



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20031013 A2

HR P20031013 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 498/14
A 61 K 31/553
A 61 P 25/28

(21) Broj prijave u HR: P20031013A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 08.12.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/06364
Datum podnošenja međunarodne prijave 10.06.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/102808
Datum međunarodne objave 27.12.2002.

(31) Broj prve prijave: 01202284.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 14.06.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

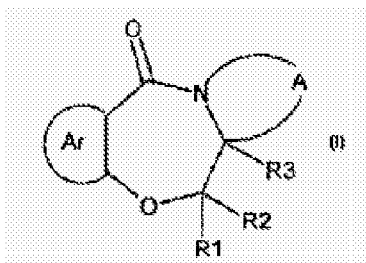
Akzo Nobel N.V., Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, NL
Simon James Anthony Grove, New Edinburgh Road, Newhouse,
Lanarkshire ML1 5SH, GB
Julia Adam-Worrall, New Edinburgh Road, Newhouse, Lanarkshire ML1
5SH, GB
Robert Gilfillan, New Edinburgh Road, Newhouse, Lanarkshire ML1 5SH,
GB

(74) Punomoćnik:

Mraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI (PIRIDO/TIEN)-[f]-OKSAZEPIN-5-ONA

(57) Sažetak:



Prikazani izum se odnosi na derivate (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona opće formule I u kojoj su R^1 , R^2 i R^3 neovisno H ili (C_{1-4}) alkil; Ar predstavlja spojeni tiofenski ili piridinski prsten eventualno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranim između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi (C_{1-4}) alkil, CF_3 , halogen, nitro, cijano, NR^4R^5 , NR^4COR^6 , i $CONR^4R^5$; R^4 i R^5 su neovisno H ili (C_{1-4}) -alkil; ili R^4 i R^5 tvore, zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, 5- ili 6-člani zasićeni heterociklički prsten, koji eventualno sadrži slijedeći heteroatom izabran između O, S ili NR^6 ; R^6 je (C_{1-4}) alkil; A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena, koji eventualno sadrži kisikov atom, prsten se može eventualno supstituirati s 1-3 supstituenta izabrana između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksi, halogen i okso; ili njihovu farmaceutski prihvatljivu sol. Izum se također odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže navedene derivate, te na uporabu ovih derivata (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona u liječenju neuroloških bolesti i duševnih poremećaja koji su odgovorni za pojačanje sinaptičke reakcije posredovane preko AMPA receptora u središnjem živčanom sustavu.

HR P20031013 A2

OPIS IZUMA

Prikazani izum se odnosi na derivate (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona, na farmaceutske pripravke koji ih sadrže te na uporabu ovih derivata (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona u liječenju neuroloških i duševnih bolesti.

U centralnom nervnom sustavu sisavaca (CNS), prijenos živčanih impulsa kontroliran je interakcijom neurotransmitera kojeg otpušta neuron odašiljač i površinskog receptora neurona primatelja, što uzrokuje pobuđivanje neurona primatelja. L-glutamat je najobilniji neurotransmiter u CNS. On posreduje u glavnom podražajnom putu kod sisavaca, a riječ je o podražajnoj aminokiselini (EAA). Podražajne aminokiseline od velike su fiziološke važnosti pošto sudjeluju u raznim fiziološkim procesima, kao što su učenje i pamćenje, razvoj sinaptičke plastičnosti, motorika, disanje, kardiovaskularna regulacija i percepcija osjeta.

Receptori koji reagiraju na glutamate nazivaju se receptori podražajnih aminokiselina (EAA receptori). Ovi receptori podijeljeni su na dvije glavne vrste: (1) "ionotropni" receptori koji su direktno vezani za otvaranje kationskih kanala u staničnoj membrani neurona i (2) "metabotropni" receptori vezani na G protein koji su vezani na višestruke sekundarne glasnike što dovodi do pojačane hidrolize fosfoinozitida, aktivacije fosfolipaze D, porasta ili smanjenja u formiranju c-AMP i promjena u funkciji ionskog kanala.

Ionotropni receptori mogu se farmakološki podijeliti u tri podvrste, što je definirano depolarizacijom selektivnih agonista N-metil-D-aspartata (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiseline (AMPA) i kainske kiseline (KA).

Aktivacijom sinaptičkih AMPA receptora nastaje naponski neovisna brza (~1 ms do maksimalnog odziva) podražajna postsinaptička struja (brza EPSC), dok aktivacijom sinaptičkih NMDA receptora nastaje naponski ovisna, spora (~20 ms do maksimalnog odziva) podražajna struja. Regionalna raspodjela AMPA receptora u mozgu ukazuje da su AMPA receptori koji posreduju u sinaptičkom prijenosu u tim zonama vjerojatno odgovorni za spoznaju i pamćenje.

Smatra se da aktivacija AMPA receptora preko agonista dovodi do prilagodbe kod receptora što uzrokuje brzo otvaranje i zatvaranja ionskog kanala. Opseg i trajanje aktivacije kanala pri tome može biti ili smanjeno lijekom koji tada djeluje kao negativni alosterički modulator (npr. GYKI 52466), ili pojačano lijekom, koji pri tome djeluje kao pozitivni alosterički modulator.

Strukturna skupina pozitivnih modulatora AMPA receptora izvedenih iz aniracetama (npr. CX 516) nazivaju se ampakini. Pozitivni modulatori AMPA receptora mogu se tako vezati na receptore glutamata, te nakon vezivanja agonista receptora omogućiti produženo trajanje toka iona kroz receptor.

Poremećaji u glutamatergičnoj neurotransmisiji mogu biti povezani s mnogim neurološkim i duševnim bolestima kod ljudi. Terapeutski potencijal pozitivnih modulatora AMPA receptora u liječenju neuroloških i duševnih bolesti istražili su Yamada, K. A. (*Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000, **9**, 765-777), Lees, G. J. (*Drugs*, 2000, **59**, 33-78) i Grove S. J. A. i dr. (*Exp. Opin. Ther. Patents*, 2000, **10**, 1539-1548).

