



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 909 B

(21) A bejelentés ügyszám: 1476/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 05. 02.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/518,351 1990. 05. 03. US

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 513/04

A 61 K 31/554

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

(40) A közzététel napja: 1992. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(72) Feltalálók:

Dodd, John H., Pittstown, New Jersey (US)
Schwender, Charles F., Califon, New Jersey (US)
Wustrow, David J., Ann Arbor, Michigan (US)

(73) Szabadalmaz:

Ortho Pharmaceutical Corp., Raritan,
New Jersey (US)

(74) Képvisező:

Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54) **Pirido[2,3-f][1,4]tiazepinek és pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepinek,
eljárás előállításukra, és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

A találmány új, (I) általános képletű pirido[2,3-f][1,4]tiazepinekre és pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepinekre, valamint ezek előállítására és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek kalciumcsatorna-antagonisták kardiovaszkuláris, antiasztmatikus és hörgőgörcsgátló tulajdonságokkal. Az (I) általános képletben

Y és Z metilencsoportot jelent, vagy együtt kondenzált benzolgyűrűt alkot,

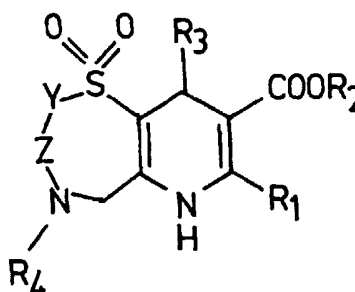
R₁ jelentése alkilcsoport,

R₂ jelentése alkilcsoport, amely adott esetben cikloalkil-, fenil-, hidroxil-, alkanoil-oxi vagy benzoil-oxi-csoporttal vagy alkil- vagy fenil-alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoporttal helyettesített,

R₃ jelentése halogénatommal vagy nitro-, trifluor-metil-, vagy oxadiazolilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy alkil-, fenil-alkil-, formil-, terc-butoxi-karbonil-, vagy amino-alkanoil-csoport

azzal a megkötéssel, hogy ha Y és Z együtt kondenzált benzolgyűrűt alkot, akkor R₄ jelentése formilcsoport.



(I)

HU 218 909 B

A találmány új pirido[2,3-f][1,4]tiazepinekre és pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepinekre, valamint ezek előállítására vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek gátolják a kalciumionok felvételét a simaizom-szövetekbe, továbbá csökkentik vagy megelőzik a kalciummechanizmusok által közvetített szövet-összehúzódást. A találmány szerinti vegyületek hatásos antihipertenzívumok és hörgőtágítók.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók kardiovaszkuláris rendellenességek, többek között magas vérnyomás, ischaemia, angina, pangásos szívelégtelenség, migrén, miokardiális infarktus és hűdés kezelésére. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá olyan egyéb rendellenességek kezelésére, mint például a túlérzékenység, allergia, asztma, menstruációs zavarok, nyelőcsővi görcsök, gasztrointesztinális mobilitási zavarok, zöldhályog, koraszülés és a vizeletkiválasztó rendszer rendellenességei. A találmány tárgya továbbá eljárás ezeknek a vegyületeknek előállítására, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 4 285 955 és 4 483 985 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból (az utóbbi az előbbiből lett kiválasztva) olyan egyszerű dihidropiridin-származékok váltak ismertté, amelyek aciklusosan szulfoncsoporttal vannak szubsztituálva, és amelyek a kalciumcsatornára antagonistát hatást fejtenek ki. Ezek a vegyületek azonban kémiaiilag egyértelműen különböznek a találmány szerinti vegyületektől.

Pagani, G. P. A. a J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2, 1392 (1974) szakirodalmi helyen 10-fenil-2H-tiopirano[3,2-b]kinolin-származékokat ismertet. Ezek a vegyületek azonban nem hatnak a kalciumcsatornára antagonisták módján.

A 4 532 248 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból olyan dihidropiridinszármazékok váltak ismertté, amelyek között szerepelnek a dihidropiridinmághoz kapcsolódó gyűrűben szulfoncsoportot tartalmazó származékok is. A leírás szerint ezek a vegyületek szív működést fokozó hatásúak.

A találmány szerinti vegyületek ugyanakkor hatékony kalciumantagonisták, vagyis gyógyhatásuk ellentétes a 4 532 298 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek hatásával.

Felismertük tehát, hogy az új (I) általános képletű pirido[2,3-f][1,4]tiazepinek és pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepinek, továbbá optikai izomerjeik (enantiomerjeik vagy diasztereomerjeik) és gyógyászatiilag elfogadható sóik, így például szerves és szervetlen savakkal, mint például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, fumsavval, maleinsavval, p-toluolszulfonsavval vagy metánszulfonsavval képzett sóik a fentiekben ismertetett értékes gyógyhatásúak. Az (I) általános képletben Y és Z metilénecsoportot jelent, vagy együtt kondenzált benzolgyűrűt alkot,

R₁ jelentése 1–7 szénatomos egyenes vagy elágazó lánccú alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–7 szénatomos egyenes vagy elágazó lánccú alkilcsoport, amely adott esetben 3–7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, hidroxil-, 2–6 szénatomos

aakanoil-oxi- vagy benzoil-oxi-csoporttal vagy 1–7 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal mono- vagy diszubsztituált aminosocsoporttal helyettesített,

5 R₃ jelentése halogénatommal vagy nitro-, trifluor-metil-, vagy oxadiazolilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos egyenes vagy elágazó lánccú alkil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, formil-, terc-butoxi-karbonil- vagy amino-(2–6 szénatomos alkanoil)-csoport

20 azzal a megkötéssel, hogy ha Y és Z együtt kondenzált benzolgyűrűt alkot, akkor R₄ jelentése formilcsoport.

15 A találmány tárgya továbbá a következőkben még részletesen ismertetett eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak, és így alkalmazhatók a simaizomzat által történő kalciumion-felvétel gátlására, valamint a simaizomszövetek kalciumionok által közvetített összehúzódásának enyhítésére vagy megelőzésére. Így ezek a gyógyászati készítmények felhasználhatók tehát kardiovaszkuláris rendellenességek, így például magas vérnyomás, ischaemia, angina, pangásos szívelégtelenség, miokardiális infarktus és hűdés kezelésére. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények felhasználhatók továbbá például a túlérzékenység, allergia, asztma, hörgőgörcsök, menstruációs zavarok, nyelőcsővi görcsök, gasztrointesztinális mozgékonyági rendellenességek, zöldhályog, koraszülés és a vizeletkiválasztó rendszer rendellenességeinek kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek (I) általános képletében

35 R₁ jelentése metilcsoport,

R₂ jelentése etilcsoport vagy szubsztituált 1–7 szénatomos alkilcsoport, és az utóbbinál a szubsztituens acetoxi vagy a megadott módon helyettesített aminocsoport,

40 R₃ jelentése a megadott módon szubsztituált fenilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos, egyenes vagy elágazó lánccú alkil-, benzil-, formil-, terc-butoxi-karbonil- vagy amino- (2–6 szénatomos alkanoil)-csoport.

45 Természetesen előnyösek ezeknek az (I) általános képletű vegyületeknek az optikai izomerjei (enantiomerjei vagy diasztereomerjei) és gyógyászatiilag elfogadható sói is.

