomrom for å undersøke preparatets reaksjon til denne tilsetningen. Etter at blodkarets reaksjon etter 2 til 3 tilsetninger av serotonin var blitt stabilt, tilsatte man en konsentrasjon av prøveforbindelsen til organbadet 10 minutter før den etterfølgende tilsetning av serotonin. Den serotonergiske blokkerende effekten av prøveforbindelsen ble beregnet ut fra den sammentrekning som skyldes serotoninet før og etter tilsetning av prøveforbindelsen.

[Eksperimentresultater]

Resultatene av eksperimentet med hensyn til forbindelser med formel I er vist i tabell 8.

Tabell 8:

Serotonin S_2-reseptorblokkerende effekt i svinehjerte-arteriepreparat.

Eksempel nr.	Konsentrasjon (M)	Antall tilfeller	Hemming av serotoninfrembragt sammentrekning, %
1	10^{-5}	3	85,7 ± 9,7
	10^{-6}	3	67,2 ± 8,0
12-(cis-isomer.hydroklorid)	10^{-6}	3	100
	10^{-7}	4	76,0 ± 5,3
28	10^{-5}	3	93,3 ± 6,9
	10^{-6}	3	73,5 ± 10,2
34	10^{-5}	2	100
	10^{-6}	3	83,3 ± 1,0

Eksperimenteksempel 2

På samme måte som beskrevet i eksperimenteksempel 1 målte man den serotonergiske blokkerende effekten av prøveforbindelsen. Resultatene er vist i tabell 9.

Tabell 9:

Eksempel nr.	Konsentrasjon (M)	Antall tilfeller	Hemming av serotoninindusert sammentrekning, %
39 (monohydroklorid)	10^{-7}	3	57 ± 7,1
59	10^{-7}	3	70,7 ± 2,0

Eksperimenteksempel 3

Oral serotonergisk blokkerende aktivitet for forbindelser med formel I.

[Eksperimentell metode]

Eksperimentet ble utført ved å bruke hannlige beaglehunder med en kroppsvekt fra 10-14 kg. Polyetylenrør var på forhånd implantert i låraterien og venen for måling av det systemiske blodtrykket og for intravenøs tilførsel av en prøveforbindelse, henholdsvis. Det kirurgiske inngrep for implanteringen av polyetylenrøret ble utført under sterile betingelser og under bedøvelse med natriumpentobarbital (30 mg/kg tilført intravenøst). De andre endene av polyetylenrørene ble ført til den dorsale delen subkutinøst og gjort tilgjengelig utvendig.

2-3 døgn etter operasjonen ble eksperimentet utført. Polyetylenrøret som var innsatt i arterien ble forbundet med en trykkmåler og man målte det systemiske blodtrykket som ble notert kontinuerlig ved hjelp av en polygrafskriver. Når fra 3-30 µg/kg kroppsvekt serotonin ble tilført intravenøst gjennom polyetylenrøret som var innsatt i lårvenen, så fikk man en kortvarig hypertensiv reaksjon på en doseavhengig måte, og når f.eks. 30 µg/kg serotonin ble gitt gjentatte ganger med ca. 30 minutters mellomrom, så fikk

man en reproduserbar hypertensiv reaksjon. Derfor brukte man 30 µg/kg kroppsvekt av serotonin for å undersøke effekten av en oral tilførsel av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Etterat man hadde bekreftet at en 2-3 gangers intravenøs tilførsel av 30 µg/kg serotonin med 30 minutters mellomrom ga opphav til en stabil hypertensiv reaksjon, tilførte man forbindelsen I ifølge foreliggende oppfinnelse (eksempel 12, cis-isomeren·dihydrokloridet) oralt i doser på 0,1, 0,3 og 1,0 mg/kg kroppsvekt, og man tilførte 30 µg/kg serotonin gjentatte ganger slik at man fikk en hypertensiv reaksjon inntil man nådde et nivå med hensyn til reaksjonen slik den var før eksperimentet ble startet.

[Eksperimentresultater]
Resultatene av eksperimentet er vist i tabell 10. Forbindelsen fra eksempel 12 (cis-isomer·dihydroklorid), når den gis i doser på mer enn 0,1 mg/kg kroppsvekt, viser en doseavhengig og vedvarende hemming mot den hypertensive reaksjon som frembringes av serotonin.

