

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek

(I) és (II) a KIVONAT

A jelen találmány ^{szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületekre} előállítási-
sukra alkalmas eljárásokra, az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítme-
nyekre, valamint a vegyületek gyógyszerkészítmények előállítására történő alkalma-
zására vonatkozik.

(I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében

R¹, R², R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül lineáris vagy elágazó, telített vagy telítetlen alifás C₁-C₁₀-csoport vagy telített vagy telítetlen cikloalifás C₃-C₇-csoport és az említett csoport adott esetben éterhídon keresztül kapcsolódnak, vagy jelentésük hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R⁵ jelentése hidrogénatom, lineáris vagy elágazó, telített vagy telítetlen alifás C₁-C₁₀-csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy $-\text{CH}_2\text{-NR}^7_2$ képletű csoport, amelyben a két **R⁷** jelentése azonos vagy különböző és a későbbiekben megadott vagy a két **R⁷** a kapcsolódó nitrogénatommal együtt gyűrűtagként 3-8-tagú gyűrűt alkot,

R⁷ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, alifás C₁-C₆-csoport vagy telített vagy telítetlen cikloalifás C₃-C₆-csoport,

A jelentése $-(\text{CH}_2)_{n+2}$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH-}$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{COO-}$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH-}$ -, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CO-}$ -, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{O-}$ vagy $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{NR}^{1'}$ - képletű csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2 vagy 3 és p értéke 0 vagy 1, $\text{R}^{1'}$ jelentése a későbbiekben megadott, és az X-hez kapcsolódó rész a csoportok utolsónak mondott része („jobb oldaluk”), X^{17} és X^{18} esetén a kapcsolódás csak az első három hiddal lehetséges.

X jelentése adott esetben helyettesített fehér-~~alkil~~alkil csoport, ahol a ~~alkil~~alkil gyűrű 1-2 nitrogénatomot tartalmazó heteroalkilalkil csoport lehet.

felvető ábra: (i) és (ii) ált. képletiek

PK

Szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek

előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A jelen találmány szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületekre, előállításukra alkalmas eljárásokra, az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint a vegyületek gyógyszerkészítmények előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A fájdalom kezelésének nagy jelentősége van a gyógyászatban. Világszerte nagy szükség van hatékony fájdalomterápiákra. A kronikus és nemkronikus fájdalmas állapotok betegeire és célra orientált kezelése - ezen a beteg számára sikeres és kielégítő fájdalomkezelést kell érteni - iránti, sürgető szükség az alkalmazott analgetika, ill. a nocicepciós alap kutatás tárgyában az utolsó időben megjelent tudományos dolgozatok nagy számában tükröződik.

Erős és igen erős fájdalmak kezelésében a klasszikus opioidok, például a morfin hatékonyak. Nemkívánatos kísérő jelenséggé azonban egyebek között légzés-depressziót, hányást, bágyasztást, székrekedést, valamint megszokást okoznak. Ezen túlmenően a különösen tumoros betegeknél fellépő neuropátiás vagy inzidenciális fájdalmak esetén kevésbé hatásosak.

A jelen találmány feladata új vegyületek felkutatása volt, amelyek gyógyászati készítmények hatóanyagaként, különösen a fájdalom leküzdésére, előnyösen kronikus vagy neuropátiás fájdalmak leküzdésére alkalmas gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók neurodegeneratív megbetegedések, így az Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, gutaütés agyi infarktus, agyi isémia agyi ödéma, a központi idegrendszer ellátási zavarai, különösen hipoxia vagy anoxia, epilepszia, skizofrénia, emelkedett aminosavszint okozta pszichózisok, AIDS-demencia, encefalomyelitisz, Tourette féle szindróma, szülés körüli aszfíxia, tinnitus, migrén, gyulladásos és/vagy allergiás reakciók, depressziók, lelki betegségek, vizeletinkontinencia, viszketés, hasmenés kezelésére, vagy anxiolízisre vagy érzéstelenítésre.

A találmány értelmében ezt a feladatot az (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületekkel és tautomerjeikkel - amelyek adott esetben diasztereomerek, tiszta enantiomerek, racémátok, enantiomerek vagy diasztereomerek nemracém elegyei, adott esetben bázisok, sók vagy szolvátumok alakjában vannak jelen, - oldottuk meg, amelyek kidomborodó fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek.

A találmány tárgyát tehát (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik képezik, amelyek képletében

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül lineáris vagy elágazó, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport vagy telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport és az említett csoport adott esetben éterhídon keresztül kapcsolódnak, vagy jelentésük hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, lineáris vagy elágazó, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{CH}_2\text{-NR}^7_2$ képletű csoport, amelyben a két R^7 jelentése azonos vagy különböző és a későbbiekben megadott vagy a két R^7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt gyűrűtagként 3-8-tagú gyűrűt alkot,

R^7 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, alifás C_1 - C_6 -csoport vagy telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_6 -csoport,

A jelentése $-(\text{CH}_2)_{n+2}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COO-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH-}$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CO-}$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{O-}$ vagy $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{NR}^{1'}$ - képletű csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2 vagy 3 és p értéke 0 vagy 1, $R^{1'}$ jelentése a későbbiekben megadott, és az X-hez kapcsolódó rész a csoportok utolsónak mondott része („jobb oldaluk”), X^{17} és X^{18} esetén a kapcsolódás csak az első három híddal lehetséges,

X jelentése az $X^1 \dots X^{18}$ képletű csoportok egyike (a szabad vegyérték az A képletű hídhoz való kapcsolatot jelképezi), ahol

$R^{1'}$ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

$R^{2'}$ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, és az összes említett csoport adott esetben éter-, tioéter- vagy SO_2 -hídon át kapcsolódik, jelentése továbbá hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, ciano- vagy nitrocsoport vagy $-\text{NR}^{1'}$ képletű csoport, amelyben a két $R^{1'}$ fent megadott jelentése azonos vagy különböző lehet,

$R^{3'}$ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, és az összes említett csoport adott esetben éter- vagy

észterhídon keresztül kapcsolódik, jelentése továbbá hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

$R^{4'}$ jelentése hidrogénatom, aril- vagy heteroarilcsoport, mely aril- vagy heteroarilcsoport egy vagy több $R^{2'}$ szubsztituenssel ellátva, ahol $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom kivételével a fent megadott,

$R^{5'}$ jelentése $-NR^{6'}_2$ képletű csoport, amelyben a két $R^{6'}$ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük az alábbiakban megadott, vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt 3-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy vagy több oxigén- és/vagy további nitrogénatomot tartalmaz gyűrűatomként, és a nitrogénatom $R^{10'}$ szubsztituensst hordozhat, amelynek jelentése az alábbiakban megadott,

$R^{6'}$ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_6 -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

$R^{7'}$ jelentése ciano-, amid- vagy karbonsavcsoport,

$R^{8'}$ jelentése $-NR^{9'}_2$ képletű csoport, amelyben a két $R^{9'}$ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük az alábbiakban megadott, vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt 3-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy vagy több oxigén- és/vagy további nitrogénatomot tartalmaz gyűrűatomként,

$R^{9'}$ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alifás C_1 - C_{10} -csoport,

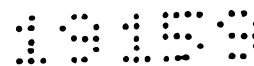
$R^{10'}$ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport és

Z jelentése adott esetben jelen lévő egy vagy több oxigén-, kén- vagy nitrogén-gyűrűatom, míg

q értéke 0, 1, 2 vagy 3,

adott esetben racémátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek, ha R^5 jelentése hidrogénatom, tautomer formában lehetnek jelen. A találmány a lehetséges tautomerekre is vonatkozik.



Előnyösek az olyan szubsztituált (I) és (II) általános képletű benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyekben R^2 és R^3 azonos vagy különböző és egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoportot vagy halogénatomot jelent, míg R^1 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-NR^7_2$ képletű csoport, amelyben R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoportot jelent, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

Különösen előnyösek az olyan szubsztituált (I) és (II) általános képletű benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyekben R^2 és R^3 jelentése metilcsoport vagy klóratom, R^1 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-N(CH_3)_2$ képletű csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

Olyan (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik is előnyösek, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző és egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoportot vagy halogénatomot jelent, míg R^1 és R^4 hidrogénatomot vagy $-CH_2-NR^7_2$ képletű csoport, amelyben R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoportot jelent, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

Különösen előnyösek az olyan (I) és (II) általános képletű benzo[b]azepin-2-on-vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^3 jelentése metilcsoport vagy klóratom,



R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ képletű csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

Előnyösek továbbá az olyan (I) és (II) általános képletű benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében $\underline{A}$ jelentése $-\text{CH}_2\text{-COO}-$ vagy $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ képletű híd, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

Előnyösek az olyan (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik is, amelyek képletében X jelentése (A) képletű csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

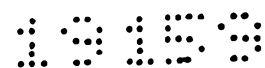
Különösen előnyösek az alábbi szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és adott esetben tautomerjeik:

2'-(8-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-észter,

2'-(8-klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-észter,

2'-(8-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid,

2'-(8-klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy



bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

A találmány további tárgya eljárás az (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek, tautomerjeik és megfelelő sztereoizomerjeik előállítására. Az eljárásra jellemző, hogy

A) egy adott esetben szubsztituált (1) általános képletű 2-amino-benzoészter-alkilészter, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, míg R alkilcsoportot, előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent, egy (2) általános képletű borostyánkősav-dialkilészterrel, amelynek képletében R' jelentése alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport és R^x klóratomot vagy alkoxics csoportot, előnyösen etoxics csoportot jelent, alkalmas reakciókörülmények között, alkalmas oldószerben, előnyösen piridinben reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk, és adott esetben a képződött, adott esetben szubsztituált (3) általános képletű N-(2-karbalkoxifenil)-borostyánkősav-alkilészter-amidot, amelynek képletében R , R' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, tisztítjuk,

B) egy adott esetben szubsztituált (3) általános képletű N-(2-karbalkoxifenil)-borostyánkősav-alkilészter-amidot kálium-terc-butanolát jelenlétében alkalmas oldószerben reagáltatunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett, adott esetben szubsztituált (4) általános képletű 5-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-karbonsav-alkilészter, amelynek képletében R' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, tisztítjuk,

C) egy adott esetben szubsztituált (4) általános képletű 5-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-karbonsav-alkilészter dimetil-szulfoxid/víz-elegyben emelt hőmérsékleten reagáltatunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk, majd adott esetben a keletkezett, adott esetben szubsztituált (5) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, tisztítjuk,

D) adott esetben egy adott esetben szubsztituált (5) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont egy (6) általános képletű szubsztituált aminometilén-hidrokloriddal, amelynek képletében R^7 jelentése a fenti, sav, előnyösen acetyl-klorid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen acetonitrilben reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a képződött, adott esetben szubsztituált (7) általános képletű aminometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepin-2,5-diont, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^7 jelentése a fenti, tisztítjuk,

E) egy adott esetben szubsztituált (8) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont - a (8) általános képlet, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fent megadott, összefoglalja az (5) és a (7) általános képletű vegyületeket - egy (9) általános képletű foszfonoalkánsav-trialkilészterrel, amelynek képletében n értéke a fent megadott és R'' jelentése alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, bázis, előnyösen kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett $Y-COOR''$ képletű vegyületet, amelynek képletében R'' jelentése a fenti és Y egy (Y) általános képletű csoportot jelent, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése a fent megadott és a szabad vegyérték a $-COOR''$ csoporthoz való kapcsolódását jelképezi, tisztítjuk,

F) adott esetben egy $Y-COOR''$ általános képletű észtert bázis, előnyösen nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen alkohol/víz-elegyen reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett $Y-COOH$ általános képletű karbonsavat, amelynek képletében Y jelentése a fenti, tisztítjuk,

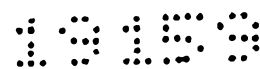
G) adott esetben egy $Y-COOH$ általános képletű karbonsavat vagy $Y-COOR''$ általános képletű karbonsavésztert, ahol Y és R'' jelentése a fenti, továbbalakítunk oly módon, hogy