50 Különösen előnyösek a következőkben felsorolt találmány szerinti vegyületek:

1. [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]-tiazepin-8-karboxilát];

55 2. [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidropirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

60 3. etil-[9-(2,3-diklórfenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

4. etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-4-etil-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

5. etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

6. etil-[4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-9-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

7. etil-[1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-9-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

8. etil-[1,1-dioxo-4-etil-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-9-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

9. etil-[4-(2,3-diklór-fenil)-5,5-dioxo-10-formil-2-metil-1,4,10,11-tetrahidro-pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepin-3-karboxilát];

10. [2-acetoxi-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

11. [2-(pivaloil-oxi)-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido [2,3-f]-[1,4]tiazepin-8-karboxilát];

12. [2-(N,N-dibenzil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]; és

13. [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-4-etil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát].

Az Y és Z helyén egyaránt metilénecsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz a pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-származékok az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

A (6) képletű tiazepinonszármazék bizonyos dihidro-piridin-származékok előállításában kulcsköztitermék, és a következőképpen állítottuk elő: Először az 1. reakcióvázlat 1. és 2. lépéseiben ismertetett módon, illetve az 1. és 2. referenciapéldákban leírt módon előállítható BOC-védőcsoporttal ellátott (1) képletű cisztamint epiklórhidrinnel reagáltatjuk, majd az így kapott (2) képletű köztitermék klórhidrinszármazékot gyűrűzésnek vetjük alá, a (4) képletű tiazepinolszármazékot kapva. A (2) képletű klórhidrinszármazék ciklizálódása a (3) képletű epoxidszármazékon át megy végbe. A karbamátanionnal végbemenő nukleofil támadás az epoxidgyűrűt megnyitja a kevésbé gátolt oldalról, aminek eredményeképpen a (4) képletű tiazepinolszármazék képződik. A (3) képletű köztitermék epoxidszármazék elkülöníthető akkor, ha csak 1 mólekvalens bázist használunk; vagy pedig a (2) képletű klórhidrinszármazékot közvetlenül a (4) képletű tiazepinollá ciklizálhatjuk 2 mólekvalens: bázis adagolása útján. A (4) képletű tiazepinolszármazékot először 3-klór-peroxibenzoessavval oxidáljuk, majd az így kapott (5) képletű 1,1-dioxo-tiazepinolszármazékot Jones-reagenssel a (6) képletű dioxo-tiazepinonszármazékká oxidáljuk.

Egy így kapott (6) képletű ketoszulfonszármazékot ezután egy megfelelően szubsztituált aldehiddel és egy szubsztituált 3-amino-akrilát-származékkal reagáltat-

juk a (7) képletű dihidropiridinszármazékok előállítása céljából. Ezt követően a terc-butoxi-karbonil-védőcsoportot eltávolítjuk úgy, hogy a (7) képletű dihidropiridinszármazékot savval kezeljük. Az így kapott (8) képletű vegyület szabad aminocsoportját ezután benzilbromiddal alkilezhetjük, egy (9) képletű vegyületet kapva. Egy további lehetőség abban áll, hogy egy (8) képletű vegyületet egy megfelelő aldehiddel vagy ketonnal redukív aminálásnak vetünk alá, egy (10) képletű vegyületet kapva. Az utóbbiban X_1 és X_2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport. Továbbá egy (8) képletű amin acilezhető különböző karbonsavakkal (ezeknél X_3 jelentése aminocsoport és Y jelentése oxigénatom). Ha az észter oldalláncban egy alkoxicsoport van jelen – miként ez fennáll a (12) képletű vegyületeknél –, akkor ez a csoport acilezhető és a terc-butoxi-karbonil-védőcsoport eltávolítható, majd az így kapott (13) képletű vegyületek ezután benzilezhetők, alkilezhetők vagy acilezhetők a (8) képletű vegyületekkel analóg módon.

Az Y és Z helyén együttesen benzolgyűrűt hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz a pirido[3,2-b]-[1,5]benzotiazepin-származékok előállíthatók a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon.

Az ismert (14) képletű benzotiazepinon-származékból a (15) képletű 1,1-dioxo-benzotiazepinon-származék előállítható három lépésben a Federsel, H. J. és munkatársai által a Tetrahedron Letters, 21, 2229 (1986) szakirodalmi helyen ismertetett módon. A (16) képletű dihidropiridinszármazék úgy állítható elő, hogy a (15) képletű vegyületet egy megfelelő aldehiddel és szubsztituált 3-amino-akrilát-származékkal reagáltatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása során a hatóanyagot szokásos gyógyszerkészítmény-előállítási módszereket alkalmazva a gyógyszergyártásban rendszeresen használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük. A hordozóanyag a gyógyszerkészítmény alkalmazásának módjától, azaz például intravénás, orális vagy parenterális beadásra alkalmasságtól függően igen sokféle lehet. Orális dózisegységek előállítása során használhatunk például hordozóanyagként vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, továbbá segédanyagként színezékeket, konzerválószerkeket és ízesítőanyagokat, ha folyékony halmazállapotú készítményeket, például szuszpenziókat, elixíreket vagy oldatokat állítunk elő. Ha viszont szilárd halmazállapotú, orálisan beadható készítményeket, így például porokat, kapszulákat vagy tablettákat állítunk elő, akkor hordozó- és segédanyagként használhatunk keményítőféleségeket, cukrokat, hígítóanyagokat, granulálóanyagokat, csúsztatókat, kötőanyagokat és szétválasztó anyagokat. Beadásuk egyszerűsége miatt a leginkább előnyös, orálisan beadható dózisegységnek a tablettákat és a kapszulákat tekintjük, amelyeknél nyilvánvaló módon szilárd hordozóanyagokat hasznosítunk. Ha kívánatos, a tablettákat szokásos módszerekkel elláthatjuk cukorbevonattal vagy gyomorban oldódó bevonattal. Parenterálisan beadható készítményeknél hordozóanyagként rendszerint steril vizet használunk, bár egyéb komponenseket, így például oldékonyságot elősegítő anyagokat vagy konzerváló-

szereket is hasznosíthatunk. Előállíthatók injektálható szuszpenziók is, ezeknél megfelelő folyékony hordozóanyagokat, szuszpendálószerkeket és egyéb komponenseket használhatunk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények elkészíthetők aeroszol formájában is. Ezek a gyógyászati készítmények dózisegységként – azaz például tablettaként, kapszulaként, porként, injektálható készítményként vagy teáskanállal adagolható készítményként – mintegy 0,001–100 mg/kg, előnyösen mintegy 0,001–20 mg/kg dózisu hatóanyagot tartalmaznak.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani:

1. referenciapélda

bisz-N-(terc-Butoxi-karbonil)-cisztamin

Összekeverjük 46,95 g (0,285 mol) cisztamin-dihidroklorid 1 liter tetrahidrofuránnal készült oldatát, és 33,33 g (0,833 mol) nátrium-hidroxid 500 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott keverékhez 100,0 g (0,458 mol) diterc-butyl-dikarbonátot adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a vizes fázist elválasztjuk, és 500-500 ml dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 78,2 g (78%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olyan fehér csapadék formájában, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 325.