Tabell 10:
Hemming av hypertensiv reaksjon som skyldes serotonin (30 µg/kg, i.v.) i ubedøvede beaglehunder.

Dose mg/kg	Antall tilfeller	Maksimal hemming %	**Tidspunkt når man fikk maksimal hemming,** timer etter tilførsel	Varighet timer
0,1	4	27,8	2	4
0,3	4	40,9	3	6
1,0	3	72,0	3	8

Eksperimenteksempel 4
Kalsium-antagonistisk virkning

[Eksperimentmetode]
Mesenteriet ble utoperert fra en spontant hypertensiv rotte (14 uker gammel, hann), og denne ble mettet igjennom den

mesenteriske arterien med en Krebs-Henseleit-oppløsning under oppvarming til 37°C. Den basale gjennomstrømningshastigheten ble holdt på 4 ml/min. slik at man fikk et metningstrykk på ca. 40 mm Hg. Som en indikasjon på en kalsiumantagonisme brukte man hemmingen med hensyn til økningen av metningstrykket som var frembragt av 10 mg/preparat av KCl som ble injisert inn i den mesenteriske arterie. Prøveforbindelsen ble injisert inn i arterien 30 minutter før injeksjonen av KCl.

[Eksperimentresultater]

Resultatene er vist i tabell 11. I forbindelse med kontrollgruppen fikk man en økning av metningstrykket som skyldes KCl på 73 ± 20 (middelverdien for 8 tilfeller S.E.M) mm Hg, og dette ble angitt som 100% i tabellen. Forbindelsen fra eksempel 12 (cis), når den ble gitt i doser på fra 10^{-7} til 3 x 10^{-6}M, viste en doseavhengig og signifikant hemming av den KCl-induserte økningen av metningstrykket.

Tabell 11:

Kalsium-antagonistisk virkning i isolert, mettet mesenterisk preparat fra rotte.

Gruppe	Dose (M)	Forandring i metningstrykk ved injeksjon av KCl, %,(antall tilfeller)
Kontroll	-	100 (8)
Eksempel 12 (cis)	10^{-7}	84 ± 3* (3)
	10^{-6}	51 ± 14* (5)
	3 x 10^{-6}	30 ± 2* (3)

Eksperimenteksempel 5

Diuretisk virkning

[Eksperimentmetode]

Fire grupper hver bestående av 5 spontane hypertensive rotter

(13 ukers alder, hanner) ble brukt i eksperimentet. Prøveforbindelsen ble suspendert i en isotonisk saltoppløsning med en mindre mengde gummiarabikum og tilført oralt i en mengde på 25 ml/kg kroppsvekt. Isotonisk saltoppløsning inneholden gummiarabikum alene ble gitt kontrollgruppen. Etter tilførselen ble hver røtte plassert i et metabolismebur for oppsamling av urin i 5 timer. Man målte urinvolumet og mengden av Na^+ og K^+ som var utskilt i urinen. Konsentrasjonen av Na^+ og K^+ ble bestemt ved hjelp av et flammespektrofotometer (Hitachi type 205 DT).

[Eksperimentresultater]

Resultatene er vist i tabell 12. Forbindelsen fra eksempel 12 (cis-isomer·dihydroklorid) hadde en tendens til å øke utskillelsen av urin så vel som for Na^+ og K^+, når den ble tilført i en dose på 3 mg/kg kroppsvekt. Når forbindelsen ble gitt oralt i en dose på 10 mg/kg, fikk man en betydelig økning i urinvolumet, og en tendens til økende utskillelse av Na^+ og K^+. 30 mg/kg kroppsvekt ga opphav til en signifikant økning av urinvolumet og i utskillelse av Na^+ og K^+.

Tabell 12:

Diuretisk virkning i spontant hypertensive rotter.

Gruppe	Dose mg/kg oralt	Antall dyr	Volum av urin ml/100 g/5 timer	Na^+ µeq/100 g/5 timer	K^+
Kontroll	-	5	1,02 ± 0,10	128 ± 15	59 ± 8
Eksempel 12 (cis)	3	5	1,41 ± 0,18	160 ± 19	77 ± 5
	10	5	1,74 ± 0,15*	169 ± 20	81 ± 8
	30	5	1,97 ± 0,20**	192 ± 15*	88 ± 9*

Student's t-prøve

*P<0,05, **P<0,01

Eksperimenteksempel 6

In vivo-antitrombevirkning i hjertet hos bedøvede hunder.