- egy $Y-COOH$ vagy $Y-COOR''$ általános képletű karbonsavat, ill. karbonsavésztert redukálószer, előnyösen lítium-alumínium-hidrid segítségével alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban a megfelelő $Y-CH_2-OH$ képletű alkohollá redukálunk,
- egy $Y-COOH$ vagy $Y-COOR''$ általános képletű karbonsavat, ill. karbonsavésztert redukálószer, előnyösen diizobutil-alumínium-hidrid segítségével alkalmas oldószerben, előnyösen hexánban a megfelelő $Y-CHO$ képletű aldehiddá redukálunk vagy
- egy a) szerinti $Y-CH_2-OH$ képletű alkoholt brómozószer, előnyösen PBr_3 vagy Ph_3PBr_2 (Ph = fenil) segítségével a megfelelő $X-CH_2-Br$ képletű bromiddá reagáltatunk,

majd az elegyet feldolgozzuk és a terméket adott esetben tisztítjuk,

H) adott esetben X^1-R^{IV} képletű vegyületet, amelynek képletében X^1 jelentése a fenti és R^{IV} jelentése funkcionális csoport, készítünk oly módon, hogy

- a) 1,4-ciklohexándion-monoetilén-ketált, 4-amino-ciklohexán-1-on-etilén-ketált vagy 4-oxo-ciklohexán-karbonsavat magnéziummal és brómozott vagy klórozott, adott esetben szubsztituált aromás vagy heteroaromás vegyülettel alkalmas oldószerben, előnyösen vízmentes dietil-éterben emelt hőmérsékleten a megfelelő addíciós terméké reágtatunk, majd adott esetben a ketált alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban sósavval kezelve megbontjuk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a $X^{1a}=O$, $X^{1a}-NHR^{1'}$ vagy $X^{1a}CO_2H$ képletű terméket, amelyben X^{1a} jelentése (X^{1a}) képletű csoport és $R^{1'}$, $R^{2'}$ és Z jelentése a fent megadott, míg a szabad vegyérték az $=O$, $-NHR^{1'}$ vagy $-CO_2H$ csoporthoz való kapcsolódási pontot jelképezi, tisztítjuk,
- b) adott esetben egy $X^{1a}=O$ képletű ketont alkalmas redukálószerrel, előnyösen nátrium-bór-hidriddel alkalmas oldószerben, előnyösen metanolban a megfelelő $X^{1a}-OH$ képletű alkohollá redukálunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és a terméket adott esetben tisztítjuk,
- c) adott esetben egy $X^{1a}=O$ képletű ketont nitrogénlégkör alatt alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban először ammónium-trifluor-acetáttal, majd jégecettel és nátrium-triacetoxi-bór-hidriddel a megfelelő $X^{1a}-NH_2$ képletű aminná reágtatunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk,
- d) adott esetben egy $X^{1a}-COOH$ képletű karbonsavat diciklohexil-karbodiimiddel reágtatva vagy karbonsav-kloriddá vagy vegyes anhidriddé alakítva aktiválunk, diazometánnal alkalmas oldószerben, előnyösen éterben reágtatunk, majd vízzel kezelünk és az $X^{1a}-CO-CH_2-OH$ képletű terméket adott esetben tisztítjuk,
- e) adott esetben az X^{1a} csoportban lévő ciklohexángyűrű 4-es helyzetében lévő hidroxilcsoportot hidrogénatommá, halogénatommá, éter-, észter-, alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttá alakítjuk oly módon, hogy
 - α) étercsoport bevitele érdekében egy, a)...d) lépésből származó vegyületet alifás vagy cikloalifás vegyülettel alkalmas katalizátor jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen nátrium-hidrid jelenlétében dimetil-formamidban vagy kálium-hidroxid jelenlétében dimetil-szulfoxidban vagy alkilezőszerrel alkalmas oldószerben, előnyösen



diazo-vegyülettel dietil-éterben vagy aril- vagy heteroaril-vegyülettel dietil-azo-dikarboxilát és trifenilfoszfín jelenlétében reagáltatunk,

- β) halogénatom bevitele érdekében egy, a) ... d) lépésből származó vegyületet halogénezőszerezrel alkalmas oldószerben, előnyösen foszforoxikloriddal dimetil-formamidban, vagy PPh_3/Cl_2 , PPh_3/Br_2 , trifenilfoszfín/n-klórszukcinimid vagy HCl/ZnCl_2 rendszerrel reagáltatunk,
- γ) hidrogénatom bevitele érdekében egy, a β) lépésből származó vegyületet alkalmas katalizátor, előnyösen csontszemes palládium jelenlétében alkalmas oldószerben hidrogénnel reagáltatunk,
- δ) alifás vagy cikloalifás csoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport bevitele érdekében egy, a β) lépésből származó vegyületet alifás vagy cikloalifás boronsavval, ill. boronsavészterrel vagy aril- vagy heteroaril-bór-dihidroxid-vegyülettel palládium(II)-acetát és kálium-karbonát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamid/víz-elegyben reagáltatunk, vagy
- ε) észtercsoport bevitele érdekében egy, az a) ... d) lépésből származó vegyületet alkalmas katalizátor jelenlétében alkalmas oldószerben karbonsavkloriddal reagáltatunk,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett $\text{X}^1\text{-R}^{\text{IV}}$ képletű vegyületet, amelynek képletében X^1 jelentése (X^1) képletű csoport, míg R^{IV} , $\text{R}^{2'}$ és $\text{R}^{3'}$ jelentése a fent megadott, tisztítjuk,

I) adott esetben egy X-R^{IV} képletű vegyületet, amelynek képletében X jelentése a fenti és R^{IV} reakcióképes csoportot jelent, továbbalakítunk oly módon, hogy

- a) egy X=O képletű ketont 1.) védőgáz alatt metoximetil-trifenil-foszfínium-kloriddal alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatunk, majd sósavval kezelünk, vagy 2.) $\text{Me}_3\text{S}^+\text{BF}_4^-$ rel a megfelelő, egy szénatommal meghosszabbított X-CHO képletű aldehidé reagáltatunk,
- b) egy a) szerinti, X-CHO képletű aldehidet redukálószer, előnyösen nátrium-bór-hidrid segítségével alkalmas oldószerben, előnyösen etanol/víz-elegyben megfelelő $\text{X-CH}_2\text{-OH}$ képletű alkohollá reagáltatunk,
- c) egy b) szerinti $\text{X-CH}_2\text{-OH}$ vagy X-OH képletű alkoholt brómozószerrel, előnyösen trifenil-foszfín-dibromiddal alkalmas oldószerben, előnyösen



acetonitrilben a megfelelő $X-CH_2-Br$, ill. $X-Br$ képletű bromiddá reagáltatunk,

- d) egy c) szerinti $X-CH_2-Br$ képletű bromidot PR^V_3 képletű foszfinnal, amelyben R^V jelentése szerves csoport, előnyösen fenilcsoport, alkalmas oldószerben, előnyösen toluolban, éterben, tetrahidrofuránban vagy acetonban hűtés közben védőgáz alatt a megfelelő $R^V_3P^+-CHX^-$ képletű foszfóniumsóvá reagáltatunk, vagy
- e) egy c) szerinti $X-CH_2-Br$ képletű bromidot $HP(O)(OR^{VI})_2$ képletű foszfittal, amelyben R^{VI} jelentése szerves csoport, emelt hőmérsékleten, előnyösen 200 °C-on a megfelelő $(R^{VI}O)_2P(O)-CH_2-X$ képletű foszfonáttá reagáltatunk,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk,

J) egy, az F) vagy G) lépésből származó vegyületet, amelynek képletében Y jelentése a fenti, egy, a H) lépésből származó X^I-R^{IV} képletű vegyülettel vagy egy, az I) lépésből származó $X-R^{IV}$ képletű vegyülettel, ahol X, X^I és R^{IV} jelentése a fent megadott, oly módon reagáltatunk, hogy

- a) egy $Y-COOH$ képletű karbonsavat $X-NH_2$ képletű aminnal alkalmas vízelvonó szer, előnyösen diciklohexilkarbodiimid, 1-hidroxi-benzotriazol és N-metil-morfin jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban amidhíd kialakítása közben reagáltatunk,
- b) egy $Y-COOH$ képletű karbonsavat $X-OH$ képletű alkohollal alkalmas vízmegkötőszer jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen metil-imidazol és 1-(mezitilén-2'-szulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol jelenlétében tetrahidrofuránban vagy diciklohexil-karbidiimid, 1-hidroxi-benzotriazol és N-metil-morfin jelenlétében dimetil-formamidban észterhíd kialakítása közben reagáltatunk,
- c) egy $Y-CH_2-Br$ képletű bromidot $X-CO(CH_2)_p-OH$ képletű vegyülettel, ahol p értéke a fenti, védőgáz alatt alkalmas katalizátor, előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban $-CO(CH_2)_p-O-CH_2-$ képletű híd kialakítása közben reagáltatunk,
- d) $Y-CH_2-OH$ képletű alkoholt $X-Br$ képletű bromiddal védőgáz alatt alkalmas kondenzálószer, előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban éterhíd kialakítása közben reagáltatunk

- e) $Y-CH_2-Br$ képletű bromidot $X-OH$ képletű alkohollal védőgáz alatt alkalmas kondenzálószer, előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban éterhíd kialakítása közben reagáltatunk
- f) $Y-CHO$ képletű aldehidet $X-NHR^I$ képletű aminnal alkalmas redukálószer, előnyösen nátrium-ciano-bór-hidrid és nátrium-triacetoxi-bór-hidrid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofurán és 1,2-diklór-etán elegyében aminohíd kialakítása közben reagáltatunk,
- g) $Y-CHO$ képletű aldehidet $R^V_3P^+-CHX^-$ képletű foszfóniumsóval, ahol R^V jelentése a fenti, védőgáz alatt alkalmas katalizátor jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen nátrium-metanolát jelenlétében hexán, dietil-éter és/vagy diizopropil-éter elegyében vagy nátrium-hidrid, kálium-terc-butilát vagy lítium-amid jelenlétében dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban $-CH=CH-$ híd kialakítása közben reagáltatunk,
- h) $Y-CHO$ képletű aldehidet $(R^{VI}O)_2P(O)-CH_2-X$ képletű foszfonáttal, ahol R^{VI} jelentése a fenti, védőgáz alatt alkalmas katalizátor, előnyösen nátrium-metanolát, nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid, kálium-terc-butilát vagy lítium-amid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, dietil-éterben, tetrahidrofuránban $-CH=CH-$ híd kialakítása közben reagáltatunk és
- i) adott esetben a g) vagy h) lépésből származó $-CH=CH-$ hidat hidrogénnel, előnyösen légköri nyomású vagy 100×10^5 Pa-ig emelt nyomású hidrogénnel alkalmas katalizátor, így átmeneti fémek vagy átmenetifém-vegyületek, előnyösen palládium vagy sói, ródium vagy komplexei jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, metanolban vagy etanolban $20-100$ °C-on $-CH_2-CH_2-$ híd kialakítása közben hidrogénezzük,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk,

K) adott esetben a J) lépésből származó reakciótermék 7-es gyűrűjében lévő kettőskötést hidrogénnel, előnyösen légköri nyomású vagy 100×10^5 Pa-ig emelt nyomású hidrogénnel alkalmas katalizátor, így átmeneti fémek vagy átmenetifém-vegyületek, előnyösen palládium vagy sói, ródium vagy komplexei jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, metanolban vagy etanolban $20-100$ °C-on $-CH_2-CH_2-$ híd kialakítása közben hidrogénezzük,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk.

Az alkalmazott oldószerek és reakciókörülmények az ilyen típusú reakciók esetében szokásosan alkalmazott oldószereknek és reakciókörülményeknek felelnek meg.

A benzo[b]azepin-2-on-váz felépítéséhez alkalmazott kiindulási anyagok, azaz a (2) általános képletű borostyánkősav-alkilészterek és az adott esetben szubsztituált (1) általános képletű 2-amino-benzoészterek része a kereskedelmi forgalomban kapható vegyületek.

A benzo[b]azepin-2-on-váz elővegyületehez vezető, borostyánkősav-dialkilészter és 2-amino-benzoészter közötti reakciót szakember Schotten-Baumann-reakcióként az irodalomból ismeri. A gyűrűzárást eredményező reakció és az ezt követő 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dionná alakítás az alábbi irodalomból ismertet: H.B. MacPhillamy és mtsai, *Journal of the American Chemical Society*, 80, 2172 (1958) és az ott referált irodalom). Az aminometilén-vegyülettel történő reagáltatást ismerteti az alábbi irodalom: H. Böhme, K. Hartke, *Chemische Berichte*, 88, 261 (1976) és az ebben felsorolt irodalom. A foszfono-alkansav-trialkilészterekkel végzett reagáltatást lásd G. Drehfahl, K. Ponsold; H. Schick, *Chemische Berichte*, 97, 2011 (1964) és az ebben idézett irodalom.