2. referenciapélda

N-(terc-Butoxi-karbonil)-2-amino-etán-tiol

77,37 g (0,220 mol), az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított bisz-N-(terc-butoxi-karbonil)-cisztamin 1 liter etanollal készült oldatához hozzáadunk 32,5 g (0,859 mmol) nátrium-bór-hidridet. Ekkor viharos gázfejlődés kezdődik, majd 40 percen belül befejeződik. Ezt követően a reakcióelegyet további fél órán át keverjük, majd 2,5 liter hideg híg citromsav-oldatba (pH 6) öntjük. Az így kapott keveréket 1-1 liter kloroformmal háromszor extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószer csökkentett nyomáson lehajtjuk. Az így kapott maradék desztillálásakor 41,5 g (53%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek forráspontja 66–73 °C 0,25 Torr nyomáson.

3. referenciapélda

[2-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-(3-klór-2-hidroxi-propil)-tioéter

40 g (225 mmol), a 2. referenciapéldában ismertetett módon előállított N-(terc-butoxi-karbonil)-2-amino-etán-tiol és 35,4 g (383 mmol) epiklórhidrin 300 ml etanollal készült oldatát 0 °C-ra lehűtjük, majd 35,4 g kálium-karbonátot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 90 perc leforgása alatt szobahőmérsékletre melegítjük, majd Celite márkanevű szűrőanyagot átszűrjük. A szűrletből az illékony komponenseket csökkentett nyomáson eltávolítjuk, amikor 62,09 g (100%)

mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olyan tiszta olajként, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 270.

5 4. referenciapélda

4-(N-terc-Butoxi-karbonil)-6-hidroxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin

30 g (111,52 mmol), a 3. referenciapéldában ismertetett módon előállított [2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-(3-klór-2-hidroxi-propil)-tioéter 500 ml dime-til-formamiddal 0 °C-on készült oldatához 15 perc leforgása alatt három adagban 9,81 g (245 mmol) nátrium-hidridet adunk, majd ezt követően a reakcióelegyet 1 óra és 15 perc leforgása alatt szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután 2,5 liter jeges vízbe öntjük, majd a vizes elegyet 1-1 liter kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A kapott maradékot kromatográfias tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 12,47 g (48%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 80–82 °C olvadáspontú fehér csapadék formájában, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 234.

5 5. referenciapélda

4-(N-terc-Butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-6-hidroxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin

30 19,2 g (111 mmol) 3-klór-perbenzoesav 130 ml kloroformmal készült oldatához 1 óra leforgása alatt, cseppenként hozzáadjuk 11,7 g (50,6 mmol), a 4. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(N-terc-butoxi-karbonil)-6-hidroxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin 100 ml kloroformmal készült oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 11,37 g (85%) mennyiségben a 123–124 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 266.

45 6. referenciapélda

4-(N-terc-Butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin-6-on

110 ml 0 °C-ra lehűtött acetoneban feloldunk 10,0 g (37,7 mmol), az 5. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(N-terc-butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-6-hidroxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepint, majd az így kapott oldathoz hozzáadunk 18,8 ml frissen készített Jones-reagenst. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 5 ml metanolt adunk hozzá. 15 perc elteltével a reakcióelegyet átszűrjük magnézium-szulfáton, majd a szűrletet azonnal bepároljuk. A maradékot szilikagél-rétegen átszűrjük, kloroform és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 9,67 g (87%) mennyiségben a 172–173 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 264.

1. példa

Etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-4-(terc-butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f]-[1,4]tiazepin-8-karboxilát]

2,00 g (7,60 mmol), a 6. referenciapéldában ismertett módon előállított 4-(N-terc-butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin-6-on, 1,33 g (7,60 mmol) 2,3-diklór-benzaldehid és 0,98 g (7,60 mmol) 3-amino-krotonsav-etil-észter 40 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk, majd az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és 85 ml toluóllal helyettesítjük. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával további 2 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. Így 2,45 g (6% mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

2. példa

Etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]

2,45 g (4,6 mmol), az 1. példában ismertett módon előállított etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-4-(terc-butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát] 150 ml etil-acetáttal készült oldatát 0 °C-ra lehűtjük, majd gáz alakú hidrogén-kloriddal telítjük. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegítjük, majd visszahűtjük ismét 0 °C-ra és 200 ml hideg 4 N nátrium-hidroxid-oldattal rázzuk. A vizes fázist ezután elválasztjuk, majd 100-100 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az etil-acetátos fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd az egyesített szerves extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószereket ezt követően csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a kapott maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Így 1,86 g (94%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

3. példa

Etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidropirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]

0,500 g (1,16 mmol), a 2. példában ismertett módon előállított etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-tetrahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát] 10 ml acetonitrillel készült keverékéhez hozzáadunk 0,240 g 37%-os vizes formaldehid-oldatot és 0,062 g (1,16 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet, majd 15 perc elteltével 6 csepp ecetsavat. Ezután a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 30 ml vizet adunk hozzá, és az így kapott vizes elegyet 40-40 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az első extrahálást követően a pH-értékét 8-ra beállítjuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és ezután 3 ml trietil-aminnal elegyítjük. 1,5 órán át történő állást követően az illékony komponenseket csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá,

eluálószerként 1,5 térfogat% metanolt és 0,1 térfogat% ammóniát tartalmazó kloroformot használva. Az ekkor termékként kapott olaj dietil-éterrel végzett eldörzsöléskor megszilárdul. Így 0,479 g (92%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa

Etil-[4-(N-benzil)-9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f]-[1,4]tiazepin-8-karboxilát]

0,400 g (0,92 mmol) etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát], 0,190 g (1,11 mmol) benzil-bromid és 0,213 g (1,55 mmol) kálium-karbonát 10 ml acetonitrillel készült keverékét 3 órán át melegítjük, majd lehűtjük, a szilárd részt kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot ezután szilikagélen kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,313 g (65%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa (nem találmány szerinti vegyület)

[2-(N-Benzil-N-metil-amino)-etil]-[4-(terc-butoxi-karbonil)-9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-5a-hidroxi-2,3,4,5,6,9-oktahidro-7-metil-pirido[2,3-f]-[1,4]tiazepin-8-karboxilát]

8,39 g (31,9 mmol), a 6. referenciapéldában ismertett módon előállított 4-(N-terc-butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin-6-on, 5,58 g (31,9 mmol) 2,3-diklór-benzaldehid és 7,91 g (31,9 mmol) 3-amino-krotonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-észter 40 ml etanollal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 17 órán át forraljuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. A kiszűrt csapadékot 50 ml dietil-éterrel mossuk, amikor 10,72 g (50%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 668.

6. példa

Etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát] optikai rezolválása

2,41 g (5,59 mmol), a 2. példában ismertett módon előállított racém etil-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]-ot feloldunk 100 ml forró metanolban, majd az így kapott oldathoz hozzáadunk 2,10 g (5,59 mmol) D-dibenzoil-tartarátot. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot etil-acetátból háromszor kristályosítjuk. Az így kapott sót ezután szabad bázissá alakítjuk át úgy, hogy a só kloroformos oldatát vizes ammónium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A kapott (+)-izomer fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{+7,7^\circ}$ ($c=0,41\%$ kloroform). A (-)-izomer hasonló módon állítható elő L-dibenzoil-borkósavat használva. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{-8,0^\circ}$ ($c=0,40\%$ kloroform).