[Eksperimentmetode]
Voksne bastardhunder ble underkastet torakotomi under bedøvelse med natriumpentobarbital. En indre hjertetrombose ble frembragt ved hjelp av fremgangsmåten til Folts et al. (Circulation, 54, 365 (1976)). Kort forklart ble en arteriekanyle innsatt i den venstre sirkumflekse hjertearterien, og det arterielle blodet ble ført fra den felles karotide arterie gjennom en ytre ekstra krets for å mette arterieområdet. Hjerteblodstrømmen ble målt ved hjelp av en elektromagnetisk blodstrømsmåler som er plassert i den ytre kretsen. En begrensende anordning av plast var plassert omkring den sirkumflekse hjertearterien slik at dennes tverrsnittsareal var redusert til mellom 70 og 80% av det normale. Dannelsen av indre hjertetromber ble bedømt ved en periodisk senkning og økning i den koronære blodstrømmen, fordi man kunne vise at blodplatetromber ble dannet i den innsnevrede delen av røret på grunn av en turbulent blodstrøm, hvoretter disse tromber ble vasket vekk av en økende trykkgradient. Denne gjentatte dannelse og fjerning av trombene resulterte i en periodisk forandring av den koronære blodstrømmen. In vivo-antitrombeaktiviteten for de foreliggende forbindelser ble således bedømt med hensyn til hvilken effekt forbindelsen hadde på frekvensen av forandringer i den koronære blodstrømmen.

Prøveforbindelsen ble tilført intravenøst.

[Eksperimentresultater]
Når den begrensende anordningen ble satt omkring den sirkumflekse koronære arterien, så sank blodgjennomstrømningen fra en opprinnelig mengde på 20-30 ml/min. til et par ml/min., og øket så meget raskt. Økningen og senkningen i blodgjennomstrømningen fant sted periodevis, dvs. med en frekvens fra 5 til 15/30 minutter.

Forbindelsen fra eksempel 12 (cis-isomer·dihydroklorid)

ble tilført intravenøst i doser på 1 µg/kg kroppsvekt eller mer, og svekket da frekvensen av de periodevise forandringer i blodgjennomstrømningen på en doseavhengig måte (tabell 13), noe som indikerer at forbindelsen fra eksempel 12 (cis-isomer.dihydroklorid) hemmer dannelsen av indre hjertetromber som skyldes forstyrrelser i blodgjennomstrømningen in vivo.

Tabell 13:
Effekt på frekvens av periodevise forandringer av den koronære blodgjennomstrømningen.

Dose	Før tilførsel	0-30 min. etter tilførsel	30-60 min. etter tilførsel
1 µg/kg	8,86 ± 1,94	5,71 ± 1,06	3,8 ± 2,62
3	7,25 ± 1,03	4,75 ± 1,80	0***
10	8,0 ± 1,73	0,33 ± 0,33	0***

De angitte verdier betegner frekvensen av de periodevise forandringer i den koronære blodgjennomstrømningen over en 30 minutters periode i middelverdi ± standardavvik.
*: P<0,05, ***: P<0,001

Eksperimenteksempel 7
Virkning for å lette cerebral vasospasmer etter eksperimentelle subarachnoide blødninger.

[Eksperimentmetode]
Man brukte 6 beaglehunder som veide mellom 10 og 14 kg. For cerebrovaskulær angiografi brukte man en polyetylenkanyler som var kronisk innsatt i den høyre hjernearterien under pentobarbital bedøvelse (30 mg/kg, intravenøs tilførsel). Under en pentobarbital bedøvelse utførte man en cerebrovaskulær angiografi to ganger hvert 2. sekund umiddelbart etter injeksjon av 10 ml av et kontrastmedium, jodamidinjeksjon, ved hjelp av en røntgenograf ("MEDIX-50U"). En subarachnoid blødning ble indusert ved å inji-

sere 5 ml friskt autologt blod tatt fra en vene i den nedre del av benet, inn i cisterna magna ved hjelp av en spinalnål under pentobarbital bedøvning 2 døgn etter at man hadde plassert kanylen. Cerebrovaskulær angiografi ble utført 3, 6 og 13 døgn etter den subarachnoide blødningen, og man målte diameteren av den basilære arterien ved hjelp av et røntgenfotografi.