Adott esetben a benzo[b]azepin-2-on-váznak az A hídon keresztül az X csoporttal történő összekötéséhez szükséges reakcióképes csoportok beviteléhez átalakítások szükségesek. Az észterek elszappanosítása a szokásos, szakember számára ismert módon történik. A többi átalakítás az alábbi irodalomból és az ebben felsorolt irodalomból ismert: karbonsavak és karbonsavészterek alkohollá redukálása: O. Vogl, M. Pöhm, *Monatsh. Chem.* 83, 541 (1952); A.K. Saund, N. K. Mathur, *Ind. J. Chem.* 9, 936 (1971), karbonsavak vagy karbonsavészterek aldehiddé redukálása: A. Ito, R. Takahashi, Y. Baba; *Chem. Pharm. Bull.* 23, 3081 (1975); E. Winterfeld; *Synthesis* (1975), 617; H. Khatri, C.H. Stammer; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1979), 79; D. H Rich, E.T.O. Sun; *J. Med. Chem* 23, 27 (1980; alkoholok bromiddá reagáltatása: *J. Am. Chem. Soc.* 48, 1080 (1926; *J. Chem. Soc.*, 636 (1943); *Org. Synth. Coll.*, Vol. 2, 358 (1943); *Liebigs Ann. Chem.* 626, 26 (1959); *J. Am. Chem. Soc.* 86, 964 (1964); *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1612 (1977).

Az X¹ csoportot tartalmazó vegyületek szintézisének kiindulási anyagai, azaz 1,4-ciklohexándion-monoetilén-ketál, 4-oxo-ciklohexánkarbonsav és 4-amino-ciklohexán-1-on-etilén-ketál ismert vegyületek. 1,4-ciklohexándion-monoetilén-ketál és 4-oxo-ciklohexánkarbonsav a kereskedelmi forgalomban kapható vagy szakem-

ber számára ismert eljárással állítható elő. 4-amino-ciklohexán-1-on-etilén-ketál lásd H.-J. Teuber, Liebigs Ann. Chem., 781 (1990) és M. Mimura, Chem. Pharm. Bull., 41, 1971 (1993).

Az X^1-R^{IV} képletű vegyületek szintézise szokásos, szakember számára ismert módszerek segítségével történik. Ciklohexanon-származékok és klórozott vagy brómozott, adott esetben szubsztituált aromás vegyület reagáltatása lásd Chem. Ber. 68, 1068 (1935), An. Quim. 64, 607 (1968) és Indian J. Biochem. 5, 79 (1968).

Az X^1 csoport ciklohexángyűrűjének 4-es helyzetében lévő hidroxilcsoport adott esetben lecserélhető vagy átalakítható. A reagáltatások a szokásos, szakember számára ismert módszerek segítségével végezhetők el, amelyek az alábbi irodalomból és az ebben felsorolt irodalomból ismertek: a hidroxilcsoport alkilezése: R. M. Bowman és mtsai, Journal of the Chemical Society (C), 2368 (1967); C. G. Neville és mtsai, Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. I, 259 (1991); F. Arnt és mtsai, Chemische Berichte, 86, 951 (1953); Journal of Organic Chemistry, 52, 4665 (1987) és Tetrahedron 35, 2169 (1979), a hidroxilcsoport arilezése vagy heteroarilezése: Journal of the American Chemical Society, 107, 3891 (1985), halogénatom bevitele: Journal of the American Chemical Society, 76, 6073 (1954) és Journal of the American Chemical Society, 86, 964 (1964), Journal of the American Chemical Society, 636 (1943), Journal of the American Chemical Society, 106, 3286 (1984), Journal of the American Chemical Society, 2281 (1954), és Synthesis, 746 (1980), alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport bevitele: A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 63, 419 (1991), A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 66, 213 (1994), kloridok alkánná alakítása: Journal of Organic Chemistry, 23, 1938 (1958), a hidroxilcsoport észterezése: W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970).

Az $X^2 \dots X^{18}$ általános képletek alá eső csoportokat tartalmazó vegyületek az alábbi irodalomból ismertek: X^2 és X^5 : P 3217639 sz. német szabadalmi bejelentésből, X^4 : D. Lednicer, J. Med. Chem., 15, 1235 (1972), X^3 és X^6 : P 19525137 sz. német szabadalmi bejelentés, X^7 és $X^{10} \dots X^{14}$: E. Friderichs, T. Christoph, H. Buschmann; Analgesics and Antipyretics, J. E. Bailey (Ed.); Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6. kiadás, Wiley-VCH, Weinheim és A. F. Casy, R. T. Parfitt; Opioid Analgesics, Plenum Press, New York, X^8 : Forsyth, J. Chem. Soc., 127, 1666 (1925) és P. A. Grieco, J. Org. Chem., 55, 2271 (1990), X^9 : Shui, Synth. Commun., 27, 175 (1997), Balsamo, Chim. Ind. (Milan), 58, 519 (1976), Iselin, Helv. Chim. Acta, 37, 178 (1954), X^{16} : P 101356366 és P 101356374

sz. német szabadalmi bejelentés, X¹⁷: S.-H. Zkao, Tetrahedron Letters, 37, 4463 (1996); M. Nishiyama, Tetrahedron Letters, 39, 617 (1998); Jain, J. Med. Chem., 10, 812 (1967), X¹⁸: US 304 1344 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés és van de Westeringh, J. Med. Chem., 7, 619 (1964). X¹⁵ metamizolként az irodalomból ismert és a kereskedelmi forgalomban kapható.

X-OH, X-NHR^{1'}, X-CO(CH₂)_pOH és X=O képletű vegyületek az irodalomból ismertek, vagy ismert, a kereskedelmi forgalomban kapható vegyületekből előállíthatók szokásos, szakember számára ismert módszerekkel vagy a P100494811 sz. német szabadalmi leírásban leírt módszerek szerint.

Adott esetben a benzo[b]azepin-2-on-váznak az A hídon keresztül az X csoporttal történő összekötéséhez szükséges reakcióképes csoportok beviteléhez átalakítások szükségesek. Ezek a reagáltatások a szokásos, szakember számára ismert módszerekkel történhetnek, amelyek az alábbi irodalomból és az ebben felsorolt irodalomból ismertek: ketonok egy szénatommal meghosszabbított aldehiddé alakítása: P 100494811 sz. német szabadalmi bejelentés; J. Nat. Prod. 44, 557 (1981) és Synth. Commun. 12, 613 (1982), aldehidek alkohollá történő redukálása: P 100 494811 sz. német szabadalmi bejelentés és Chem. Commun. 535 (1975), alkoholok bromiddá alakítása: J. Am. Chem. Soc. 48, 1080 (1926), J. Chem. Soc., 636 (1943); Org. Synth. Coll., Vol. 2, 358 (1943); Liebigs Ann. Chem. 626, 26 (1959); J. Am. Chem. Soc. 86, 964 (1964); J. Am. Chem. Soc. 99, 1612 (1977), a foszfonátok és foszfóniumsók előállítása: M. Schlosser, Top. Stereochem. 5, 1 (1970); R. Broos, D. Tavernier, M. Anteunis, J. Chem. Educ. 55, 813 (1978); G. Wittig, Angew. Chem. 92, 671 (1980); H. J. Bestmann; Pure Appl. Chem. 52, 771 (1980) és L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre; Chem. Ber. 92, 2499 (1959); J. Gillois, G. Guillermin, M. Savignac, E. Stephan, L. Vo Quang, J. Chem. Educ. 57, 161 (1980); B. A. Arbusov; Pure Appl. Chem. 9, 307 (1964); A.K. Bhattacharya, G. Thyagarajan; Chem. Rev. 81, 415 (1981).

Az X csoport és a benzo[b]azepin-2-on-váz A hídon keresztül történő összekapcsolása szokásos, szakember számára ismert módszerekkel történhet, amelyek az alábbi irodalomból és az ebben referált irodalomból ismertek: karbonsavak alkoholokkal vagy aminokkal történő reagáltatása diciklohexil-karbodiimid jelenlétében: W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970), karbonsavak és alkoholok 1-(mezitilén-2'-szulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol jelenlétében végzett reagáltatása: Tetrahedron 36, 3075 (1980), az éterezés: Tetrahedron 35, 2169, Tetrahedron Lett.

(1973),21; Synthesis, 434 (1974); J. Org. Chem. 52, 4665 (1987), a redukáló aminálás: Org. React. 3, 174 (1948); J. Am. Chem. Soc. 91, 3996 (1969); Org. Prep. Proced. Int. 11, 201 (1979); Org. Prep. Proced. Int. 17, 317 (1985), a Wittig- vagy Wittig-Horner-Emmons-reakció: G. Wittig, Angew. Chem. 92, 671 (1980); H. J. Bestmann; Pure Appl. Chem. 52, 771 (1980) és L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre; Chem. Ber., 92, 2499 (1959); J. Gillois, G. Guillermin, M. Savignac, E. Stephan, L. Vo Quang; J. Chem. Educ. 57, 161 (1980); B. A. Arbusov; Pure Appl. Chem. 9, 307 (1964); A.K. Bhattacharya, G. Thyagarajan; Chem. Rev. 81, 415 (1981) és a hidrogénezés: Synthesis (1978), 329; J. Org. Chem. 34, 3684 (1969); J. Am. Chem. Soc. 91, 2579 (1969).

Ezekre az irodalmi leírásokra itt kifejezetten hivatkozunk, így a leírás részévé válnak.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik és sztereoizomerjeik mind szabad bázis, mind megfelelő só alakjában különíthetők el.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik és sztereoizomerjeik szabad bázisai szervesen vagy szervetlen savval, előnyösen só-, hidrogén-bromid-, kén-, foszfor-, metánszulfon-, p-toluolszulfon-, szén-, hangya-, ecet-, oxál-, borostyánkő-, borkő-, mandula-, fű-, tej-, citrom-, glutamin- vagy aszparagin-savval reagáltatva megfelelő, fiziológiailag elviselhető sóvá alakíthatók.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik és sztereoizomerjeik szabad bázisait előnyösen alkalmas szerves oldószerben, például bután-2-onban (metil-etil-kezon) oldhatjuk és trimetilszililkloriddal (TMSCl) a megfelelő hidrokloriddá alakíthatjuk.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik és sztereoizomerjeik szabad bázisaihoz cukorpótlót, például szacharint, ciklamátot vagy aceszulfámot adhatunk szabad sav vagy só alakjában, így a megfelelő fiziológiailag elviselhető sót nyerjük.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik és sztereoizomerjeik adott esetben, akár a megfelelő savak, bázisok vagy sók, szolvátjaik, előnyösen hidrátjaik alakjában is nyerhetők.



Amennyiben a találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik és sztereoizomerjeik a találmány szerinti előállítási eljárás során sztereoizomerek, előnyösen racemátok vagy a különböző enantiomerek és/vagy diasztereomerek egyéb elegyei formájában keletkeznek, ezek az elegyek a szokásos, szakember számára ismert eljárások szerint szétválaszthatók és a komponensek adott esetben izolálhatók. Példaként a kromatográfiás elválasztó eljárásokat, különösen légköri nyomáson vagy emelt nyomáson végzett folyadékkromatográfiás eljárásokat, előnyösen MPLC- és HPLC-eljárásokat, valamint a frakcionált kristályosítás módszerét említjük meg. Ennek során különösen egyes enantiomerek, például királis fázison végzett HPLC segítségével vagy királis savval, például (+)-borkósavval, (-)-borkósavval vagy (+)-10-kámforszulfonsavval képzett diasztereomer sók kristályosításával egymástól elválaszthatók.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek, tautomerjeik és sztereoizomerjeik, valamint a megfelelő bázisok, sók és szolvátok toxikológiailag aggálytalanok, ezért gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

Ezért a találmány egy további tárgyát gyógyászati készítmények képezik, amelyek egy vagy több találmány szerinti szubsztituált (I) vagy (II) általános képletű benzo[b]azepin-2-on-vegyületet, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában tartalmazznak, adott esetben fiziológiailag elviselhető segédanyagok mellett. A találmány szerinti gyógyászati készítmények természetesen két vagy több találmány szerinti vegyület keverékét is tartalmazhatják.