7. referenciapélda

5-(N-Formil)-3-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,5]-benzotiazepin

0,480 g (2,31 mmol), Federsel, H. J. és munkatársai által a Tetrahedron Letters, 21, 2229 (1986) szakirodalmi helyen ismertett módszerrel előállítható 5-formil-2,3,4,5-tetrahidro-[1,5]-benzotiazepin-3-on 10 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 0,090 g (2,38 mmol) nátrium-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet megosztjuk telített vizes ammónium-klorid-oldat és kloroform között. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószerket csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Így terméként 0,452 g (94%) mennyiségben olyan olajat kapunk, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 210.

8. referenciapélda

1,1-Dioxo-5-(N-formil)-3-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,5]-benzotiazepin

0,946 g (5,5 mmol) 3-klór-peroxi-benzoésav 20 ml kloroformmal készült oldatához hozzáadjuk 0,450 g (1,93 mmol), a 7. referenciapéldában ismertetett módon előállított 5-(N-formil)-3-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,5]-benzotiazepin 10 ml kloroformmal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd az oldószerket csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 10-10 ml vízzel kétszer eldörzsöljük, majd a vizet elpárologtjuk. Így 0,443 g (95%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 242.

9. referenciapélda

1,1-Dioxo-5-(N-formil)-2,3,4,5-tetrahidro-(1,5)-benzotiazepin-3-on

0,443 g (1,83 mmol), a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1,1-Dioxo-5-(N-formil)-3-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,5]-benzotiazepin 5 ml acetonnal készült oldatához hozzáadunk 0,54 ml (1,40 mmol) Jones-reagenst, majd az így kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 percen át forraljuk. Ezt követően további 0,15 ml Jones-reagenst adagolunk, majd a forralást 20 percen át folytatjuk. Lehűtése után a reakcióelegyet magnézium-szulfáton átszűrjük, majd az oldószerket csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kloroformmal eldörzsöljük, majd szűrést végzünk. A szűrlet bepárlásakor 0,418 g (95%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek D. C. I.-tömegspektruma (M+H) 240.

7. példa

Etil-[4-(2,3-diklór-fenil)-5,5-dioxo-10-formil-2-metil-1,4,10,11-tetrahidropirido[3,2-b](1,5)-benzotiazepin-3-karboxilát]

0,410 g (1,71 mmol), a 9. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1,1-dioxo-5-(N-formil)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,5]-benzotiazepin-3-on, 0,297 g (1,71 mmol) 2,3-diklórbenzaldehyd és 0,219 g (1,71 mmol) 3-amino-krotonsav-etilészter 7 ml etanollal készült oldatát vissza-

folyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk, majd az oldószerket csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélén, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így olaj formájában 0,75 g (86%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A terméket végül kloroform és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspontja: 185–187 °C.

8. példa

[2-Acetoxi-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]

a) [2-Hidroxi-etil]-[4-(terc-butoxi-karbonil)-9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-5a-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,9,9a-oktahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]

9,06 g (34,5 mmol), a 6. referenciapéldában ismertetett módon elő állított 4-(N-terc-butoxi-karbonil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1,4-tiazepin-6-on, 6,03 g (34,5 mmol) 2,3-diklór-benzaldehyd és 5,00 g (34,5 mmol) 3-amino-krotonsav-2-hidroxi-etil-észter 200 ml etanollal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk, majd az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot toluolban visszafolyató hűtő alkalmazásával további 2 órán át forraljuk. Lehűtés után a kivált csapadékot kiszűrjük, amikor 6,75 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A szűrlet bepárlása, majd a maradék kromatográfiás tisztítása után (a kromatografáláshoz eluálószerként etil-acetát és hexán 2,5:1 térfogatarányú elegyét használjuk) további 3,78 g terméket kapunk.

b) [2-Acetoxi-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]

0,500 g (0,97 mmol), a fenti a) lépésben ismertetett módon előállított [2-hidroxi-etil]-[4-(terc-butoxi-karbonil)-9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-5a-hidroxi-2,3,4,5,5a,6,9,9a-oktahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]-ot feloldunk 5 ml piridin és 5 ml ecetsavanhidrid elegyében, majd az így kapott oldatot 2 órán át keverjük. Ezt követően az oldószerket csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot 25 ml etil-acetátban szuszpendáljuk. A kapott szuszpenziót 0 °C-ra lehűtjük, majd gáz alakú hidrogén-kloriddal telítjük. 90 perc elteltével a reakcióelegyet 30 ml 4 N nátrium-hidroxid-oldatba öntjük. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A vizes fázist 30-30 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 2 térfogatmetanol és 0,1 térfogatammóniát tartalmazó kloroformot használva. Így 0,351 g (89%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér csapadék formájában.

9. példa

[2-Acetoxi-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido(2,3-f)[1,4]-tiazepin-8-karboxilát]

0,880 g (1,69 mmol), a 8. példában ismertetett módon előállított [2-acetoxi-etil]-[9-(2,3-diklór-fenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát] és 1 ml 38%-os vizes formaldehidoldat 20 ml acetonitrillel készült keverékéhez hozzáadunk 0,070 g (1,69 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet, majd 1 óra elteltével 0,5 ml ecetsavat. A reakcióelegyet ezt követően további 2 órán át keverjük, majd 40 ml vizet adunk hozzá. Ezután a vizes elegy pH-értékét 6 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal 9-re beállítjuk, majd 30-30 ml kloroformmal háromszor extrahálást végzünk.

5

Az egyesített szerves extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 2 térfogat% metanolt és 0,1 térfogat% ammóniát tartalmazó kloroformot használva. Így 0,743 g (82%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

10

Az előző példákban felsorolt dihidropiridinszármazékok, valamint további találmány szerinti reprezentatív vegyületek fizikai adatait adjuk meg a következőkben az 1. táblázatban.