Različite grupe spojeva koje pojačavaju funkciju AMPA receptora prepoznali su i nedavno istražili Grove S. J. A. i dr. (iznad). N-anisoil-2-pirolidinon (aniracetam; Roche) smatra se prototipom ampakina (Ito, I. i dr., *J. Physio.* 1990, **424**, 533-543), uskoro nakon čega je uslijedilo otkriće određenih sulfonamida (objašnjeno na ciklotiazidu; Eli Lilly & Co) kao AMPA modulatora (Yamada, K. A. i Rothman, S. M., *J. Physio.*, 1992, **458**, 385-407). Na temelju strukture aniracetama, Lynch, G. S. i Rogers, G. A. razvili su derivate koji imaju poboljšanu snagu i stabilnost kako je objavljeno u *International Patent Application* WO 94/02475 (Regents of University of California). Novi ampakini u obliku benzoilpiperidina i pirolidina objavljeni su kasnije u WO 96/38414 (Rogers, G. A. i Nilsson, L. ; CORTEX Pharmaceuticals), praćeni spojevima kod kojih je funkcija amida ujednačeno ograničena na benzoksazepinski prsten, kako je objavljeno u WO 97/36907 (Rogers G. A. i Lynch. G., Regents of University of California; CORTEX Pharmaceuticals), ili na acilbenzoksazinski prsten, kako je objavljeno u WO 99/51240 (Rogers G. A. i Johnstrom, P., Regents of University of California). Strukturno srodni derivati benzoksazina, a osobito 1,2,4-benzotiadiazin-1,2-dioksidi, derivati strukture ciklotiazidaTM, objavljeni su u WO 99/42456 (NEUROSEARCH A/S) kao pozitivni modulatori AMPA receptora.

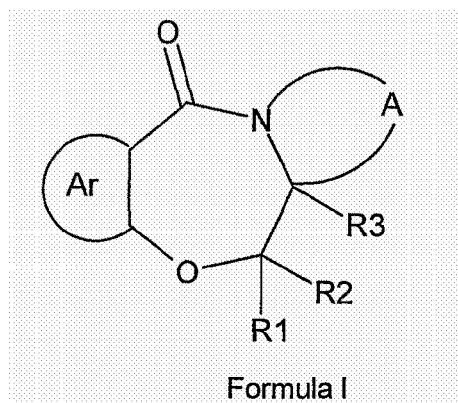
Pozitivni modulatori AMPA receptora imaju mnogo potencijalnih primjena kod ljudi. Na primjer, povećanje snage eksitacije sinapsi može nadomjestiti gubitak sinapsi ili receptora uslijed starenja ili bolesti mozga (npr. Alzheimerova bolest).

Povećana aktivnost posredovana AMPA receptorima može uzrokovati bržu obradu u multisinaptičkim krugovima koji se nalaze u gornjim područjima mozga te tako mogu dovesti do povećanja motoričkih i intelektualnih sposobnosti. Nadalje se predlaže da su ampakini potencijalno pogodni za poboljšanje pamćenja, poboljšanje performansi kod

pacijenata sa osjetilno-motoričkim problemima te pacijenata s oštećenim kognitivnim zadacima koji ovise o mozgovnim mrežama koje upotrebljavaju AMPA receptore, za liječenje depresije, alkoholizma i shizofrenije, te za poboljšavanje ozdravljenja pacijenata koji pate od traume.

- 5 S druge strane, primijećeno je da stalna aktivacija AMPA receptora kod pokusnih životinja (npr., kod visokih doza nekih AMPA modulatora, posebno onih koji su snažni inhibitori desenzibilizacije receptora) može uzrokovati napadaje te potencijalno druge popratne pojave koje izazivaju konvulzije (Yamada, K. A., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000, **9**, 765-777). U pogledu potencijalne ekscitotoksičnosti na aktivaciju AMPA receptora (posebno kod modulatora iz skupine tiadiazida), ostaje potreba za razvojem modulatora koji imaju dostatan terapijski indeks.

10 Na kraju, prikazani izum se odnosi na derivate (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona koji imaju zajedničku formulu I:



pri čemu

- 15 R^1 , R^2 i R^3 su neovisno H ili (C_{1-4}) alkil ;

Ar predstavlja spojeni tiofenski ili piridinski prsten eventualno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranim između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi (C_{1-4}) alkil, CF_3 , halogen, nitro, cijano, NR^4R^5 , NR^4COR^6 i $CONR^4R^5$;

- 20 R^4 i R^5 su neovisno H ili (C_{1-4}) alkil ; ili R^4 i R^5 koji zajedno s dušikovim atomom, na koji su vezani, tvore 5- ili 6-člani zasićeni heterociklički prsten, a eventualno mogu imati i heteroatom izabran između O, S ili NR^6 ;

R^6 je (C_{1-4}) alkil;

- 25 A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena koji eventualno može sadržavati kisikov atom, prsten se može eventualno supstituirati s 1-3 supstituenta izabranim između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksi, halogen i okso; ili njihovu farmaceutski prihvatljivu sol;

uz uvjet da su isključeni

- 30 spojevi formule I pri čemu Ar predstavlja [3,2-f] spojeni piridinski prsten; svaki od R^1 - R^3 je H i A predstavlja $(CH_2)_3$.

- Derivati pirido-[3,2-f]-oksazepin-5-ona koji nisu zaštićeni sami po sebi nastoje se dovesti u vezu s otkrićem Schutz, A. G. i dr. (*J. Org. Chem.* 1986, **51**, 838-841) i Sleevi, M. C. i dr. (*J. Med. Chem.* 1991, **34**, 1314-1328) pri čemu su ovi derivati pirido-[3,2-f]-oksazepin-5-ona opisani kao sintetični posrednici, bez ikakvog farmakološkog djelovanja.

- Ustanovljeno je da su (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-oni formule I, uključujući derivate pirido[3,2-f]-oksazepin-5-ona ranije opisane kod Schultz-a i dr. (iznad), modulatori AMPA pozitivnih receptora koji mogu biti korisni u liječenju neuroloških i duševnih bolesti gdje je potrebno pojačanje sinaptičke reakcije posredovanjem AMPA receptora.