Dyrene ble delt i to grupper som hver besto av 3 hunder, og den ene gruppen ble brukt som kontrollgruppe, mens den andre gruppen ble gitt forbindelsen fra eksempel 39 (monohydrokloridsalt). Forbindelsen ble gitt i en dose på 30 mg/kg oralt på den dag man induserte den subarachnoide blødningen, og 1 mg/kg intravenøst umiddelbart etter blødningen, og deretter 30 mg/kg kroppsvekt oralt hver påfølgende dag inntil den 13. dag etter den subarachnoide blødningen.

[Eksperimentelle resultater]

I tabell 14 er det viste diameteren på den basilære arterien før den subarachnoide blødningen og forandringer i diameteren etter blødningen. I kontrollgruppen avtok den basilære arteriediameteren med fra 40-60% fra 3-6 døgn etter den subarachnoide blødningen henholdsvis, noe som indikerer en opptreden av en cerebral vasospasme. På den annen side fant man at i den gruppe som var behandlet med forbindelsen, så var forandringen av den basilære arteriediameteren meget svak, og graden av forandring var betydelig lavere enn sammenlignet med kontrollgruppen.

Tabell 14:

Gruppe	Arteriediameter før subarachnoidblødning (mm)	Forandring i arteriediameter etter subarachnoidblødning (%) 3 døgn etter	6 døgn etter	13 døgn etter
Kontrollgruppe	1,47 ± 0,02	-38,3 ± 3,7	-59,3 ± 3,8	-12,7 ± 9,9
Behandlet gruppe	1,07 ± 0,07*	-2,7 ± 2,7**	-20,7 ±12,0*	-5 ± 5

*:P<0,05
**:P<0,01 (Student's t-prøve)

Eksperimenteksempel 8
Virkning for å bedre nyresirkulasjonen

[Eksperimentell metode]
Man brukte beaglehunder med et normalt blodtrykk og som veide fra 9-14 kg. Laparotomi ble utført langs midtlinjen i buken under pentobarbital bedøvelse. For å måle gjennomstrømningen i nyrene, ble venstre nyrearterie dissekert fri, og man plasserte en elektromagnetisk strømningsmåler i arterien. Et polyetylenrør ble innsatt og plassert i bukaorta for å måle det systemiske blodtrykket. De andre endene av trådene fra den elektromagnetiske strømningsmåleren og fra polyetylenrøret ble ført under huden og tatt ut på baksiden av nakken.

En uker eller mer etter det kirurgiske inngrepet ble dyrene underkastet eksperimentet uten bedøvelse. Nyrenes blødgjennomstrømning ble målt ved hjelp av nevnte elektromagnetiske strømningsmåler, og det systemiske blodtrykket ved hjelp av en trykkmåler. Pulsen ble målt ved hjelp av et pulstachometer som reagerte på periodevise forandringer av blodtrykket.

Prøveforbindelsen [Eksempel 39 (monohydrokloridsalt)] ble tilført oralt, og man lot det gå 3 døgn eller mer mellom tilførslene når forbindelsen ble tilført flere ganger i samme individ.

[Eksperimentelle resultater]
Når laktose i en dose på 10 mg/kg kroppsvekt i 7 eksperimenter ble tilført oralt som en kontroll, så fant man ingen forandring av det systemiske blodtrykket, pulsen eller gjennomstrømning av blod i nyrene over 7 timers observasjonsperiode. Ved å tilføre fra 3-10 mg/kg kroppsvket av prøveforbindelsen fant man at det systemiske blodtrykket sank noe på en doseavhengig måte, mens pulsen ikke var påvirket. Gjennomstrømningen av blod i nyrene økte imidlertid markert ved disse doser, og den maksimale økning var ca. 23 og 46% henholdsvis, og virkningen varte hele 7 timers observa-

sjonsperioden. Resultatene er vist i tabell 15.