1. táblázat
(Ia) általános képletű vegyületek

R ₃ #	R ₄ ***	R ₂	Összegképlet	D. C. I. tömegspektrum	Olvadáspont (°C)
2,3-diklór	H	etil	C ₁₈ H ₂₀ C ₁₂ N ₂ O ₄ S.HCl.3/2 H ₂ O	431	145–147
2,3-diklór	BOC	etil	C ₂₃ H ₂₈ C ₁₂ N ₂ O ₄ S	531	228–230
pentafluor	BOC	etil	C ₂₃ H ₂₅ F ₅ N ₂ O ₄ S	553	224–226
2,3-diklór	Bz	etil	C ₂₅ H ₂₆ C ₁₂ N ₂ O ₄ S	521	219**
pentafluor	H	etil	C ₁₈ H ₁₇ F ₅ N ₂ O ₄ S	453	211–213
2,3-diklór	Me	etil	C ₁₉ H ₂₂ C ₁₂ N ₂ O ₄ S	445	206–208
2-CF ₃	BOC	etil	C ₂₅ H ₂₉ F ₉ N ₂ O ₆ S	531	213–215
2-CF ₃	H	etil	C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ S	431	125**
pentafluor	Me	etil	C ₁₉ H ₁₉ F ₅ N ₂ O ₄ S	467	212–215
2,3-diklór	CHO	etil	C ₂₃ H ₂₀ C ₁₂ N ₂ O ₅ S*	507	185–187
2,3-diklór	Et	etil	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ S.HCl.3/2 H ₂ O	459	185–188
2-Cl, 6-F	H	etil	C ₁₈ H ₂₀ ClF ₂ N ₂ O ₄ S	415	118–120
3-nitro	H	etil	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₆ S	408	186–188
2,3-diklór	Pr	etil	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	473	196–198
2-nitro	H	etil	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₆ S	408	171–173
2,3-diklór	iPr	etil	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	473	217–218
2,3-diklór	heptil	etil	C ₂₅ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	529	142–144
1,2,5-oxadiazolil	H	etil	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₅ S.HCl	405	216–219
3-nitro	Et	etil	C ₂₀ H ₂₅ N ₂ O ₆ S.HCl.3/2 H ₂ O	436	195**
2,3-diklór	H	etil	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ S (-)	431	190**
2,3-diklór	H	etil	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ S (+)	431	193**
2,3-diklór	NH ₂ CH ₂ CO	etil	C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	488	166**
2,3-diklór	H	N-Bz-N-(Me)-etil-	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄ Cl ₂ S	550	132–135
2,3-diklór	Me	N-Bz-N-(Me)-etil-	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₄ Cl ₂ S	564	166–168
2,3-diklór	Me	N-Bz-N-(Me)-etil-	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₄ Cl ₂ S.2HCl.H ₂ O	564	173**
2,3-diklór	Me	2-acetoxi-etil-	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	503	168–170
2,3-diklór	Me	2-hidroxi-etil-	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ S	461	203–204
2,3-diklór	H	2-acetoxi-etil-	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	489	179–181
2,3-diklór	H	2-hidroxi-etil-	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₅ S	447	197–199
2,3-diklór	H	ciklopropil-metil-	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	457	199–200
2,3-diklór	H	ciklopropil-metil-	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	471	177–179

1. táblázat (folytatás)

R ₃ [#]	R ₄ ^{***}	R ₂	Összegképlet	D. C. I. tömeg- spektrum	Olvadáspont (°C)
2,3-diklór	H	2-(izobutiril-oxi)- etil-	C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	531	185–185
2,3-diklór	Me	2-(benzoil-oxi)- etil-	C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	565	108–110
2,3-diklór	Et	2-NBz(Me)-etil-	C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S.2HCl.H ₂ O	578	171–173
3-nitro	Me	2-NBz(Me)-etil-	C ₂₇ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S.2HCl.H ₂ O	541	148**
2,3-diklór	Me	2-NBz ₂ -etil-	C ₃₃ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S.2HCl.H ₂ O	640	175**
2,3-diklór	Me	3-Ph-propil	C ₃₃ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S.HCl	535	173**
2-klór-3-NO ₂	Me	etil	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₄ S	456	199–201
2,3-diklór	iPr	2-acetoxi-etil-	C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	531	181–183
2,3-diklór	Et	2-acetoxi-etil	C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	571	187–189
2,3-diklór	Bz	2-acetoxi-etil-	C ₂₇ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	579	102–104
2-klór	Me	etil	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ S	411	223–224

=a felsorolt helyettesítővel szubsztituált fenilcsoport

* =benzotiazepingyűrű-rendszer

** =bomlik

*** =a rövidítések jelentése a következő:

iPr =izopropil; BOC=terc-butoxi-karbonil; Me=metil;

Et =etil; Pr=propil; Bz=benzil; Ph=fenil

A következőkben ismertetésre kerülő 2. táblázatban a nitrendipine-kötés gátlásával, valamint a kalciumfüggő simaizom-összehúzódás gátlásával kapcsolatos ada-

tokat adjuk meg a találmány szerinti vegyületek közül néhány reprezentatív vegyületre, a gátlási értékeket szá-
30 zalékosan ismertetve.

2. táblázat

Kalciumcsatornaantagonista-aktivitás
(1a) általános képletű vegyületek

R ₃ [#]	R ₄ ^{***}	R ₂	Nitrendipine-kötés	Légcső százalékos gátlás/pm	Aorta százalékos gátlás/Nm
2,3-diklór	H	etil	99%, 105 nM	73/1,0; 43/0,1	96/1,0; 85/0,1; 21/0,01
2,3-diklór	BOC	etil	32% és 1,0 μM	0/2,0	18/1,0; 4/0,3
pentafluor	BOC	etil	24% és 1 μM	7/2,0	37/1,0; 0/0,1
2,3-diklór	Bz	etil	210 nM	32/2,0; 10/0,01	79/1,0
pentafluor	H	etil	90 nM	98/1,0; 63/0,01; 13/0,01	95/1,0; 89/0,1; 61/0,01,
2,3-diklór	Me	etil	120 nM	98/2,0; 80/0,1; 55/0,01	97/1,0; 96/0,1; 67/0,01,
2-CF ₃	BOC	etil	7% és 1,0 μM	50/2,0; 24/0,3	47/1,0; 37/0,1
2-CF ₃	H	etil	360 nM	73/2,0; 35/0,3; 38/0,1	83/1,0; 68/0,1; 37/0,01,
pentafluor	Me	etil	53 nM	95/1,0; 73/0,1; 35/0,01	97/1,0; 50/0,01,
2,3-diklór	Et	etil	60 nM	90/1,0; 70/0,3; 33/0,01	96/1,0; 76/0,1; 19/0,01,
2-Cl, 6-F	H	etil	870 nM	88/2,0; 56/0,3	86/1,0; 4,8/0,01
3-nitro	H	etil	240 nM	93/2,0; 58/0,03	100/1,0; 24/0,01

2. táblázat (folytatás)

R ₃ [#]	R ₄ ^{***}	R ₂	Nitrendipine-kötés	Légcső százalékos gátlás/pm	Aorta százalékos gátlás/Nm
2,3-diklór	Pr	etil	145 nM	68/2,0; 53/0,3; 44/0,1; 30/0,3	100/1,0; 88/0,1; 53/0,01,
2-nitro	H	etil		75/2,0; 45/0,3; 12/0,10	77/1,0; 47/0,1; 27/0,01,
2,3-diklór	iPr	etil	72 nM	86/2,0; 61/0,3; 37/0,1	95/1,0; 83/0,1; 38/0,01,
2,3-diklór	hept	etil		27/2,0	44/1,0; 4/0,1
1,2,5-oxadiazolil	H	etil	660 nM	68/2,0; 22/0,3	83/1,0; 22/0,1
3-nitro	Et	etil		92/0,3; 73/0,1; 50/0,03	73/0,10; 5/0,01
2,3-diklór	H	etil		54/2,0; 24/0,3; 2/0,1	69/1,0; 0/0,1; 0/0,01
2,3-diklór	H	etil		96/2,0; 47/0,1; 25/0,03	97/1,0; 67/0,1; 14/0,01
2,3-diklór	NH ₂ CH ₂ CO	etil		36/2,0; 6/0,3	20/1,0
2,3-diklór	H	N-Bz-N-etil	380 nM	86/2,0; 62/0,3; 23/0,1	93/1,0; 48/0,1; 20/0,03
2,3-diklór	Me	N-Bz-N-etil	150 nM	88/2,0; 71/0,3; 54/0,1; 28/0,03	
2,3-diklór	Me	2-acetoxi-etil-			89/1,0; 26/0,1; 0/0,01
2,3-diklór	Me	2-hidroxi-etil-			95/10; 77/3,0; 62/1,0; 14/0,1
2,3-diklór	H	2-acetoxi-etil-			72/1,0; 62/0,3; 18/0,1
2,3-diklór	H	2-hidroxi-etil-			56/10; 0/1,0
2,3-diklór	H	ciklopropil- metil-			
2,3-diklór	H	ciklopropil- metil-			93/10; 86/3,0; 17/0,01
2,3-diklór	CHO	etil		73/2,0; 35/0,3; 38/0,01	74/1,0; 50/0,1; 33/0,01