- 40 U definiciji formule I Ar predstavlja spojeni piridinski ili tiofenski prsten na [f]-položaju oksazepinskog prstena. Spajanje piridinskog prstena može se ostvariti preko četiri veze dajući pirido[3,2-f]-, pirido[4,3-f]-, pirido[3,4-f]- ili pirido[2,3-f]-spojeni prsten, redom. Spajanje tiofenskog prstena može se ostvariti preko tri veze dajući tien[2,3-f]-, tien[3,4-f]- ili tien[3,2-f]-spojeni prsten, redom. Izraz (C_{1-4}) alkil koji se koristi u definiciji formule I znači razgranatu ili nerazgranatu alkiinu skupinu koja ima 1-4 ugljikova atoma, kao butil, izobutil, terciari butil, propil, izopropil, etil i metil.

U izrazu (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkil ima prije definirano značenje.

Izraz (C_{1-4}) alkiloksi (C_{1-4}) alkil znači (C_{1-4}) alkil skupinu koja se supstituira s (C_{1-4}) alkiloksi, gdje obje imaju prije definirano značenje.

Izraz halogen znači F, Cl, Br ili I.

5

U definiciji formule I, R^4 i R^5 mogu tvoriti, zajedno s dušikovim atomom preko kojeg su vezani, 5- ili 6-člani zasićeni heterociklički prsten, a eventualno mogu sadržavati i heteroatom izabran između O, S ili NR⁶. Primjer takvih supstituenata heterocikličkog prstena su piperidin, pirolidin, morfolin, N-metil-piperazin, N-etil-piperazin i drugi.

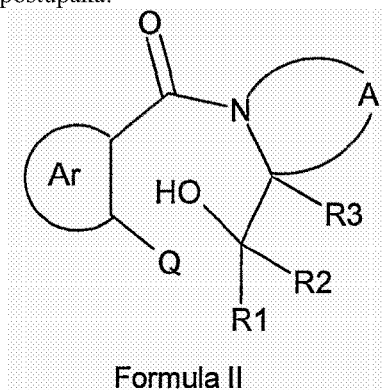
10 U definiciji formule I A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena, koji eventualno može sadržavati kisikov atom, što znači da je A divalentni radikal s 2-5 ugljikovih atoma, kao što su etilen, 1,3-propilen, 1,4-butilen, 1,5-pentilen, gdje jedan ugljikov atom može biti supstituiran kisikom. Primjeri 4-7 članih heterocikličkih prstena formiranih od ostatka A zajedno s dušikovim i ugljikovim atomom na koje je A vezan su azetidin, pirolidin, piperidin, oksazolidin, izoksazolidin, morfolin i azacikloheptan.

15

Preferiraju se derivati (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona formule I pri čemu R^1 , R^2 i R^3 su H.

Posebno se preferiraju spojevi formule I gdje Ar predstavlja [3,2-f]spojeni piridinski ili a[2,3-f]spojeni tiofenski prsten.

20 Derivati (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona izuma mogu biti pripremljeni postupcima koji su općenito poznati u organskoj kemiji. Preciznije, ovi spojevi mogu se pripremiti prema postupcima opisanim kod A. G. Schultz-a i dr. (*J. Org. Chem* 1986, **51**, 838-841) ili modifikacijom tih postupaka.



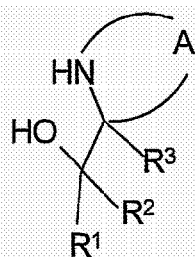
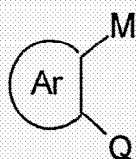
25 Derivati (Pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona formule I mogu, na primjer, biti pripremljeni ciklizacijom spoja prema formuli II, pri čemu Ar, A i R^1 - R^3 imaju prethodno definirano značenje, svaka funkcionalna skupina s kiselim vodikom zaštićena je prikladnom zaštitnom skupinom, pri čemu Q predstavlja hidroksi, halogen ili (C_{1-4}) -alkiloksi, nakon čega se svaka zaštitna skupina, kada postoji, uklanja. Reakcija ciklizacije spojeva, gdje je Q halogen ili (C_{1-4}) alkiloksi, može se ostvariti u prisutnosti lužine kao što je natrij hidrid ili cezij karbonat u otapalu kao što je dimetilformamid, te pri

30 temperaturi 0-200 °C, poželjno 25-150 °C.

Za spojeve formule II gdje je Q je hidroksi skupina, ciklizacija može biti provedena pod uvjetima Mitsunobu-a (Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1981, 1) koristeći trifenil fosfin i dialkil azodikarboksilat, kao što je diizopropil azodikarboksilat, u otapalu kao što je tetrahidrofuran.

35

Prikladne zaštitne skupine za funkcionalne skupine koje su privremeno zaštićene za vrijeme sinteze, poznate su u struci, na primjer kod Wuts-a, P. G. M. i Greene-a, T. W.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999.



40

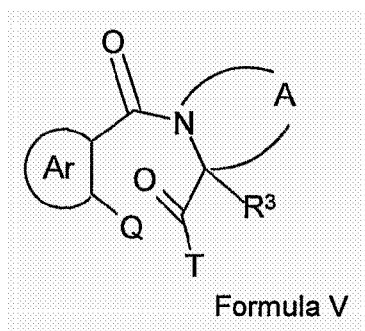
Spojevi formule II mogu biti pripremljeni kondenzacijom spoja formule III, pri čemu Ar i Q imaju prije definirano značenje, a M predstavlja karboksilnu kiselinu ili njen aktivni derivat, kao što je karboksilni ester ili halid karboksilne kiseline, poželjno klorid ili bromid, sa spojem formule IV gdje R^1 - R^3 i A imaju prije definirano značenje.

- 5 Kada M predstavlja karboksilnu kiselinu, reakcija kondenzacije, tj. acilacija, može biti provedena pomoću vezivnog reagensa, kao što je na primjer karbonil diimidazol, dicikloheksilkarbodiimid i slično, u otapalu kao što je dimetilformamid ili diklormetan.

10 Kada M predstavlja halid karboksilne kiseline ili sulfonil halid, kondenzacija s derivatom amina IV može biti ostvarena u prisustvu lužine, na primjer trietilamina, u otapalu kao što je metilen klorid.

15 Kada M predstavlja derivat estera karboksilna kiseline, direktna kondenzacija s derivatom amina formule IV može biti ostvarena na povišenoj temperaturi, na primjer od oko 50 do 200 °C. Ova se kondenzacija također može provesti upotrebom Lewis-ove kiseline, na primjer aluminijevog triklorida kako je opisano kod D. R. Barn i dr. (*Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 1329-34).