Amennyiben a találmány szerinti szubsztituált (I) vagy (II) általános képletű benzo[b]azepin-2-on-vegyületek, tautomerjeik vagy megfelelő sóik, bázisaik vagy szolvátjaik királisak, akkor – mint már említettük – racemátjaik, tiszta enantiomerjeik, tiszta diasztereomerjeik vagy legalább két, az előbb említett sztereoizomerek elegye alakjában lehetnek jelen a találmány szerinti gyógyászati készítményekben.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen fájdalom leküzdésére, előnyösen kronikus vagy neuropátiás fájdalmak leküzdésére, neurodegeneratív

megbetegedések, így az Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, gutaütés, agyi infarktus, agyi isémia agyi ödéma, a központi idegrendszer ellátási zavarai, különösen hipoxia vagy anoxia, epilepszia, skizofrénia, emelkedett aminosavszint okozta pszichózisok, AIDS-demencia, encefalomyelitisz, Tourette féle szindróma, szülés körüli aszfixia, tinnitus, migrén, gyulladásos és/vagy allergiás reakciók, depressziók, lelki betegségek, vizeletinkontinencia, viszketés, hasmenés kezelésére, vagy anxiolízisre vagy érzéstelenítésre alkalmazhatók.

Az (I) vagy (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek vagy tautomerjeik, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában, fájdalom leküzdésére, előnyösen kronikus vagy neuropátiás fájdalmak leküzdésére, neurodegeneratív megbetegedések, így az Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, gutaütés, agyi infarktus, agyi isémia agyi ödéma, a központi idegrendszer ellátási zavarai, különösen hipoxia vagy anoxia, epilepszia, skizofrénia, emelkedett aminosavszint okozta pszichózisok, AIDS-demencia, encefalomyelitisz, Tourette féle szindróma, szülés körüli aszfixia, tinnitus, migrén, gyulladásos és/vagy allergiás reakciók, depressziók, lelki betegségek, vizeletinkontinencia, viszketés, hasmenés kezelésére, vagy anxiolízisre vagy érzéstelenítésre alkalmas gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazása szintén a találmány tárgyát képezi.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények folyékony, félig folyékony vagy szilárd készítmények, például injekciós oldat, cseppek, szörpek, tinktura, spray, szuszpenzió, tabletták, kapszulák, tapaszok, végbélkúpok, kenőcs, krém, oldatok, gél, emulzió, aeroszol alakjában vagy multipartikuláris formában, például pelletek vagy granulátum formájában lehetnek jelen és így is adagolhatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) vagy (II) általános képletű találmány szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületeket és/vagy tautomerjeiket, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag

elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában, továbbá általában további, fiziológiailag elviselhető gyógyászati segédanyagokat, előnyösen hordozót, töltőanyagot, oldószert, hígítószert, felületaktív anyagot, színezéket, tartósítót, a szétesést elősegítő anyagot, csúsztatószert, kenőszert, aromát és/vagy kötőanyagot tartalmaznak.

A fiziológiailag elviselhető segédanyagok milyensége és alkalmazható mennyisége attól függ, hogy a gyógyászati készítményt orális, szubkután, parenterális, intravénás, intraperitoneális, intradermális, intramuszkuláris, intranazális, bukális, rektális vagy helyi, például a bőr, nyálkabőr vagy a szem fertőzése elleni alkalmazásra szánták. Az orális alkalmazásra a készítmény különösen tablettá, drazsé, kapszula, granulátum, pellet, cseppek, szörp, míg a parenterális, helyi és inhalációs alkalmazásra oldatok, szuszpenziók, könnyen oldódó száraz készítmények és spray-készítmények jöhetnek számításba. A perkután alkalmazáshoz a találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereoizomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában, oldott formában egy depóban, vagy adott esetben a bőrön át történő penetrációt elősegítő adalék mellett tapaszban lehetnek jelen. Az orálisan vagy perkután alkalmazható készítmények a találmány szerinti vegyületeket késleltetéssel is adhatják le.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítása a szokásos, szakember számára ismert eszközök, berendezések, módszerek és eljárások segítségével történik (lásd például A. R. Gennaro (kiadó), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), főleg 8. rész, 76-93. fejezet). Erre az irodalmi helyre itt kifejezetten hivatkozunk, így a kitanítás részévé válik.

Az, hogy a találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű találmány szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületeket és/vagy tautomerjeiket, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy

szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában, milyen mennyiségben kell beadni a betegnek, variálható, és például a beteg testtömegétől vagy életkorától, valamint az alkalmazás módjától, az indikációtól és a megbetegedés súlyosságától függ. Általában 0,005-500 mg/kg, előnyösen 0.05-5 mg/kg találmány szerinti vegyületet alkalmazunk.

A fájdalomcsillapító hatást a fenilkinon indukálta writhing-en [I. C. Henderson, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959) szerint, módosítva] vizsgáltuk egeren. A megfelelő irodalmi leírást referenciaként nevezzük meg, így a kitanítás részévé válik).

Hímnemű, 25-30 g testtömegű NMRI-egereket alkalmaztunk 10 állatból álló csoportban dózisonként. A vizsgált vegyület intravénás beadása után 10 perccel minden állat 0,3 ml 0,02 %-os vizes fenilkinon-oldatot kapott intraperitoneálisan (fenilbenzokinon, Sigma cég, Deisenhofen; az oldat előállítása során 5 % etanolt alkalmaztunk, az oldatot 45 °C-os vízfürdőben tároltuk). Az állatokat külön-külön megfigyelési ketrecekbe helyeztük. Nyomóbillentyűs számláló segítségével a fájdalomtól kiváltott nyújtózkodási mozgások (un. writhing-reakciók = a test homorítása, az alsó végtagok kinyújtása) számát határoztuk meg a fenilkinon beadása után 5-20 percen át. Kontrollként csak fiziológias NaCl-oldattal kezelt állatokat alkalmaztunk. A vegyületeket 10 mg/kg szabványdózisban vizsgáltuk. A writhing-reakciók gátlását az alábbi egyenlettel határoztuk meg:

$$\% \text{ gátlás} = 100 - \left(\frac{\text{kezelt állatok writhing-reakciói}}{\text{kontroll állatok writhing-reakciói}} \times 100 \right)$$

Az alábbiakban a találmányt példák kapcsán ismertetjük. Ez az ismertetés csupán példa jellegű, az általános találmányi gondolatot nem korlátozza.

Példák

A találmány szerinti példavegyületek hozamát nem optimáltuk.

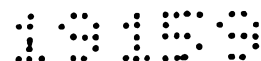
1. példa

2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav előállítása

1. lépés (az egyes lépések reakcióvázatait lásd a csatolt rajzon)

A 2-amino-4-klór-benzoészav-metilésztert borostyánkősav-metilészterkloriddal piridinben N-acilezve N-(2-karbonetoxi-5-klór-fenil)-borostyánkősav-metilészteramidot kapunk 90 %-os hozammal. A vegyület 95-96 °C-on olvad.

2. lépés



40 g N-(2-karbonetoxi-5-klórfenil)-borostyánkősav-metilészter-amidot tetrahidrofuranban kálium-terc-butanolát jelenlétében szobahőmérsékleten 5 óra alatt 8-klór-5-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-karbonsav-metilészterre reagáltatunk. Hozam: 81 %.

3. lépés

30,0 g (0,11 mmól) 8-klór-5-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-karbonsav-metilésztert dimetil-szulfoxid és víz 9:1 arányú elegyében 6 órán át 150 °C-on tartunk. 83 %-os hozammal 8-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont kapunk.

4. lépés:

6,0 g 8-Klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont 7,7 g (34,3 mmól) foszfonoecetsav-trietilészterrel és 3,85 g (34,34 mmól) kálium-terc-butanoláttal dimetil-formamidban 65 °C-on argon légkör alatt 8 órán át reagáltatunk. 2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-etilésztert kapunk 4,23 g (53 %) hozammal sárga olaj alakjában.

5. lépés

4,23 g (15 mmól) 2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-etilésztert 5 %-os vizes kálium-hidroxid-oldattal szobahőmérsékleten 4 óra alatt elszappanosítunk. Az oldat megsavanyítása után 2'-(8-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav válik ki sárga csapadékként. A csapadékot elválasztjuk, vízzel, majd dietil-éterrel mossuk és szárítjuk. Hozam: 2,27 g (60 %).

2. példa

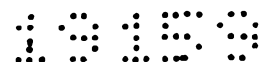
2'-(8-Klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav előállítása

Az 1. példára analóg módon állítjuk elő a cím szerinti terméket 2-(N-metil-amino)-4-klór-benzoecetsav-metilészterből kiindulva.

3. példa

8-Klór-4-(N,N-dimetilamino-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion-hidroklorid előállítása

8-Klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont N,N-dimetilamino-metilén-hidrokloriddal acetonitrilben, savas katalizátorként acetil-kloridot alkalmazva 20 °C-on 5 órán át reagáltatunk. A 8-klór-4-(N,N-dimetilamino-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion-hidroklorid hozama 85 %. A vegyület sárga, finomkristályos anyag.



4. példa

2'-(8-Klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-(m-metoxi-fenil)-ciklohexilészter előállítás

2'-(8-Klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-O-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-acetátot 352 mg (1,32 mmól) 2'-(8-klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav és 370 mg (1,32 mmól) 2-(N,N-dimetilamino-metil)-1-(m-metoxi-fenil)-ciklohexán-1,4-diol 82 mg (1,0 mmól) 1-metil-imidazol és 340 mg (1,32 mmól) 1-(mezitilén-2'-szulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol jelenlétében diklór-metánban 20 °C-on 48 órán át végzett észterezésével állítunk elő. A terméket oszlopkromatográfiásan (kloroform/metanol = 95:5) tisztítjuk. A terméket 378 mg (54 %) hozammal kapjuk színtelen anyagként.

5. példa

2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexilészter előállítás

2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-O-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-acetátot a 4. példára analóg módon 2-(N,N-dimetilamino-metil)-1-(m-metoxi-fenil)-ciklohexán-1,4-dioltól és 2'-(8-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsavból állítunk elő. Hozam: 503 mg (65 %), op.: 105-110 °C.

6. példa

2'-(8-Klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil-acetamid előállítás

314 mg (1,13 mmól) 4-Amino-2-(N,N-dimetilamino-metil)-1-(m-metoxi-fenil)-ciklohexán-1-olt és 300 mg (1,13 mmól) 2'-(8-klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsavat 15 ml dimetil-formamidban 443 mg (2,14 mmól) diciklohexil-karbodiimid, 217 ml (2,14 mmól) N-metil-morfolin és 290 mg (2,14 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében amiddá alakítunk. A terméket oszlopkromatográfiásan (etil-acetát/metanol/ecetsav = 60:38:2) tisztítjuk. Hozam: 443 mg (75 %).

7. példa

2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil-acetamid előállítás

A 2'-(8-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetilamino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil-acetamidot a 6. példára analóg

módon 4-amino-2-(N,N-dimetilamino-metil)-1-(m-metoxi-fenil)-ciklohexán-1-olból és 2'-(8-klór -2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsavból állítunk elő. A hozam 40 %. Az amid olvadáspontja 205-210 °C.