=a felsorolt helyettesítőkkel szubsztituált fenilcsoport

*** =a rövidítések jelentése a következő:

iPr =izopropil; BOC=terc-butoxi-karbonil; Me=metil;

Et =etil; Pr=propil; Bz=benzil; Ph=fenil

A nitrendipine-kötés gátlásával kapcsolatos vizsgálatot a következőképpen hajtjuk végre:

1-2 kg tömegű nőstény új-zélandi fehér nyulakat leölünk nyaki diszlokáció útján, majd a szívet azonnal eltávolítjuk, megtisztítjuk, és kis darabokra vágjuk. A szövetet ötszörös térfogatmennyiségben vett 0,05 mólos, pH=7,4 értékű Hepes-pufferrel homogenizáljuk. A homogenizátumot 4000×g értékkel 10 percen át centrifugáljuk, majd a felülúszót 90 percen át 42 000×g értékkel újracentrifugáljuk. A kapott membránpelletet 0,7 mg/g tömegarányban az említett paraméterekkel rendelkező Hepes-pufferben újraszuszpendáljuk, majd

50 -70 °C-on tároljuk felhasználásig. A kísérlet mind-egyik kémcsöve 0,05 nmol és 0,50 nmol közötti mennyiségben ³H-nitrendipine-t, puffert, 0,10 ml mennyiségben az említett membránsuszpenziót és kísérleti vegyületet tartalmaz, 1,0 ml össztérfogattal. A kémcsöveket 4 °C-on tartjuk 90 percen át, majd a megkötött nitrendipine-t elválasztjuk a meg nem kötöttől Whatman GF/C márkanevű szűrőn végzett szűrés útján. Öblítés után a szűrőket megszáritjuk, majd folyadékszintillációs számlálóban számlálást végzünk.

55 Az összesen megkötött mennyiségből levonjuk a 3-
60 H-nitrendipine nem specifikusan kötött mennyiségét

(azt a mennyiséget, amely megkötődik főlegben lévő nem jelzett nitrendipine jelenlétében), és így megkapjuk a specifikusan kötött, radioaktív módon jelzett nitrendipine mennyiségét. A specifikusan kötött nitrendipine kísérleti vegyület jelenlétében mért mennyiségét összevetjük a kísérleti vegyület távollétében kapott mennyiséggel. Ezután kiszámítható a százalékos kicserélődés (vagy gátlás).

A kalciumfüggő simaizom-összehúzóadás gátlásával kapcsolatos kísérletet a következőképpen hajtjuk végre:

Fölös mennyiségben vett kálium-klorid injekció útján leölt kutyák légszövet és aortáját eltávolítjuk, majd egy éjszakán át 4 °C-on oxigénezett Krebs-Henseleit-pufferben tároljuk. Ezután a bronchiális végnél kezdve a vágást tracheális gyűrűket vágunk, egy-egy gyűrű egy porcszegmens szélességének (5–10 mm) felel meg. Az aortaszövet gyűrűit hasonló méretűre vágjuk. A vágás után a tracheális izomszövetet és az aortaszövetet 37 °C-on tartott, oxigéngázzal kezelt Krebs-Henseleit-pufferben 25 ml-es szövetfürdőt alkalmazva felfüggesztjük. 60 perces ekvilibrálódási periódust követően a szöveteket 10 μmol carbachol adagolása útján ingereljük. 5 perc elteltével a szöveteket átöblítjük, majd 50 percen át nyugodni hagyjuk. Ezt követően a szöveteket 50 μmol kálium-klorid adagolása útján ingereljük, majd 30 perc elteltével az összehúzóadásokat mérjük. Ezután a szöveteket átöblítjük, majd újabb 50 percen át ekvilibrálódni hagyjuk. Ezt követően beadagoljuk a kísérleti vegyületeket 10 percre, majd a szövetet 50 μmol kálium-kloriddal újra ingereljük. 30 perc elteltével az összehúzóadást rögzítjük, majd kiszámítjuk a kontrollhoz képest a százalékos gátlást.

A simaizom-összehúzóadás százalékos gátlását a kísérleti vegyület adagolását megelőző, illetve követő összehúzóadásokból számítjuk ki.

$$\text{Százalékos gátlás} = 100 - 100 \cdot \frac{\text{Hatóanyag beadása utáni csúcs összehúzóadás}}{\text{Hatóanyag beadása előtti csúcsösszehúzóadás}}$$

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű pirido[2,3-f][1,4]tiazepinek és pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepinek, optikai izomereik és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol az (I) általános képletben

Y és Z metilencsoportot jelent, vagy együtt kondenzált benzolgyűrűt alkot,

R₁ jelentése 1–7 szénatomos, egyenes vagy elágazó lánccsal alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–7 szénatomos, egyenes vagy elágazó lánccsal alkilcsoport, amely adott esetben 3–7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, hidroxi-, 2–6 szénatomos alkanoil-oxi- vagy benzoil-oxi-csoporttal vagy 1–7 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoporttal helyettesített,

R₃ jelentése halogénatommal vagy nitro-, trifluor-metil-, vagy oxadiazolilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos egyenes vagy elágazó lánccsal alkil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, formil-, terc-butoxi-karbonil- vagy amino-(2–6 szénatomos alkanoil)-csoport

5 azzal a megkötéssel, hogy ha Y és Z együtt kondenzált benzolgyűrűt alkot, akkor R₄ jelentése formilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az (I) általános képletében

R₁ jelentése metilcsoport,

10 R₂ jelentése etilcsoport vagy szubsztituált 1–7 szénatomos alkilcsoport, és az utóbbinál a szubsztituens acetoxi vagy az 1. igénypontban megadott módon helyettesített aminocsoport,

15 R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott módon szubsztituált fenilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos egyenes vagy elágazó lánccsal alkil-, benzil-, formil-, terc-butoxi-karbonil- vagy amino-(2–6 szénatomos alkanoil)-csoport.