20 Priprava spojeva formule I može se provesti pomoću gore opisanih postupaka korištenjem procedure "u jednom" loncu u dva stupnja, što znači da se spoj formule II, koji se dobiva u reakciji kondenzacije spoja formule II sa spojem formule IV, ne izolira iz reakcijske smjese, nego se kasnije tretira s lužinom kako bi se dobili spojevi formule I.

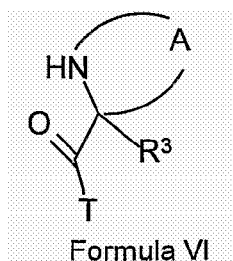


25 Spojevi formule II mogu također biti pripremljeni reakcijom spoja formule V, gdje su Ar, R^3 i A prije definirani, a T predstavlja vodik, $C_{(1-4)}$ alkil, ili $C_{(1-4)}$ alkiloksi, s $C_{(1-4)}$ alkilmetal reagensom, na primjer Grignardov reagens, u otapalu kao što je tetrahidrofuran.

Spoj formule II, gdje R^1 predstavlja vodik a R^2 predstavlja $C_{(1-4)}$ alkil skupinu, može se pripremiti od spoja formule V, gdje T predstavlja $C_{(1-4)}$ alkil skupinu, redukcijom, na primjer, natrij borhidrida, u otapalu kao što je etanol.

30 Spoj formule V gdje T predstavlja alkiloksi skupinu može se pripremiti iz spoja formule III kod kojeg M predstavlja klorid karboksilne kiseline i imin alkanolamina dobiven iz alkil glikolata kako je opisano kod D. E. Thurston i dr. (*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 874-876).

35 Spoj formule V može biti pripremljen vezanjem spoja formule III, pri čemu Ar, M i Q imaju značenje kako je prije definirano, sa spojem formule VI, pri čemu R^3 , A i T imaju značenje kako je prije definirano, upotrebom prije opisanog postupka za vezivanje spojeva formule III i IV.



40 Spojevi formule III, IV i VI mogu se dobiti iz komercijalnih izvora, pripremiti prema postupcima iz literature ili modifikacijom postupaka iz literature poznatih stručnjacima.

Stručnjak će isto također uvažiti da se različiti spojevi formule I mogu dobiti odgovarajućim promjenama reakcije funkcionalnih skupina u skladu s određenim supstituentima na aromatskom prstenu. Na primjer, reakcija $C_{(1-4)}$ alkil

alkohola sa spojem formule I, gdje su Ar, A i R¹-R³ prije definirani, i pri čemu je jedan od ili više ostatka skupine supstituirane na Ar prstenu kao što su, ali ne ograničavajući se na njih, fluor ili klor u prisutnosti lužine kao što je natrij hidrid, daje spojeve formule I gdje je jedan ili više supstituenata na Ar prstenu (C₁₋₄)alkiloksi.

- 5 Spojevi formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu CONR⁴R⁵, mogu se pripraviti pretvorbom spoja formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na aromatskom prstenu okruženi u prikladnom esteru karboksilne kiseline koristeći paladij (II), na primjer diklorbis(trifenilfosfin)paladij, kataliziranom reakcijom karbonizacije kako je opisano kod A. Schoenberg i dr. (*J. Org. Chem.* 1974, **39**, 3318). Saponifikacija estera u karboksilnu kiselinu, koristeći na primjer, natrijev hidroksid u tetrahidrofuran-vodi, i vezivanje karboksilne kiseline s aminom formule NHR⁴R⁵ koristeći, na primjer, karbonil diimidazol kao vezivnu tvar, daje spojeve formule I gdje su jedan ili više supstituenata na aromatskom prstenu CONR⁴R⁵. Karboksilna kiselina, prethodnik spojeva formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na aromatskom prstenu CONR⁴R⁵, može biti pripravljena oksidacijom spojeva formule I, gdje je jedan ili više supstituenata na aromatskom prstenu metil skupina, koristeći oksidant, na primjer krom trioksid. Spojevi formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na aromatskom prstenu CONR⁴R⁵, mogu biti pripremljeni s paladijem(II), kao što je diklorbis(trifenilfosfin)paladij, katalizirani karbonizacijom spoja formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na aromatskom prstenu na aromatskom prstenu okruženi u prisutnosti amina formule NHR⁴R⁵, koristeći metodu opisanu kod A. Schoenberg i R. F. Heck (*J. Org. Chem.* 1974, **39**, 3327).

- 20 Spoj formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu CN, može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje je jedan ili više supstituenata na Ar prstenu CONH₂, dehidracijom s dehidrirajućom tvari, na primjer fosfor oksikloridom. Spoj formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu CN, može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje je jedan ili više supstituenata na Ar prstenu brom ili jod, koristeći paladij(0) kataliziranu reakciju cijanizacije kako je opisano kod M. Alterman i A. Hallberg (*J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 7984).

- 25 Spoj formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NR⁴R⁵, može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje je jedan ili više supstituenata na Ar prstenu fluor ili klor, supstitucijom halogena s aminom formule NHR⁴R⁵. Spoj formule I gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NR⁴R⁵, može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje je jedan ili više supstituenata na Ar prstenu klor, brom ili jod, reakcijom aminacije, kataliziranom paladijem, s aminom formule NHR⁴R⁵ kao što je opisano kod J. P. Wolfe i dr. (*J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 1158). Spoj formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NR⁴R⁵ i jedan od R⁴ ili R⁵ je vodik, može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NR⁴R⁵ i oba R⁴ i R⁵ su H, alkilacijom dušikovog atoma s alkilirajućom tvari formule C₍₁₋₄₎alkilY, gdje je Y ostatak skupine kao što je alkil ili aril sulfonat, klor, brom ili jod. Spoj formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NR⁴R⁵ i oba R⁴ i R⁵ su H, može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu nitro, na primjer, redukcijom s vodikom kataliziranom paladijem. Spoj formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NR⁴COR⁶ može biti pripremljen iz spoja formule I, gdje su jedan ili više supstituenata na Ar prstenu NHR⁴, obrađivanjem s acilirajućom tvari kao što je C₍₁₋₅₎kloridna kiselina ili anhidridom, na primjer kiseli anhidrid, u otapalu, na primjer piridinu.