Farmakológiai vizsgálatok

Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata writhing-tesztben egeren

A fájdalomcsökkentő hatást a fent részletezett writhing-tesztben egeren vizsgáltuk meg fenilkinon indukálta writhing esetén

A vizsgált találmány szerinti vegyületeknek fájdalomcsillapító hatása volt. Válogatott writhing-vizsgálatok eredményeit az alábbi 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Példa száma	A writhing-reakció %-os gátlása 10 mg/kg i.v.
4	39
5	63
6	25

Szabadalmi igénypontok

1. (I) és (II) általános képletű szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül lineáris vagy elágazó, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport vagy telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport és az említett csoport adott esetben éterhidon keresztül kapcsolódnak, vagy jelentésük hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, lineáris vagy elágazó, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{CH}_2\text{-NR}^7_2$ képletű csoport, amelyben a két R^7 jelentése azonos vagy különböző és a későbbiekben megadott vagy a két R^7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt gyűrűtagként 3-8-tagú gyűrűt alkot,

R^7 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, alifás C_1 - C_6 -csoport vagy telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_6 -csoport,

A jelentése $-(\text{CH}_2)_{n+2}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COO-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH-}$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CO-}$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{O-}$ vagy $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{NR}^{1'}$ - képletű csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2 vagy 3 és p értéke 0 vagy 1, $R^{1'}$ jelentése a későbbiekben megadott, és az X-hez kapcsolódó rész a csoportok utolsónak mondott része („jobb oldaluk”), X^{17} és X^{18} esetén a kapcsolódás csak az első három hiddal lehetséges,

X jelentése az $X^1 \dots X^{18}$ képletű csoportok egyike (a szabad vegyérték az A képletű hidhoz való kapcsolatot jelképezi), ahol

$R^{1'}$ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

$R^{2'}$ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, és az összes említett csoport adott esetben éter-, tioéter- vagy SO_2 -hídon át kapcsolódik, jelentése továbbá hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, ciano- vagy nitrocsoport vagy $-\text{NR}^{1'}$ képletű csoport, amelyben a két $R^{1'}$ fent megadott jelentése azonos vagy különböző lehet,

$R^{3'}$ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, és az összes említett csoport adott esetben éter- vagy

észterhídon keresztül kapcsolódik, jelentése továbbá hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R^{4'} jelentése hidrogénatom, aril- vagy heteroarilcsoport, mely aril- vagy heteroarilcsoport egy vagy több **R^{2'}** szubsztituenssel ellátva, ahol **R^{2'}** jelentése hidrogénatom kivételével a fent megadott,

R^{5'} jelentése $-NR^{6'}_2$ képletű csoport, amelyben a két **R^{6'}** jelentése azonos vagy különböző és jelentésük az alábbiakban megadott, vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt 3-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy vagy több oxigén- és/vagy további nitrogénatomot tartalmaz gyűrűatomként, és a nitrogénatom **R^{10'}** szubsztituensst hordozhat, amelynek jelentése az alábbiakban megadott,

R^{6'} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_6 -csoport, telített vagy telítetlen cikloalifás C_3 - C_7 -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport,

R^{7'} jelentése ciano-, amid- vagy karbonsavcsoport,

R^{8'} jelentése $-NR^{9'}_2$ képletű csoport, amelyben a két **R^{9'}** jelentése azonos vagy különböző és jelentésük az alábbiakban megadott, vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt 3-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy vagy több oxigén- és/vagy további nitrogénatomot tartalmaz gyűrűatomként,

R^{9'} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alifás C_1 - C_{10} -csoport,

R^{10'} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_{10} -csoport, aril- vagy heteroarilcsoport és

Z jelentése adott esetben jelen lévő egy vagy több oxigén-, kén- vagy nitrogén-gyűrűatom, míg

q értéke 0, 1, 2 vagy 3,

adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

2. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyekben **R²** és **R³** azonos vagy különböző és egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoportot vagy halogénatomot jelent,

míg R^1 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-NR^7_2$ képletű csoport, amelyben R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoportot jelent, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

3. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése metilcsoport vagy klóratom, R^1 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-N(CH_3)_2$ képletű csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

4. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport vagy halogénatom és R^1 , R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport és R^6 hidrogénatomot vagy $-CH_2-N(R^7)_2$ képletű csoportot jelent, amelyben R^7 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereo-merjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

5. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében R^3 jelentése metilcsoport vagy klóratom, R^1 , R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-N(CH_3)_2$ képletű csoport, adott esetben

racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

6. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző és egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport vagy halogénatom lehet, míg R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-NR^7_2$ képletű csoport, amelyben R^7 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen alifás C_1 - C_3 -csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereo-merjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

7. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében R^1 és R^3 jelentése metilcsoport vagy klóratom és R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R^6 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2-N(CH_3)_2$ képletű csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereo-merjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

8. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyek képletében $\underline{A}$ jelentése $-CH_2-COO-$ vagy $-CH_2CONH-$ képletű híd, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik, amelyekben X jelentése (A) képletű csoport, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereo-merjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

10. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek és tautomerjeik:

2'-(8-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-észter,

2'-(8-klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-ecetsav-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-észter,

2'-(8-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid,

2'-(8-klór-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-[3''-(N,N-dimetil-amino-metil)-4''-hidroxi-4''-(m-metoxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid,

adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereo-merjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában.

11. Eljárás az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek, tautomerjeik és megfelelő sztereoizomerjeik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

A) egy adott esetben szubsztituált (1) általános képletű 2-amino-benzoészter, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése az 1-7. igénypontokban megadott, míg R alkilcsoportot, előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent, egy (2) általános képletű borostyánkősav-dialkilészterrel, amelynek képletében R' jelentése alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport és R^x klóratomot vagy alkoxycsoportot, előnyösen etoxycsoportot jelent, alkalmas reakciókörülmények között. alkalmas oldószerben, előnyösen piridinben reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk, és adott esetben a képződött, adott esetben szubsztituált (3) általános



képletű N-(2-karbalkoxi-fenil)-borostyánkősav-alkilészter-amidot, amelynek képletében R , R' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, tisztítjuk,

B) egy adott esetben szubsztituált (3) általános képletű N-(2-karbalkoxi-fenil)-borostyánkősav-alkilészter-amidot kálium-terc-butanolát jelenlétében alkalmas oldószerben reagáltatunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett, adott esetben szubsztituált (4) általános képletű 5-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-karbonsav-alkilésztert, amelynek képletében R' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, tisztítjuk,

C) egy adott esetben szubsztituált (4) általános képletű 5-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-karbonsav-alkilésztert dimetil-szulfoxid/víz-elegyben emelt hőmérsékleten reagáltatunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk, majd adott esetben a keletkezett, adott esetben szubsztituált (5) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, tisztítjuk,

D) adott esetben egy adott esetben szubsztituált (5) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont egy (6) általános képletű szubsztituált aminometilén-hidrokloriddal, amelynek képletében R^7 jelentése az 1. igénypontban megadott, sav, előnyösen acetil-klorid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen acetonitrilben reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a képződött, adott esetben szubsztituált (7) általános képletű aminometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^7 jelentése a fenti, tisztítjuk,

E) egy adott esetben szubsztituált (8) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2,5-diont - a (8) általános képlet, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése az 1-7. igénypontban megadott, összefoglalja az (5) és a (7) általános képletű vegyületeket - egy (9) általános képletű foszfonoalkánsav-trialkilészterrel, amelynek képletében n értéke a fent megadott és R'' jelentése alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, bázis, előnyösen kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett Y-COOR'' képletű vegyületet, amelynek képletében R'' jelentése a fenti és Y egy (Y) általános képletű csoportot jelent, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése a fent megadott és a szabad vegyérték a -COOR'' csoporthoz való kapcsolódását jelképezi, tisztítjuk,

F) adott esetben egy $Y-COOR''$ általános képletű észtert bázis, előnyösen nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen alkohol/víz-elegyben reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett $Y-COOH$ általános képletű karbonsavat, amelynek képletében Y jelentése a fenti, tisztítjuk,

G) adott esetben egy $Y-COOH$ általános képletű karbonsavat vagy $Y-COOR''$ általános képletű karbonsavésztert, ahol Y és R'' jelentése a fenti, továbbalakítunk oly módon, hogy

- egy $Y-COOH$ vagy $Y-COOR''$ általános képletű karbonsavat, ill. karbonsavésztert redukálószer, előnyösen lítium-alumínium-hidrid segítségével alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban a megfelelő $Y-CH_2-OH$ képletű alkohollá redukálunk,
- egy $Y-COOH$ vagy $Y-COOR''$ általános képletű karbonsavat, ill. karbonsavésztert redukálószer, előnyösen diizobutil-alumínium-hidrid segítségével alkalmas oldószerben, előnyösen hexánban a megfelelő $Y-CHO$ képletű aldehiddá redukálunk vagy
- egy a) szerinti $Y-CH_2-OH$ képletű alkoholt brómozószer, előnyösen PBr_3 vagy Ph_3PBr_2 (Ph = fenil) segítségével a megfelelő $X-CH_2-Br$ képletű bromiddá reagáltatunk,

majd az elegyet feldolgozzuk és a terméket adott esetben tisztítjuk,

H) adott esetben X^1-R^{IV} képletű vegyületet, amelynek képletében X^1 jelentése a fenti és R^{IV} jelentése funkcionális csoport, készítünk oly módon, hogy

- 1,4-ciklohexándion-monoetilén-ketált, 4-amino-ciklohexán-1-on-etilén-ketált vagy 4-oxo-ciklohexán-karbonsavat magnéziummal és brómozott vagy klórozott, adott esetben szubsztituált aromás vagy heteroaromás vegyülettel alkalmas oldószerben, előnyösen vízmentes dietil-éterben emelt hőmérsékleten a megfelelő addíciós termékékké reagáltatunk, majd adott esetben a ketált alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban sósavval kezelve megbontjuk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a $X^{1a}=O$, $X^{1a}-NHR^{1'}$ vagy $X^{1a}CO_2H$ képletű terméket, amelyben X^{1a} jelentése (X^{1a}) képletű csoport és $R^{1'}$, $R^{2'}$ és Z jelentése a fent megadott, míg a szabad vegyérték az $=O$, $-NHR^{1'}$ vagy $-CO_2H$ csoporthoz való kapcsolódási pontot jelképezi, tisztítjuk,
- adott esetben egy $X^{1a}=O$ képletű ketont alkalmas redukálószerrel, előnyösen nátrium-bór-hidriddel alkalmas oldószerben, előnyösen metanolban a megfe-

elő X^{1a} -OH képletű alkohollá redukálunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és a terméket adott esetben tisztítjuk,

- c) adott esetben egy X^{1a} =O képletű ketont nitrogénlégkör alatt alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban először ammónium-trifluor-acetáttal, majd jégecettel és nátrium-triacetoxi-bór-hidriddel a megfelelő X^{1a} -NH₂ képletű aminná reagáltatunk, a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk,
- d) adott esetben egy X^{1a} -COOH képletű karbonsavat diciklohexil-karbodiimiddel reagáltatva vagy karbonsav-kloriddá vagy vegyes anhidriddé alakítva aktiválunk, diazometánnal alkalmas oldószerben, előnyösen éterben reagáltatunk, majd vízzel kezelünk és az X^{1a} -CO-CH₂-OH képletű terméket adott esetben tisztítjuk,
- e) adott esetben az X^{1a} csoportban lévő ciklohexángyűrű 4-es helyzetében lévő hidroxilcsoportot hidrogénatommá, halogénatommá, éter-, észter-, alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttá alakítjuk oly módon, hogy
 - α) étercsoport bevitele érdekében egy, a) ... d) lépésből származó vegyületet alifás vagy cikloalifás vegyülettel alkalmas katalizátor jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen nátrium-hidrid jelenlétében dimetil-formamidban vagy kálium-hidroxid jelenlétében dimetil-szulfoxidban vagy alkilezőszerrel alkalmas oldószerben, előnyösen diazo-vegyülettel dietil-éterben vagy aril- vagy heteroaril-vegyülettel dietil-azo-dikarboxilát és trifenilfoszfin jelenlétében reagáltatunk,
 - β) halogénatom bevitele érdekében egy, a) ... d) lépésből származó vegyületet halogénezőszerrel alkalmas oldószerben, előnyösen foszforoxikloriddal dimetil-formamidban, vagy PPh₃/Cl₂, PPh₃/Br₂, trifenilfoszfin/n-klórszukcinimid vagy HCl/ZnCl₂ rendszerrel reagáltatunk,
 - γ) hidrogénatom bevitele érdekében egy, a β) lépésből származó vegyületet alkalmas katalizátor, előnyösen csontszemes palládium jelenlétében alkalmas oldószerben hidrogénnel reagáltatunk,
 - δ) alifás vagy cikloalifás csoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport bevitele érdekében egy, a β) lépésből származó vegyületet alifás vagy cikloalifás boronsavval, ill. boronsavészterrel vagy aril- vagy heteroaril-bór-dihidroxid-vegyülettel palládium(II)-acetát és kálium-

karbonát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamid/víz-elegyben reagáltatunk, vagy

- ε) észtercsoport bevitele érdekében egy, az a)...d) lépésből származó vegyületet alkalmas katalizátor jelenlétében alkalmas oldószerben karbonsavkloriddal reagáltatunk,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a keletkezett X^I-R^{IV} képletű vegyületet, amelynek képletében X^I jelentése (X^I) képletű csoport, míg R^{IV} , $R^{2'}$ és $R^{3'}$ jelentése a fent megadott, tisztítjuk,

I) adott esetben egy $X-R^{IV}$ képletű vegyületet, amelynek képletében X jelentése a fenti és R^{IV} reakcióképes csoportot jelent, továbbalakítunk oly módon, hogy