20 3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következők:

[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

25 [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

30 etil-[9-(2,3-diklórfenil)-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

etil-[9-(2,3-diklórfenil)-1,1-dioxo-4-etil-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

35 etil-[9-(2,3-diklórfenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

etil-[4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-9-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

40 etil-[1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-9-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

etil-[1,1-dioxo-4-etil-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-9-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

45 etil-[4-(2,3-diklórfenil)-5,5-dioxo-10-formil-2-metil-1,4,10,11-tetrahidro-pirido[3,2-b][1,5]benzotiazepin-3-karboxilát];

[2-acetoxi-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

50 [2-(pivaloil-oxi)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát];

55 [2-(N,N-dibenzil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-4,7-dimetil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát]; és

60 [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-[9-(2,3-diklórfenil)-4-etil-1,1-dioxo-2,3,4,5,6,9-hexahidro-7-metil-pirido[2,3-f][1,4]tiazepin-8-karboxilát].

4. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely 2. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza.

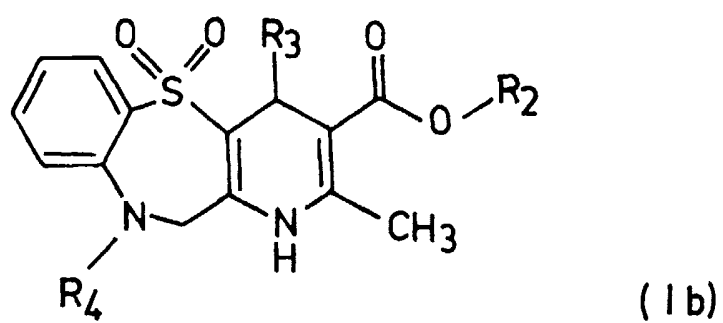
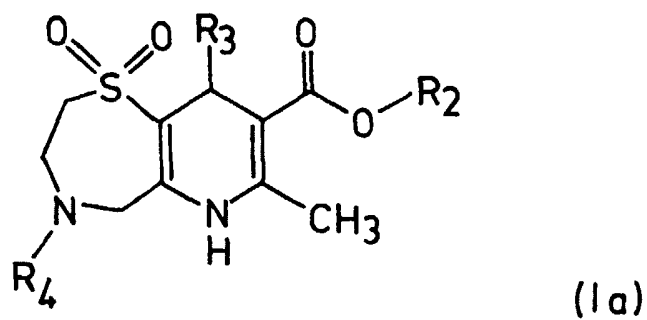
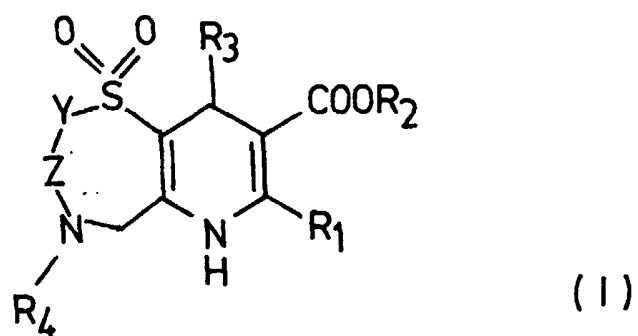
6. A 4. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely 3. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képlet alá eső vegyületek – a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott – előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

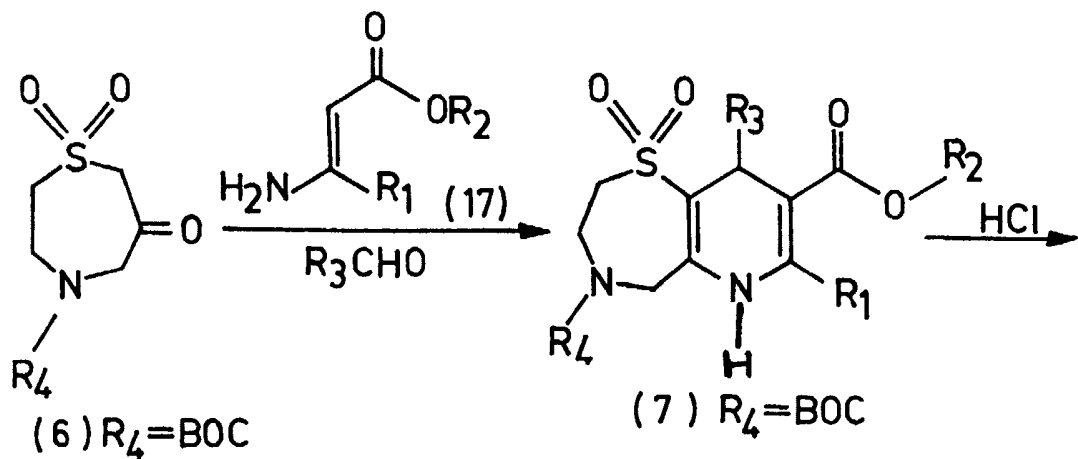
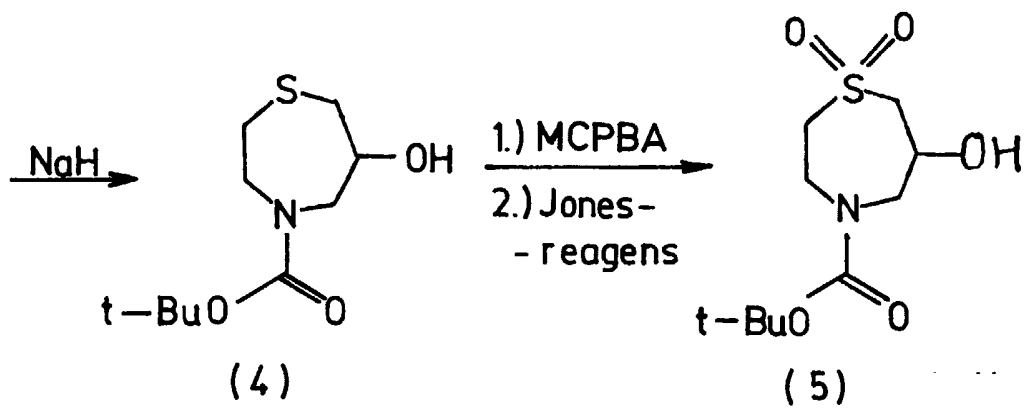
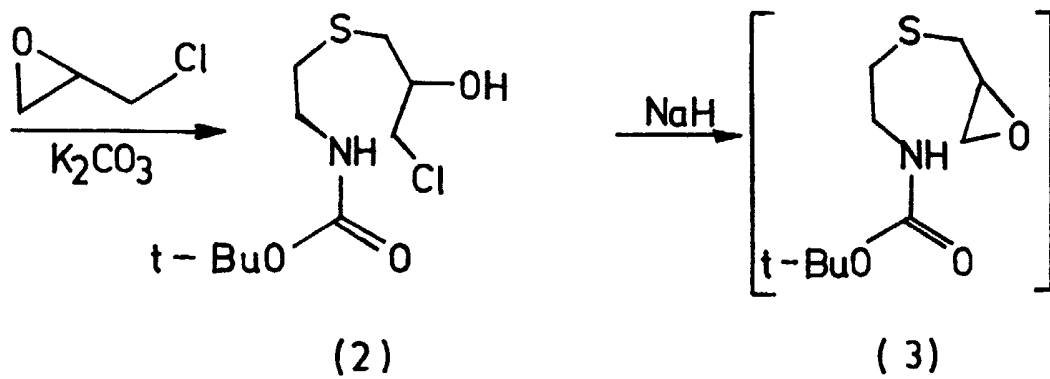
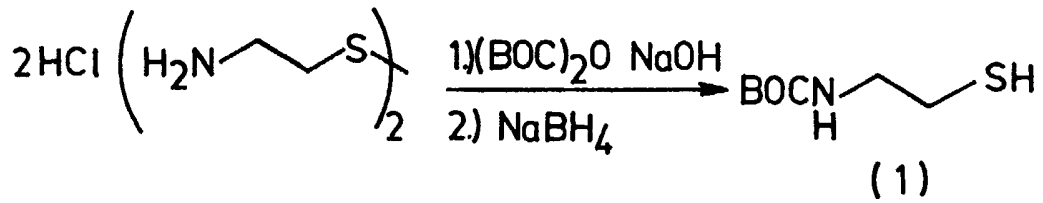
a) Y és Z helyén egyaránt metilencsoportot és R_4 helyén terc-butoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására cisztamin-dihidrokloridot diterc-butyl-dikarbonáttal reagáltatunk, majd az így kapott bisz-N-(terc-butoxi-karbonil)-ciszta ment nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk, a kapott N-(terc-butoxi-karbonil)-2-amino-etán-tiolt epiklórhidrinnel reagáltatjuk, a kapott (2) képletű klórhidrinszármazékot gyűrűzárásnak vetjük alá, a (3) képletű epoxidon át képződött (4) képletű tiazepinolszármazékot 3-klór-peroxi-