- 40 Obradivanje spoja formule I, gdje A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena supstituiranog s 1-3 hidroksi skupine, s lužinom, kao što je natrijev hidrid, u otapalu, kao što je tetrahidrofuran, s alkilirajućom tvari formule C₍₁₋₄₎alkilY gdje je Y prije definiran, daje spoj formule I gdje A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena eventualno supstituiranog s 1-3 alkiloksi skupinom.

- 45 U spoju formule I, gdje A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena supstituiranog s 1-3 hidroksi skupine, hidroksi skupina(e) može biti supstituirana halogenom postupkom halogeniranja s reagensom kao što je (dietilamino)sulfur trifluorid (DAST) ili u kombinaciji s ugljik tetrahalid-trifenil fosfinom.

- 50 Slično, spoj formule I gdje A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena eventualno supstituiranog s 2 halogene skupine na istom ugljikovom atomu, može biti pripremljen iz prikladnog okso-derivata postupkom s halogenirajućim tvari, kao što je DAST.

- 55 Oksidacijom spoja formule I, gdje A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena eventualno supstituiranog s 1-3 hidroksi skupine s oksidirajućom tvari, kao u Swernovoj oksidaciji opisanoj kod R. E. Ireland i D. W. Norbeck (*J. Org. Chem.* 1985, **50**, 2198-2200), dobiju se spojevi formule I gdje A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena, eventualno supstituiranog s 1-3 okso skupine.

- 60 Derivati benzoksazepina (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona formule I i njihove soli sadrže barem jedan kiralni centar, te zato postoje kao stereoizomeri, uključujući enantiomere, i kada je prikladno, diastereomere. Prikazani izum uključuje gore spomenute stereoizomere unutar njihovih doseg a i svaki pojedinačni R i S enantiomer spojeva formule I i njihovih soli, stvarno slobodne, tj. povezane s manje od 5%, poželjno manje od 2%, napose manje od 1% drugog enantiomera, i smjese takvih enantiomera u određenim omjerima uključujući smjese racemata koje sadrže stvarno jednake količine dva enantiomera.

Metode asimetrične sinteze, čime se dobivaju čisti stereoizomeri, dobro su poznate u struci, npr. sinteza kiralnom indukcijom ili s početkom iz kiralnih međuprodukata, enantioselektivnom enzimatskom pretvorbom, separacijom stereoizomera ili enantiomera primjenom kromatografije na kiralnom mediju. Ove metode opisane su, na primjer, u

5 *Chirality in Industry* (urednici A. N. Collins, G. N. Sheldrake i J. Crosby, 1992; JohnWiley). Specifične metode primjenjive za stereoselektivnu pripravu derivata benzoksazepina ovog izuma su opisane kod Schutz, A. G. i dr. (*J. Org. Chem.* 1986, **51**, 838-841).

Farmaceutski prihvatljive soli mogu biti dobivene obrađivanjem slobodne lužine spoja prema formuli I s anorganskom kiselinom kao što je kloridna kiselina, bromidna kiselina, fosforna kiselina i sumporna kiselina, ili s organskom kiselinom kao što je na primjer askorbinska kiselina, limunska kiselina, vinska kiselina, mliječna kiselina, maleinska kiselina, jabučna, malonska kiselina, fumarna kiselina, glikolna kiselina, jantarna kiselina, propionska kiselina, octena kiselina, metansulfonska kiselina, i slične.

15 Spojevi izuma postoje u neotopljenom i otopljenom obliku s farmaceutski prihvatljivim otapalima kao što su voda, etanol i slično. Općenito, smatra se da su otopljeni oblici ekvivalentni neotopljenim oblicima za namjene izuma.

Prikazani izum nadalje osigurava farmaceutske pripravke koji sadrže derivat (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona opće formula I, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, u mješavini s farmaceutski prihvatljivim pomoćnim, i eventualno drugim terapeutskim tvarima. Izraz "prihvatljiv" znači kompatibilnost s drugim sastojcima pripravka i neškodljivost za

20 primatelja. Pripravci uključuju npr. one prikladne za oralnu, sublingvalnu, subkutanu, intravensku, intramuskularnu, lokalnu, ili rektalnu primjenu i slično, sve u pojedinačnoj dozi oblika za primjenu.

Za oralnu primjenu, aktivni sastojak može se dati u zasebnim jedinicama, kao što su tablete, kapsule, prašci, granulati, otopine, suspenzije, i slično.

25

Za parenteralnu primjenu, farmaceutski pripravak izuma može se dati u ambalaži za jediničnu ili višestruku dozu, npr. injekcijske tekućine u unaprijed određenim količinama, na primjer u zatvorenim bočicama i ampulama, i mogu također biti pohranjeni u uvjetima sušenja zamrzavanjem (liofilizacija) zahtijevajući jedino dodavanje sterilnog tekućeg nosača, npr. vode, prije uporabe.

30

Miješanjem s takvim farmaceutski prihvatljivim pomoćnim tvarima, kao što je opisano u standardnim referencama, Gennaro, A. R. i dr., Remington: *Science i Practice of Pharmacy* (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, vidjeti posebno poglavlje 5: Pharmaceutical Manufacturing), aktivna tvar može biti komprimirana u čvrsti oblik, kao što su pilule, tablete, ili prerađena u kapsule ili supozitorije.

35

Pomoću farmaceutski prihvatljivih tekućina aktivna tvar može biti primijenjena kao smjesa tekućina, npr. kao injekcijski pripravak, u obliku otopina, suspenzija, emulzija, ili kao sprej, npr. sprej za nos.

40 Za izradu čvrstih oblika, predviđa se uporaba uobičajenih dodataka kao što su punila, boje, polimerna veziva i slično. Općenito, može se upotrijebiti svaki farmaceutski prihvatljiv dodatak koji ne ometa funkciju aktivnih spojeva. Prikladni nosači s kojima aktivna tvar izuma može biti primijenjena kao čvrsta smjesa uključuju laktozu, škrob, derivate celuloze i slično, ili njihove mješavine, upotrebljene u prikladnoj količini. Za parenteralnu primjenu mogu se upotrijebiti vodene suspenzije, izotonične otopine soli i sterilne injekcijske otopine koje sadrže farmaceutski prihvatljive raspršene tvari i/ili vlažne tvari, kao što je propilen glikol ili butilen glikol.