- egy $X=O$ képletű ketont 1.) védőgáz alatt metoximetil-trifenil-foszfíniumkloriddal alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatunk, majd sósavval kezelünk, vagy 2.) $Me_3S^+BF_4^-$ rel a megfelelő, egy szénatommal meghosszabbított $X-CHO$ képletű aldehiddé reagáltatunk,
- egy a) szerinti, $X-CHO$ képletű aldehiddé redukálószer, előnyösen nátrium-bór-hidrid segítségével alkalmas oldószerben, előnyösen etanol/víz-elegyben megfelelő $X-CH_2-OH$ képletű alkohollá reagáltatunk,
- egy b) szerinti $X-CH_2-OH$ vagy $X-OH$ képletű alkoholt brómozószerrel, előnyösen trifenil-foszfín-dibromiddal alkalmas oldószerben, előnyösen acetonitrilben a megfelelő $X-CH_2-Br$, ill. $X-Br$ képletű bromiddá reagáltatunk,
- egy c) szerinti $X-CH_2-Br$ képletű bromidot PR^V_3 képletű foszfínnal, amelyben R^V jelentése szerves csoport, előnyösen fenilcsoport, alkalmas oldószerben, előnyösen toluolban, éterben, tetrahidrofuránban vagy acetonban hűtés közben védőgáz alatt a megfelelő $R^V_3P^+-CHX^-$ képletű foszfóniumsóvá reagáltatunk, vagy
- egy c) szerinti $X-CH_2-Br$ képletű bromidot $HP(O)(OR^{VI})_2$ képletű foszfittal, amelyben R^{VI} jelentése szerves csoport, emelt hőmérsékleten, előnyösen 200 °C-on a megfelelő $(R^{VI}O)_2P(O)-CH_2-X$ képletű foszfonáttá reagáltatunk,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk,

J) egy, az F) vagy G) lépésből származó vegyületet, amelynek képletében Y jelentése a fenti, egy, a H) lépésből származó X^I-R^{IV} képletű vegyülettel vagy egy, az

I) lépésből származó $X-R^{IV}$ képletű vegyülettel, ahol X, X^I és R^{IV} jelentése a fent megadott, oly módon reagáltatunk, hogy

- a) egy $Y-COOH$ képletű karbonsavat $X-NH_2$ képletű aminnal alkalmas vízelvonó szer, előnyösen diciklohexilkarbodiimid, 1-hidroxi-benzotriazol és N-metil-morfin jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban amidhíd kialakítása közben reagáltatunk,
- b) egy $Y-COOH$ képletű karbonsavat $X-OH$ képletű alkohollal alkalmas vízmegkötőszer jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen metil-imidazol és 1-(mezitilén-2'-szulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol jelenlétében tetrahidrofuránban vagy diciklohexil-karbidimid, 1-hidroxi-benzotriazol és N-metil-morfin jelenlétében dimetil-formamidban észterhíd kialakítása közben reagáltatunk,
- c) egy $Y-CH_2-Br$ képletű bromidot $X-CO(CH_2)_p-OH$ képletű vegyülettel, ahol p értéke a fenti, védőgáz alatt alkalmas katalizátor, előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban $-CO(CH_2)_p-O-CH_2-$ képletű híd kialakítása közben reagáltatunk,
- d) $Y-CH_2-OH$ képletű alkoholt $X-Br$ képletű bromiddal védőgáz alatt alkalmas kondenzálószer, előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban éterhíd kialakítása közben reagáltatunk
- e) $Y-CH_2-Br$ képletű bromidot $X-OH$ képletű alkohollal védőgáz alatt alkalmas kondenzálószer, előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban éterhíd kialakítása közben reagáltatunk
- f) $Y-CHO$ képletű aldehidet $X-NHR^I$ képletű aminnal alkalmas redukálószer, előnyösen nátrium-ciano-bór-hidrid és nátrium-triacetoxi-bór-hidrid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen tetrahidrofurán és 1,2-diklór-etán elegyében aminohíd kialakítása közben reagáltatunk,
- g) $Y-CHO$ képletű aldehidet $R^V_3P^+-CHX^-$ képletű foszfóniumsóval, ahol R^V jelentése a fenti, védőgáz alatt alkalmas katalizátor jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen nátrium-metanolát jelenlétében hexán, dietil-éter és/vagy diizopropil-éter elegyében vagy nátrium-hidrid, kálium-terc-butilát vagy lítium-amid jelenlétében dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban $-CH=CH-$ híd kialakítása közben reagáltatunk,

- h) Y-CHO képletű aldehidet $(\text{R}^{\text{VI}}\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-X}$ képletű foszfonáttal, ahol R^{VI} jelentése a fenti, védőgáz alatt alkalmas katalizátor, előnyösen nátrium-metanolát, nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid, kálium-terc-butylát vagy lítium-amid jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, dietil-éterben, tetrahidrofuranban -CH=CH- híd kialakítása közben reagáltatunk és
- i) adott esetben a g) vagy h) lépésből származó -CH=CH- hídat hidrogénnel, előnyösen légköri nyomású vagy 100×10^5 Pa-ig emelt nyomású hidrogénnel alkalmas katalizátor, így átmeneti fémek vagy átmenetifém-vegyületek, előnyösen palládium vagy sói, ródiium vagy komplexei jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, metanolban vagy etanolban $20\text{-}100^\circ\text{C}$ -on $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ híd kialakítása közben hidrogénezzük,

majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk,

K) adott esetben a J) lépésből származó reakciótermék 7-es gyűrűjében lévő kettőskötést hidrogénnel, előnyösen légköri nyomású vagy 100×10^5 Pa-ig emelt nyomású hidrogénnel alkalmas katalizátor, így átmeneti fémek vagy átmenetifém-vegyületek, előnyösen palládium vagy sói, ródiium vagy komplexei jelenlétében alkalmas oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, metanolban vagy etanolban $20\text{-}100^\circ\text{C}$ -on $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ híd kialakítása közben hidrogénezzük, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk és adott esetben a terméket tisztítjuk.

12. Gyógyászati készítmények, amelyek egy vagy több, 1-10. igénypontok bármelyike szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületet, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereo-merjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában tartalmazznak, adott esetben fiziológiailag elviselhető segédanyagok mellett.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmények fájdalom leküzdésére.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmények kronikus fájdalom leküzdésére.

15. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmények neuropátiás fájdalom leküzdésére.

16. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmények neurodegeneratív megbetegedések, előnyösen Alzheimer kór, Parkinson kór vagy Huntington kór kezelésére vagy megelőzésére.

17. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény gutaütés kezelésére vagy megelőzésére.

18. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény agyi isémia kezelésére vagy megelőzésére.

19. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény agyi infarktus kezelésére vagy megelőzésére.

20. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény agyi ödéma kezelésére vagy megelőzésére.

21. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény a központi idegrendszer ellátási zavarainak, előnyösen hipoxia és anoxia kezelésére vagy megelőzésére.

22. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény epilepszia kezelésére vagy megelőzésére.

23. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény szkizofrénia kezelésére vagy megelőzésére.

24. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény emelt aminosavszint okozta pszichózisok kezelésére vagy megelőzésére.

25. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény AIDS-demencia kezelésére vagy megelőzésére.

26. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény a Tourette-szindróma kezelésére vagy megelőzésére.

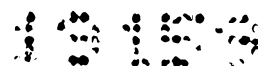
27. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény encefalomyelitisz kezelésére vagy megelőzésére.

29. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény szülés körüli aszfíxia kezelésére vagy megelőzésére.

30. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény migrén kezelésére vagy megelőzésére.

31. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény gyulladásos és/vagy allergiás reakciók kezelésére vagy megelőzésére.

32. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény depresszió kezelésére vagy megelőzésére.



33. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény lelki megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére.

34. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény vizeletinkontinencia kezelésére vagy megelőzésére.

35. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény viszketési inger kezelésére vagy megelőzésére.

36. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény diarrhoe kezelésére vagy megelőzésére.

37. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény anxiolízisre.

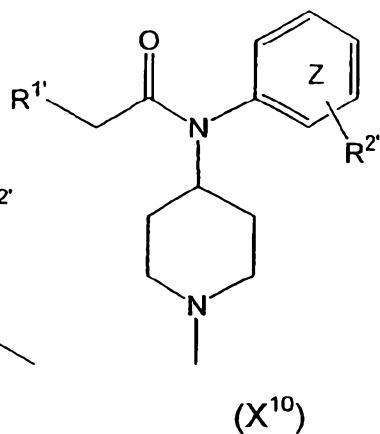
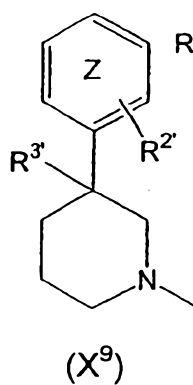
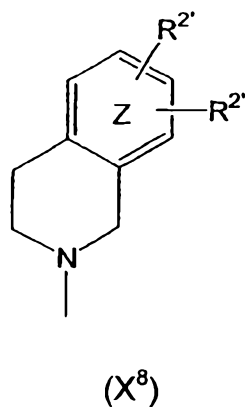
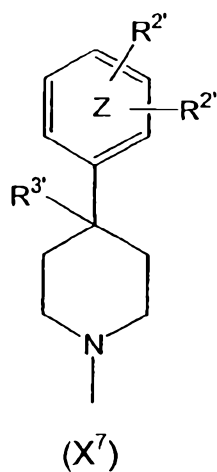
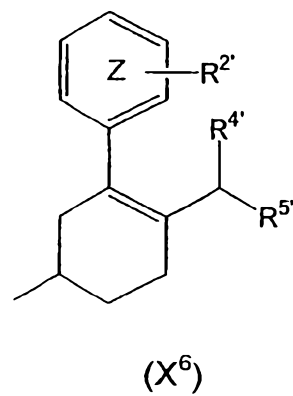
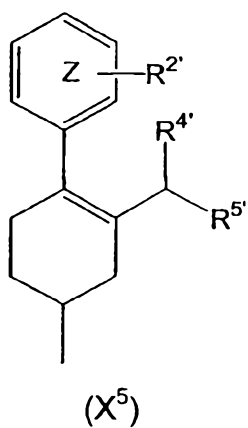
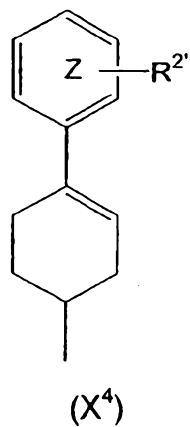
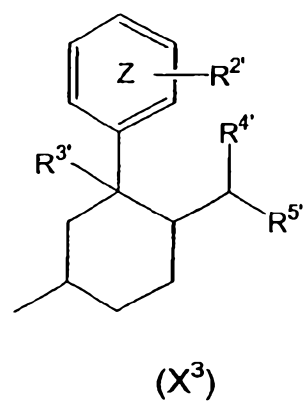
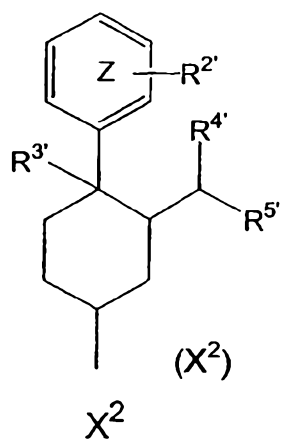
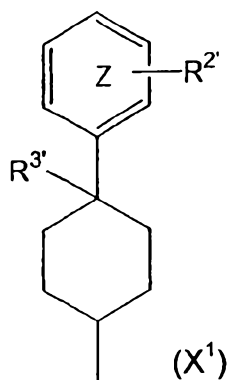
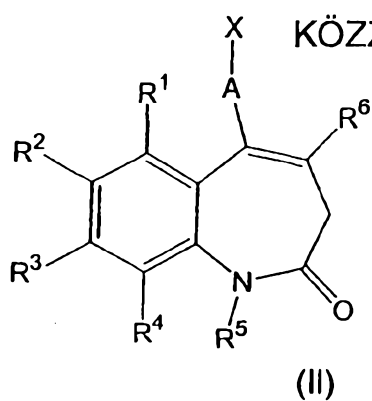
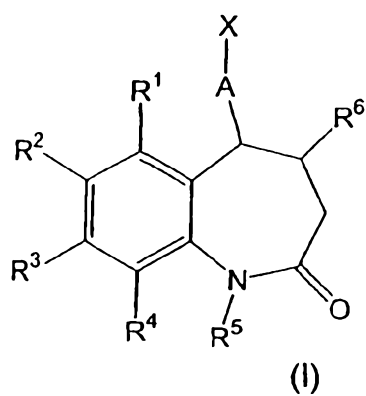
38. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény érzéstelenítésre.