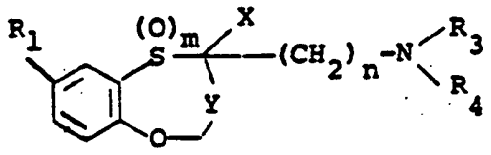
Tabell 15:

Dose mg/kg, oralt	Antall eksperimentelle tilfeller	Maksimal forandring 2-3 timer etter tilførsel (%)		
		Systemisk blodtrykk	Puls	Nyre-blodtrykk
3	3	-6,6 ± 4,0	+2,8 ± 3,7	+23,2 ± 9,4
10	3	-11,3 ± 0,9	+3,8 ± 5,9	+46,1 ± 8,0

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1,5-benzoksatiepinderivater med formelen:



(I)

hvor

R_1 er hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoksy,

R_3 og R_4 er uavhengig (i) hydrogen, (ii) C_{1-4} alkyl, (iii) C_{3-8} cykloalkyl, (iv) fenyl-C_{1-4} alkyl som kan være substituert med 1-3 grupper av C_{1-4} alkoksy, eller (v) R_3 og R_4 danner sammen med nitrogenatomet morfolinyl, piperazinyl eller piperidyl som kan være substituert med (1) C_{1-4} alkyl, (2) fenyl usubstituert eller substituert med 1-3 grupper av halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoksy, (3) fenyl-C_{1-4} alkyl, (4) difenyl-C_{1-4} alkyl, (5) benzoyl substituert med 1-3 grupper av halogen eller (6) pyridyl,

X er (i) hydrogen, (ii) hydroksymetyl, (iii) C_{1-5} alkanoyloksymetyl, (iv) C_{1-4} alkoksykarbonyl, (v) karbamoyl som kan være substituert med fenyl-C_{1-4} alkyl eller (vi) karboksy,

Y er >C=O eller >CH-OR_5

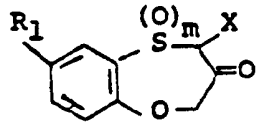
hvor R_5 er (i) hydrogen, (ii) C_{1-6} alkanoyl eller (iii) karbamoyl substituert med fenyl,

m er 0, og n er et helt tall fra 1 til 6,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

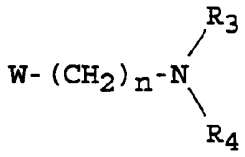
k a r a k t e r i s e r t v e d at man

(a) utsetter en forbindelse med formelen:



(II)

hvor hvert av symbolene har de ovenfor angitte betydninger, og en forbindelse med formelen;



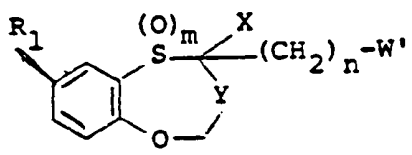
(III)

hvor W er halogen eller en gruppe representert med formelen:

$$R\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}$$

hvor R er laverealkyl, fenyl eller p-tolyl; og andre symboler har de ovenfor angitte betydninger, for en kondensasjonsreaksjon, en kondensasjonsreaksjon og deretter en reduksjonsreaksjon, eller en kondensasjonsreaksjon og deretter en reduksjonsreaksjon fulgt av en acylerings- eller karbamoyleringsreaksjon, eller

(b) omsetter en forbindelse med formelen:

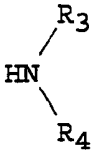


(IV)

hvor W' er halogen eller en gruppe representert ved formelen:

$R'-SO_2-O-$

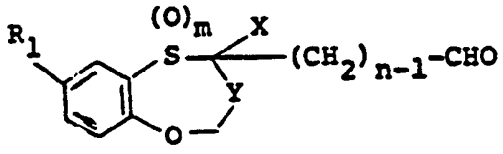
hvor R' er laverealkyl, fenyl eller p-tolyl, og andre symboler, har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formelen:



(V)

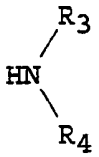
hvor R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, eller

(c) omsetter en forbindelse med formelen:



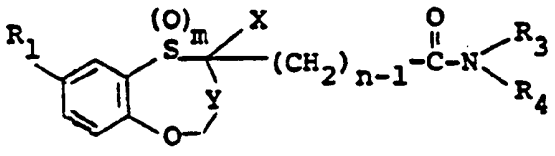
(VI)

hvor hvert av symbolene har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formelen:



hvor R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, eller

(d) utsetter en forbindelse med formelen:



hvor hvert av symbolene har de ovenfor angitte betydninger, for en reduksjonsreaksjon,

og, om ønsket, omdanner en forbindelse oppnådd i (a)-(d) til et salt derav.

2.
Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av metyl-cis-3-hydroksy-7-metoksy-4-{3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propyl}-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoksatiepin-4-karboksylat eller et hydrokloridsalt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.