45

Izum nadalje uključuje farmaceutske smjese, kako je prije opisano, u kombinaciji s pakirnim materijalom prikladnim za navedenu smjesu, gdje pakirni materijal uključuje upute za uporabu smjese kako je prije opisano.

50 Derivati (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona izuma su pozitivni stimulatori AMPA receptora, kao što se može utvrditi preko porasta istosmjernje struje koja se inducira pri primjeni glutamata "patch clamp" metodom cijele stanice u prisutnosti (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona izuma (vidjeti primjer **10** i tablicu I).

Spojevi se mogu upotrijebiti u liječenju neuroloških i duševnih bolesti gdje je potrebno pojačanje sinaptičke reakcije posredovanjem AMPA receptora, kao što su neurodegenerativni poremećaji, kognitivne ili disfunkcije pamćenja, poremećaji pamćenja i učenja koji mogu nastati uslijed starenja, poremećaji pažnje, trauma, udari, epilepsija, Alzheimerova bolest, depresija, shizofrenija, psihoza, tjeskoba, seksualna disfunkcija, autizam, ili kada je poremećaj ili bolest rezultat zlouporabe psihoterapeutskih agenasa ili tvari, i intoksikacije alkoholom.

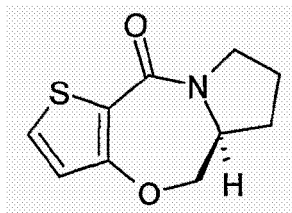
55

60 Spojevi izuma mogu se primijeniti kod ljudi u dozama od 0,001-50 mg po kilogramu tjelesne težine, a poželjno u dozama od 0,1-20 mg po kilogramu tjelesne težine.

Izum je ilustriran slijedećim primjerima.

Primjer 1.

(S)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[2,3-f][1,4]oksazepin-5-on



Otopini 3-klortiofen-2-karboksilna kiselina (0,5 g ; 6,325 mmol) u dimetilformamidu (5 ml) doda se 1,1'-karbonildiimidazol (1,07 g; 6,64 mmol), otopina se miješa 1 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se doda (S)-(+)-2-pirolidinmetanol (0,655 ml ; 6,64mmol). Reakcija se miješa preko noći na sobnoj temperaturi našto se pažljivo doda 60% natrijev hidrid u mineralnom ulju (0,507 g; 12,7mmol), a smjesa se grije polako na 150 °C, dok se tijekom reakcije prati tankoslojnom kromatografijom. Reakcija se pažljivo razrjeđuje s vodom, ekstrahira se etil acetatom, a organski sloj se ispere s vodom, suši (Na₂SO₄) i uparava dajući nepročišćeni produkt. Pročišćavanje pomoću kromatografije na slikagelu uz ispiranje 0-10% (v/v) metanolom u diklormetanu nakon čega slijedi kristalizacija etil acetat-petrolej eterom (40-60), daje naslovni spoj (0,15 g). M.p.: 167-167,5 °C; EIMS : m/z = 222,2 [M+H]⁺

Primjer 2.

Postupak opisan u primjeru **1** koristi se dalje za pripremu slijedećih spojeva:

2A: (R)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[2,3-f][1,4]oksazepin-5-on se dobiva iz 3-klortiofen-2-karboksilne kiseline i (R)-(-)-2-pirolidinmetanola. M.p.: 168-168,5 °C; EIMS: m/z = 222,2 [M+H]⁺

2B: (S)-8-trifluorometil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobiva iz 2-klor-6-trifluorometilnikotinske kiseline i (S)-(+)-2-pirolidinmetanola. M.p.: 152-153 °C; EIMS :m/z = 273,2 [M+H]⁺

2C: (R)-8-trifluorometil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobiva iz 2-kloro-6-trifluorometilnikotinske kiseline i (R)-(-)-2-pirolidinmetanola. M.p.: 152-153 °C; EIMS : m/z = 273,2 [M+H]⁺

Primjer 3

(S)-8-Metil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on kloridna sol

Otopini 2-klor-6-metilnikotinske kiseline (4,3 g; 25 mmol) u dimetilformamidu (50 ml) doda se 1,1'-karbonildiimidazol (5 g; 30 mmol) te se smjesa miješa na sobnoj temperaturi 1 h, nakon čega se dodaje (S)-(+)-2-pirolidinmetanol (3,3 ml). Reakcija se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 2 h, a zatim razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se suši (Na₂SO₄) i upari dajući međuprodukt amid u obliku ulja. Ovo ulje se apsorbira u dimetilformamidu (50 ml) , te se doda cezij karbonat (7,8 g). Reakcija se grije 2 h na 60 °C, a zatim hladi na sobnu temperaturu, uz odvajanje, etil acetata i vode. Organski sloj se ispere s vodom, suši (Na₂SO₄) i upari. Pretvorba u kloridnu sol s HCl u eteru i kristalizacija iz metanol-etera daje naslovni spoj. M.p.: 176-180 °C; EIMS :m/z = 219,2 [M+H]⁺

Primjer 4

Postupak opisan u primjeru **3** se dalje koristi za dobivanje slijedećih spojeva:

4A: (S)-8-klor-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz 2,6-klornikotinske kiseline i (S)-(+)-2-pirolidinmetanola. M.p.: 164-166 °C; EIMS: m/z = 239 [M+H]⁺

4B: (R)-8-klor-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz 2,6-diklornikotinske kiseline i (R)-(-)-2-pirolidin metanola. M.p.: 162-164 °C; EIMS: m/z = 239,2 [M+H]⁺

4C: (S)-1,2,11,11a-tetrahidroazedinil[2,1-c][1,4]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz 2-klornikotinske kiseline i (S)-(-)-2-hidroksimetilazetidina (C. Pasquieret i dr., *Organometalics* 2000, **19**, 5723-5732). M.p.: 135-136 °C; EIMS: m/z = 191,4 [M+H]⁺