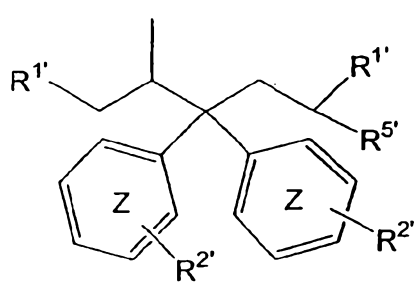
39. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek vagy tautomerjeik, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában, fájdalom leküzdésére, előnyösen kronikus vagy neuropátiás fájdalmak leküzdésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazása.

40. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti szubsztituált benzo[b]azepin-2-on-vegyületek vagy tautomerjeik, adott esetben racemátjaik, tiszta sztereoizomerjeik, különösen enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik formájában vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszőleges keverésarányú elegyeinek alakjában vagy savaik vagy bázisaik alakjában vagy sóik, különösen vagy fiziológiailag elfogadható sóik, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában, neurodegeneratív megbetegedések, így az Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, gutaütés, agyi infarktus, agyi isémia agyi ödéma, a központi idegrendszer ellátási zavarai, különösen hipoxia vagy anoxia, epilepszia, skizofrénia, emelkedett aminosavszint okozta pszichózisok, AIDS-demencia, encefalomyelitisz, Tourette féle szindróma, szülés körüli aszfixia, tinnitus, migrén, gyulladásos és/vagy allergiás reakciók, depressziók, lelki betegségek, vizeletinkontinencia, viszketés, diarrhoe kezelésére, vagy anxiolízisre vagy érzéstelenítésre alkalmas gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazása.

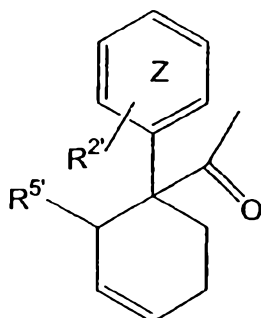
Handwritten signature: "Handwritten signature"

Handwritten date: "2004. 10. 17. RL"

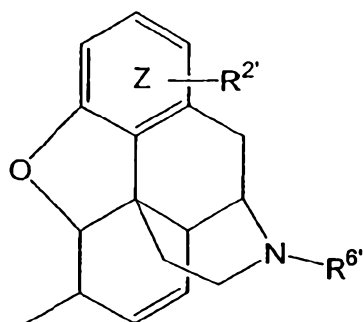




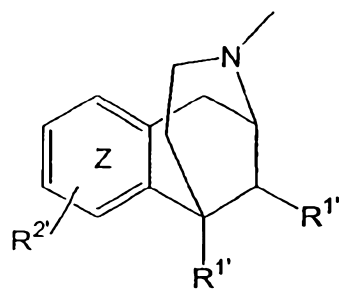
(X¹¹)



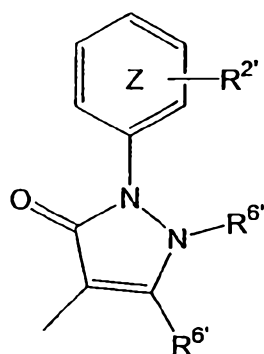
(X¹²)



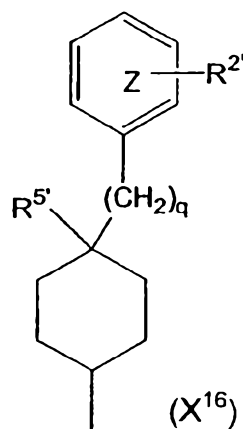
(X¹³)



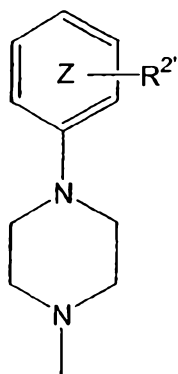
(X¹⁴)



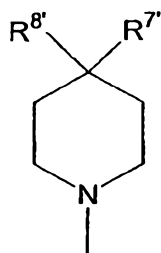
(X¹⁵)



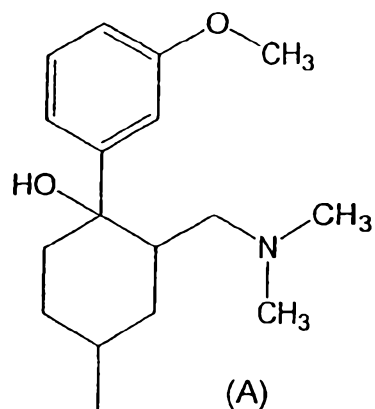
(X¹⁶)



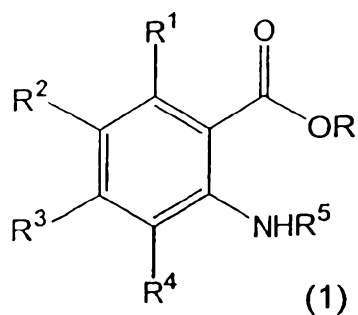
(X¹⁷)



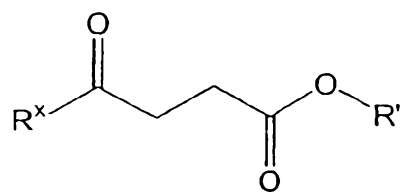
(X¹⁸)



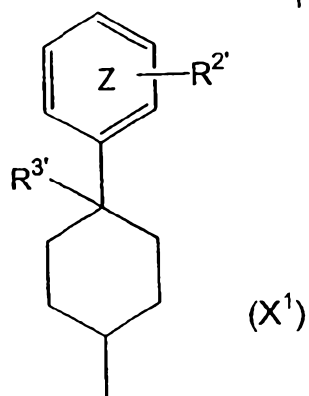
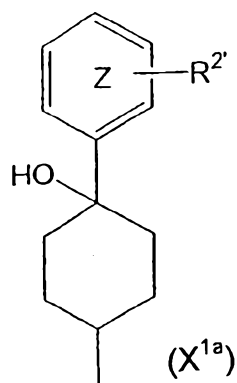
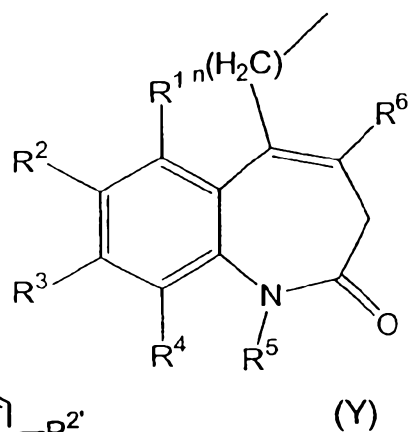
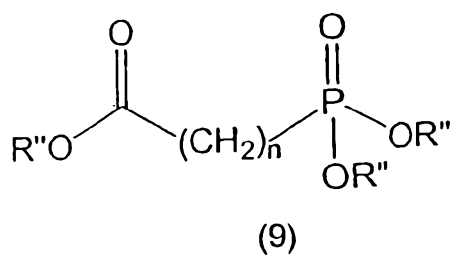
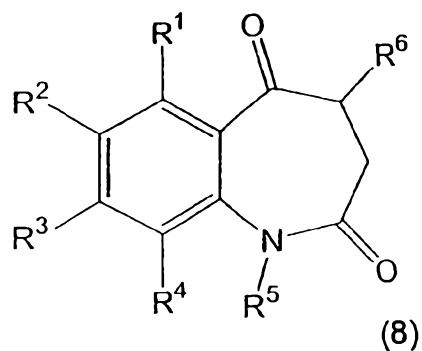
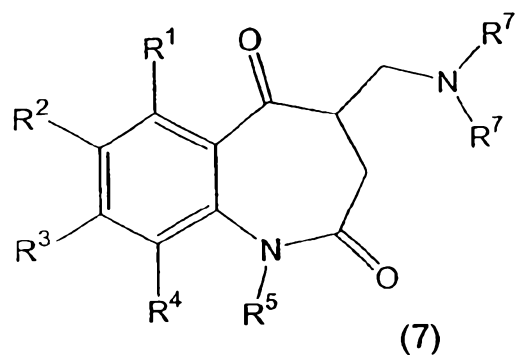
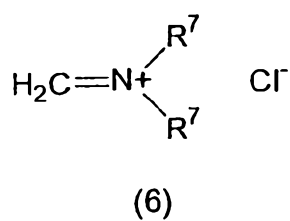
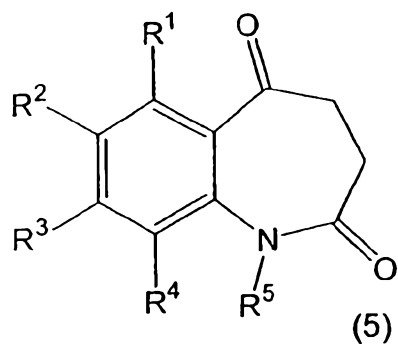
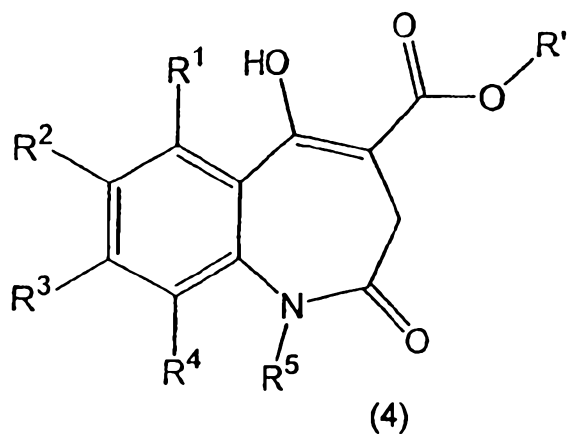
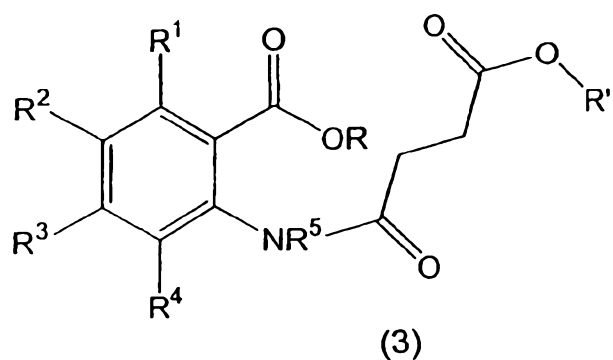
(A)



(1)



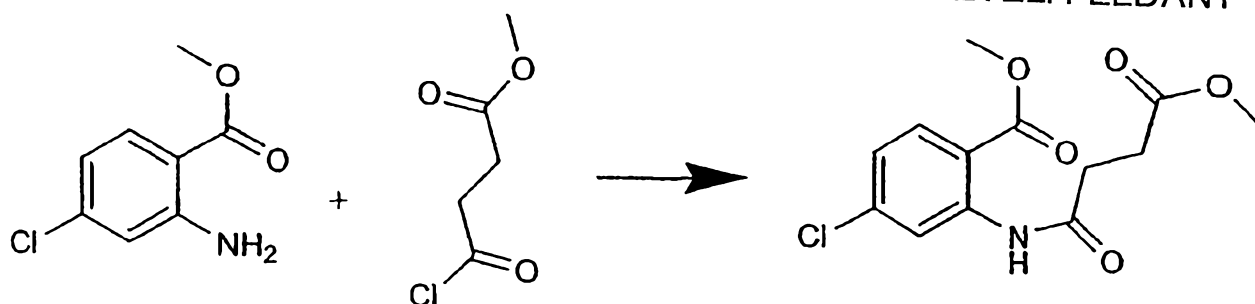
(2)