benzoesavval oxidáljuk, a kapott (5) képletű 1,1-dioxo-tiazepinol-származékot Jones-reagenssel oxidáljuk, a kapott (6) képletű 1,1-dioxo-tiazepinon-származékot egy R_3 -szubsztituált aldehiddel és egy (17) képletű szubsztituált 3-amino-akrilát-származékkal reagáltatjuk, egy (7) képletű dihidropiridinszármazékot kapva, mimellett a fenti képletekben R_1 , R_2 , R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, és R_4 jelentése a fent megadott, vagy

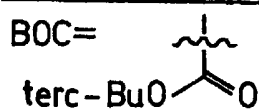
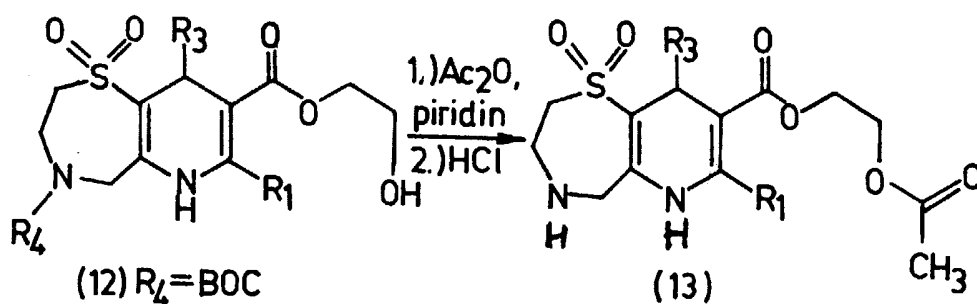
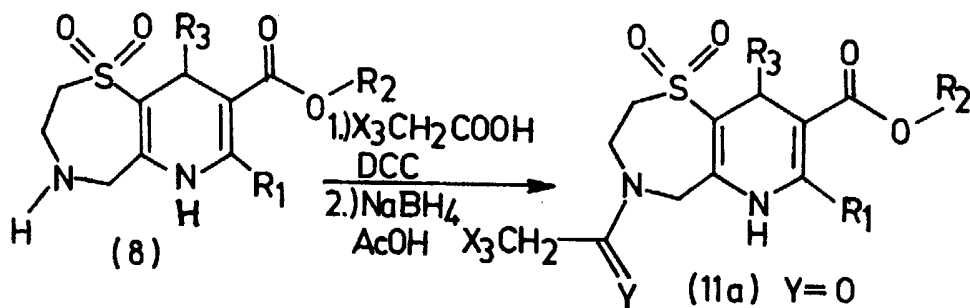
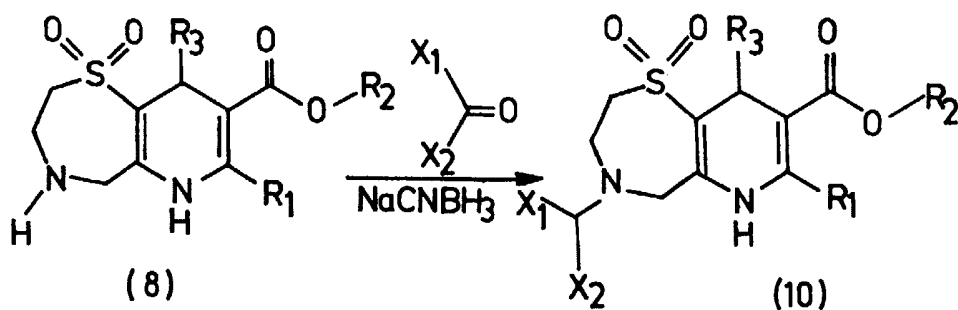
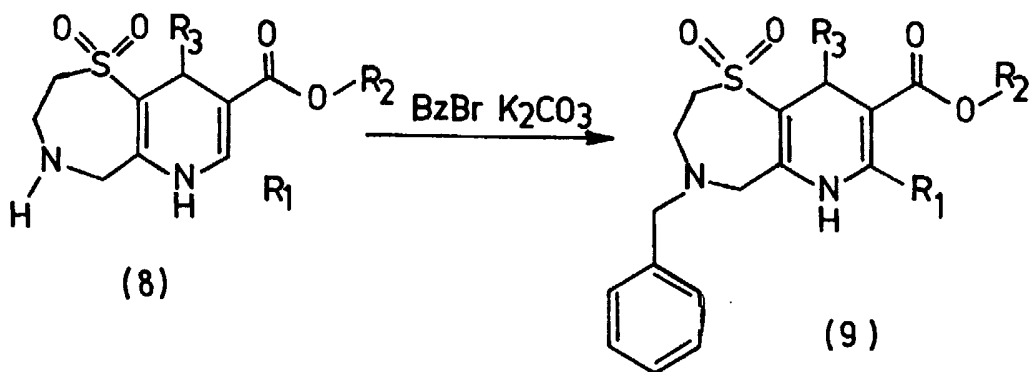
10 b) az Y és Z helyén együttesen benzolgyűrűt tartalmazó és R_4 helyén formilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (14) általános képletű benzotiazepinonszármazékot – a képletben R_4 jelentése a fent megadott – nátrium-bór-hidriddel, 3-klór-peroxi-benzoesavval és Jones-reagenssel reagáltatunk, majd egy így kapott (15) általános képletű 1,1-dioxo-benzotiazepinon-származékot – a képletben R_4 jelentése a fent megadott – egy R_3 -szubsztituált aldehiddel és egy (17) általános képletű szubsztituált 3-amino-akrilát-származékkal – a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott – reagáltatunk, és így (18) általános képletű vegyületeket – a képletben R_1 , R_2 , R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott – és R_4 jelentése a fent megadott – állítunk elő.



1. reakcióvázlat



1. reakcióvázlat folytatása



MCPBA = 3-klór- peroxi- benzoeszav

2. reakcióvázlat