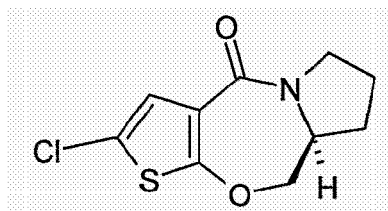
4D: ($\pm$)-6,6a,7,8,9,10-heksahidro-12H-pirido[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-12-on se dobije iz 2-klornikotinske kiseline i 2-piperidinmetanola. M.p.: 86-87 °C; EIMS: m/z = 239 [M+H]⁺

4E: (S)-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[4,3-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz 3-kloropiridin-4-karboksilne kiseline (A. P.Krapcho i dr., *J. Het. Chem.* 1997, **34**, 27-31) i (S)-(+)-2-pirolidinmetanola. M.p.: 153-155 °C; EIMS: m/z = 205,2 [M+H]⁺

4F: (R)-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[4,3-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz 3-kloropiridin-4-karboksilne kiseline i (R)-(-)-2-pirolidin-metanola. M.p.: 156-157 °C; EIMS : m/z = 205 [M+H]⁺

Primjer 5.

(S)-7-klor-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on



Metil 2,5-diklortiofen-3-karboksilat (1,47 g; 7 mmol) se doda (S)-(+)-2-pirolidinmetanol (1,75 g; 8,3 mmol). Reakcija se miješa na 160 °C tijekom 1 h, a zatim hladi na sobnu temperaturu, te se pažljivo dodaju dimetil formamid (7,5 ml) i 60% natrijev hidrid u mineralnom ulju (0,5 g; 12,5 mmol), a smjesa se grije na 50 °C tijekom 2 h. Reakcija se gasi dodavanjem izopropanola, uparava, te se doda i etil acetat. Otopina se ispere s vodom i fiziološkom otopinom i upari. Kristalizacija iz etil acetat-petrolej etera daje 307 mg naslovnog spoja. M.p.: 162,5-163,5 °C; EIMS: m/z = 244,2 [M+H]⁺

Primjer 6.

Postupak opisan u primjeru **5** se dalje koristi za dobivanje slijedećih spojeva:

6A: (R)-7-klor-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz (R)-(-)-2-pirolidinmetanola. M.p.: 162,5-163,5 °C; EIMS: m/z = 244,2 [M+H]⁺

6B: (2R,10aS)-7-klor-2-hidroksi-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on se dobije iz metil 2,5-diklortiofen-3-karboksilat i (3R,5S)-3-hidroksi-5-hidroksimetilpirolidina (M. W. Reed i dr., *J. Med.Chem.*, 1995, **38**, 4587-4596) koristeći uvjete ciklizacije cezijevim karbonatom opisane u primjeru **3**. M.p.: 193,5-194 °C; EIMS : m/z = 260 [M+H]⁺

Primjer 7.

(S)-8-metoksi-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on

Otopini materijala pripremljenoj u primjeru **4A** (1,2 g) u metanol (20 ml) doda se natrij metoksid (0,27 g). Otopina se grije uz povrat 2 h i zatim upari, apsorbira u diklormetanu, ispere s vodom i suši preko natrij sulfata. Organski sloj se upari, a rezultirajuća krutina rekristalizira iz diklormetan-eter-petrolej etera dajući naslovni spoj (200 mg).

M.p.: 136-138 °C; EIMS: m/z = 253,0 [M+H]⁺

Primjer 8.

(S)-8-piperidinil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on

Otopini spoja pripremljenog u primjeru **4A** (600 mg) u dimetilformamidu (20 ml) doda se piperidin (0,26 ml). Otopina se grije 2 h, zatim hladi, razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se ispere s vodom, suši, (Na₂SO₄) i upari, a rezultirajuća krutina rekristalizira iz diklormetan-petrolej etera dajući naslovni spoj (650 mg).

M.p.: 148-152 °C; EIMS: m/z = 288,0 [M+H]⁺

Primjer 9.

(2R,11aS)-2-hidroksi-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on

Otopini (3R, 5S)-3-hidroksi-5-hidroksimetilpirolidin HCl soli (874 mg; M. W. Reed i dr., *J. Med.Chem.*, 1995, **38**, 4587-4596) u vodi (20 ml) se doda natrij hidrogen karbonat (960 mg; 5,7 mmol) praćeno s 2-klornikotinil kloridom (1,0 g; 5,7 mmol). Smjesa se miješa 2 dana, a zatim ekstrahira s diklormetanom, upari i pročisti "flash" kromatografijom ispiranjem s 10% metanolom u diklormetanu dajući međuprodukt amid koji se ciklira pod uvjetima opisanim u primjeru **3** dajući naslovni produkt. M.p.: 174 °C; EIMS: m/z = 221,4 [M+H]⁺

Primjer 10: "Patch Clamp" elektrofiziologija cijele stanice

A: Stanična kultura

Neuroni hipokampusa su pripremljeni iz embrionalnih ili 1-3 dana starih "Sprague Dawley" štakora kojima je odrubljena glava i odmah stavljena u ledenu HBS (HEPES puferška otopina: 130 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 10 mM HEPES, 1,0 mM MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 25 mM glukoze, podešena na pH 7,4). Cijeli mozak se izvadi i stavi na sterilizirani filter papir, namočen u HBS, a mali mozak se ukloni. Mozak se razreže, doda se otopina enzima (0,5 mg/ml proteaze X i 0,5 mg/ml proteaze u HBS) te se potom ostavi 40 minuta na sobnoj temperaturi da se rastvori prije trituracije. Stanice se resuspendiraju, a zatim prebroje u konačnu koncentraciju od $1,5 \times 10^6$ po ml. Stanice se razmažu na predmetnom stakalcu tretiranom poli-D-lizin i Matrigel® te ostave da se inkubira na 37 °C tijekom 1-2 sata. Kada je inkubacija gotova, 1 ml dobivenog medija doda se na predmetno stakalce, a stanice se vrte u inubator. Nakon 3-5 dana doda se mitotički inhibitor citozin arabinozid (5 μM), a stanice se vrte u inkubator dok ne budu potrebne.