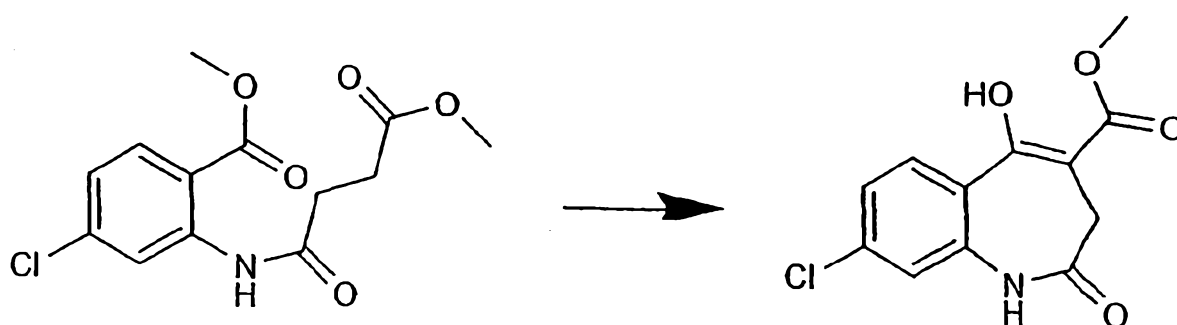
1. lépés

4/7

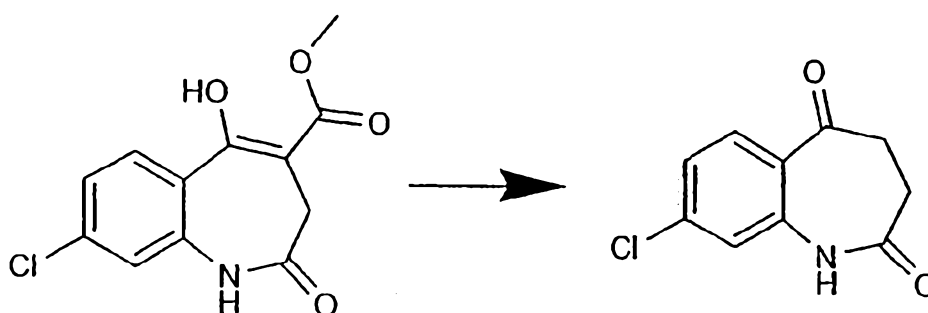
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



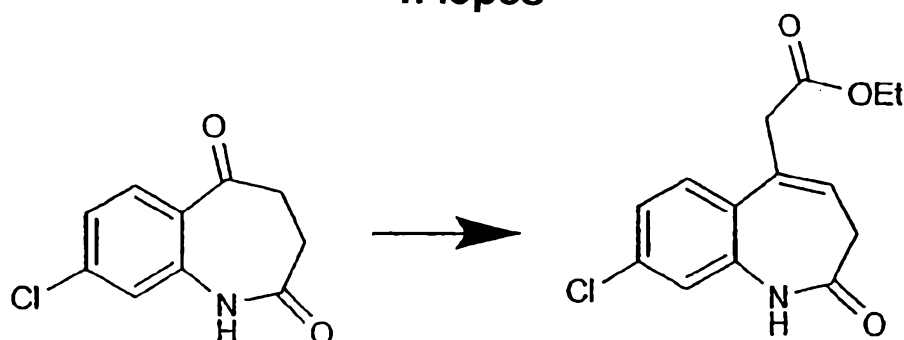
2. lépés



3. lépés

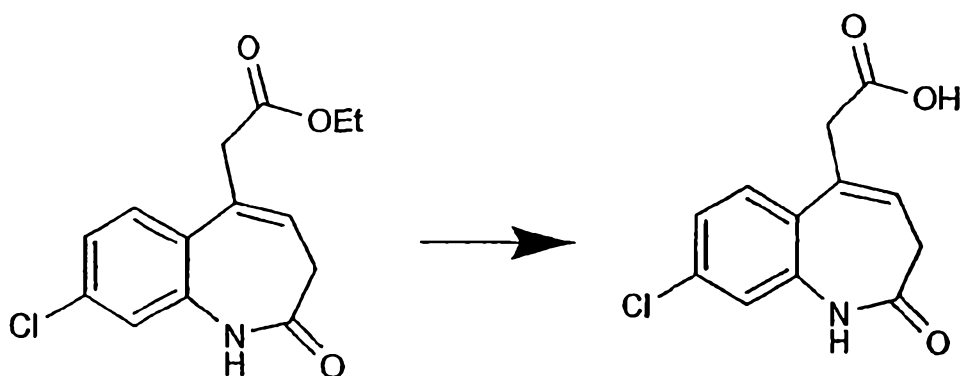


4. lépés

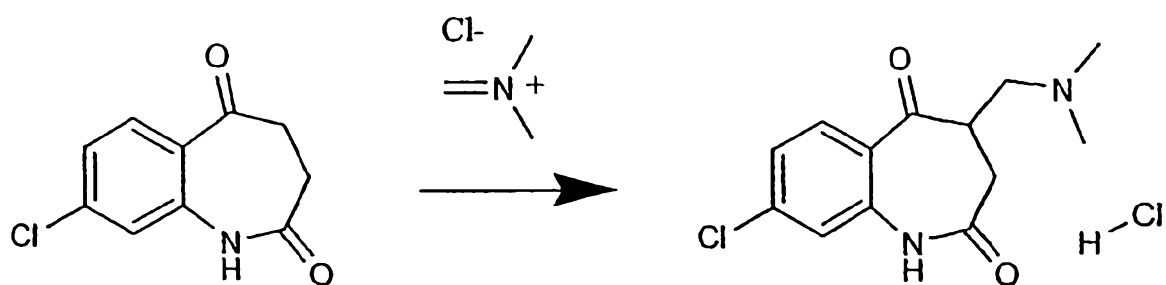


5. lépés

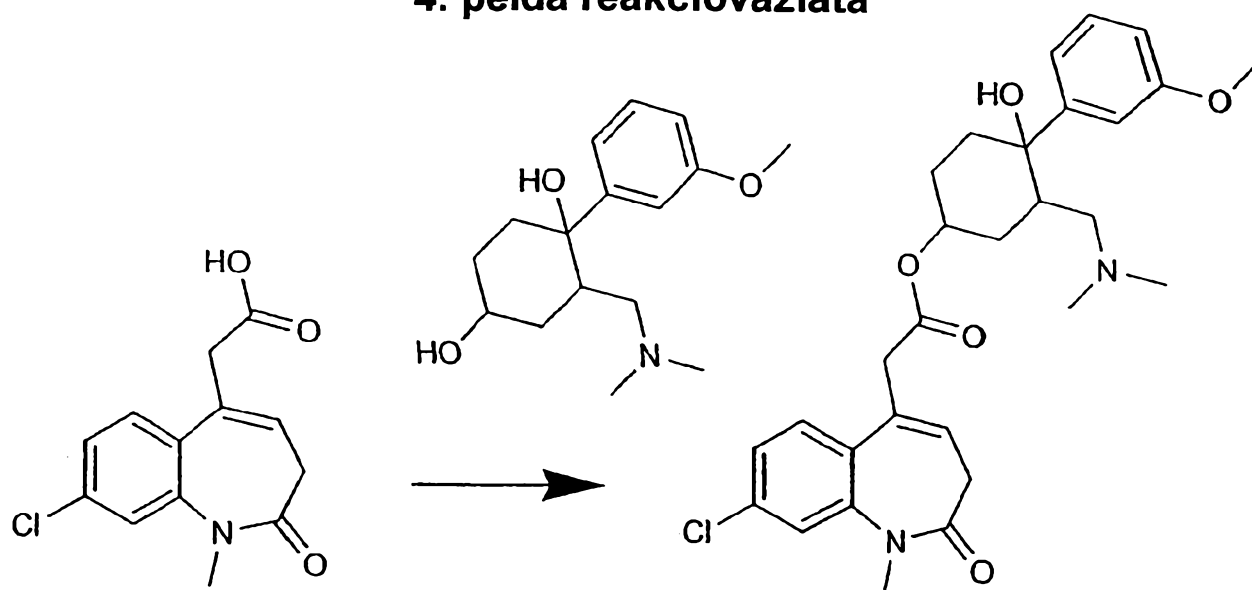
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. példa reakcióvázlata

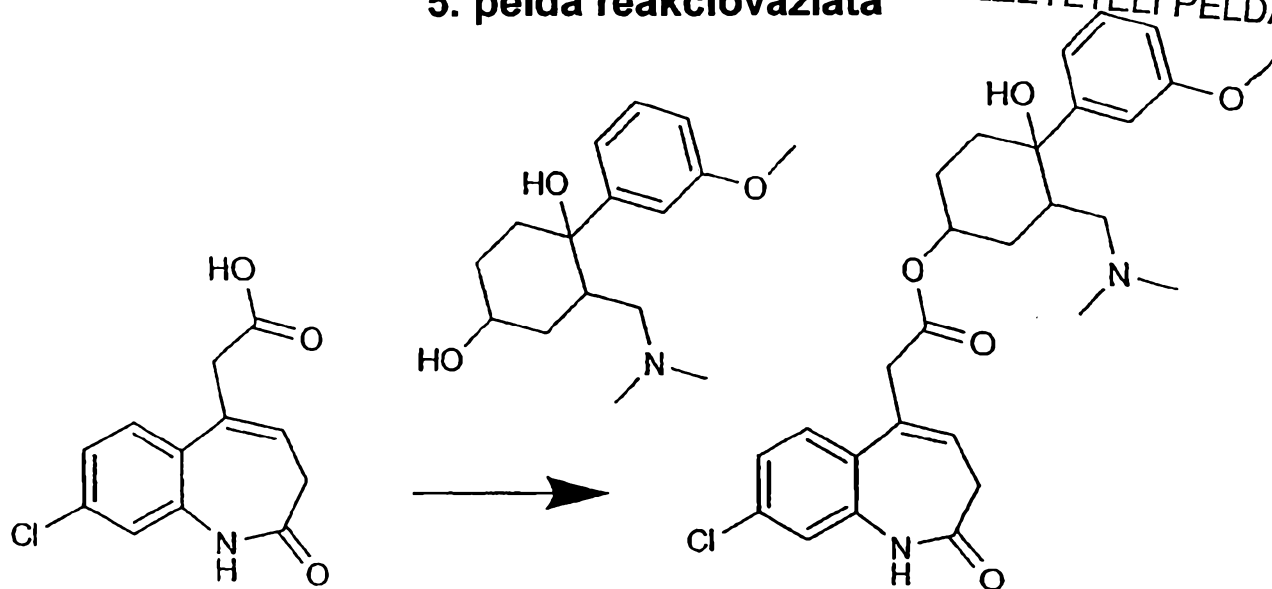


4. példa reakcióvázlata

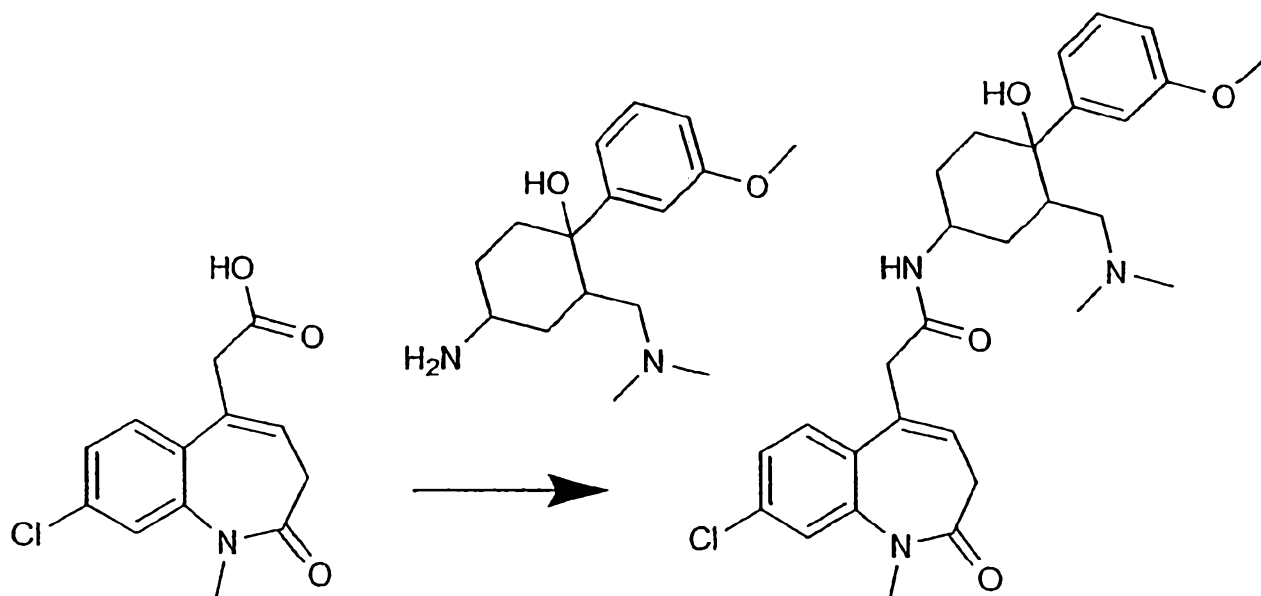


5. példa reakcióvázlata

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



6. példa reakcióvázlata



7. példa reakcióvázlata

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