B: "Patch clamp" snimanje

Konfiguracija cijele stanice "patch clamp" tehnikom (Hamill i dr., *Pflugers Arch.* 1981, **39**, 85-100) koristi se za mjerenje glutamat-evocirane struje postnatalnih neurona himpokampusa držanih u kulturi 4-7 dana. Predmetno stakalce koja sadrži kulturu prenosi se u komoru za snimanje (Warner Instrument Corp., Hamden, CT), montira na postolje invertiranog mikroskopa (Nikon, Kingston, UK). Komora za snimanje sadrži 1-2 ml izvansatnične otopine (145 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 10 mM HEPES, 0,8 mM MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 10 mM glukoza i 30 mM sakroza, podešena na pH 7,4 s 1M NaOH), te se prska konstantnom brzinom od 1 ml/min. Snimanje se vrši na sobnoj temperaturi (20-22 °C) pomoću Axopatch 200B pojačala (Axon Instruments Ltd., Foster City, CA).

Prikupljanje i analiza podataka obavlja se pomoću Signal software (Cambridge electronic Design Ltd., Cambridge, UK). Pipete su proizvedene od GC120F10 stakla (Harvard Apparatus, Edenbridge UK) pomoću modela P-87 uređaja za povlačenje elektroda (Sutter Instruments Co., Novato, CA). "Patch" elektrode imaju karakterističan otpor između 3-5 MΩ kada su napunjene s intrastaničnom otopinom (140 mM kalij glukonat, 20 mM HEPES, 1,1 mM EGTA, 5 mM fosfokreatin, 3 mM ATP, 0,3 mM GTP, 0,1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, podešeno na pH 7,4 s 1M KOH).

Stanice se naponski postavljaju na referentni potencijal od -60 mV, te se primjeni glutamat (0,5 mM) koristeći 12 kanalni polu-brzi uređaj za aplikaciju lijeka (DAD-12. Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK). Agonist glutamata se primjenjuje tijekom 1 s svakih 30 s. Odziv nije prekinut tijekom primjene konfiguracije cijele stanice. Između aplikacija se propušta otopina soli kako bi očistila svaki mrtvi volumen u sistemu. Za svaku aplikaciju, iscertava se istosmjerna struja iz razlike osnovice i istosmjerne struje, te se usrednjava svakih 300 ms.

Pripreme se dvije otopine spoja u ekstracelularnoj otopini, jedna s glutamatom i jedna bez njega. Protokol je: 10 sekundi primjene spoja, 1 sekunda primjene spoja + glutamata a zatim 10 sekundi ispiranja s otopinom soli, zatim 10 sekundi pauze. Kada spoj nije topljiv, 0,5% DMSO se koristi kao dodatno otapalo. Rezultati su prikazani u tablici I u obliku postotnog porasta istosmjerne struje uz 10 μM koncentraciju spoja izuma u izvanstaničnoj tekućini .

TABLICA I

Spoj	% Porast istosmjerne struje na 10 μM
(S)-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on*	22
(S)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[2,3-f][1,4]-oksazepin-5-on (primjer 1)	32
(R)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[2,3-f][1,4]-oksazepin-5-on (primjer 2A)	20
(S)-8-trifluormetil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]-pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on (primjer 2B)	21
(R)-8-trifluormetil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]-pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on (primjer 2C)	19
(S)-8-Metil-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on kloridna sol (primjer 3)	12

(S)-8-klor-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on (primjer 4A)	16
(R)-8-klor-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on (primjer 4B)	29
(±)-6,6a,7,8,9,10-heksahidro-12H-pirido[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]-oksazepin-on (primjer 4D)	13
(S)-7-klor-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on (primjer 5)	16
(R)-7-klor-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[3,2-f][1,4]-oksazepin-5-on (primjer 6A)	20
(S)-8-metoksi-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on (primjer 7)	22

*: pripravljen kako je opisano kod Schutz, A. G. i dr. (*J. Org. Chem.* 1986, **51**, 838-841) koji koriste alternativni naziv: 1,2,3,10,11,11a(S)-heksahidro-5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4] oksazepin-5-on;

- 5 Sleevi, M. C. i dr. (*J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1314-1328) su koristili naziv 6a,7,8,9-tetrahidro-6H,11H-pirido [3,2-f]pirol[2,1-c][1,4]oksazepin-11-on za ovaj spoj.

Primjer 11.

Diferencijalno pojačanje niske stope odziva, 72 sekunde (DRL72)

- 10 Štakori su dresirani u standardnoj operatorskoj komori za izvođenje DRL72 postupka prema Andrews i dr. (Andrews JS, Jansen JHM, Linders S, Princen A, Drinkenburg WHIM, Coenders CJH i Vossen JHM (1994). Effects of imipramine and mirtazapine on operant performance in rats. *Drug Development Research*, 32: 58-66). Testiranje traje 60 minuta bez ograničenja na broj pokusa. Svaki pokus počinje s podražajem iznad aktivne poluge. Odziv na polugi rezultira oslobađanjem pilule samo ako su 72 sekunde protekle. Odziv na polugi prije nego što su protekle 72 sekunde resetira timer i ne nagrađuje se. Broj zarađenih pilula i broj pritisaka na polugu se bilježi, te se koristi za računanje učinkovitosti rezultata. Testirani spojevi su primjenjeni intraperitonealno 30 minuta prije početka testa.. Antidepresivi povećavaju broj pilula i smanjuju broj pritisaka na polugu. (Andrews i dr., 1994).

- 20 (S)-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on pokazuje primjer poželjnog antidepresiva.

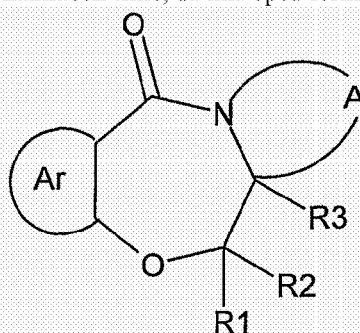
Primjer 12.

Inhibicija hiperlokomocije inducirana amfetaminom

- 25 Miševima se ubrizga lijek ili kontrolni vehikul. 30 minuta kasnije, miševima se ubrizga 1,5 mg/kg d-amfetamin sulfata ili otopine soli, te se odmah smještaju u infracrvene lokomotorne kaveze gdje se mjeri lokomotorna aktivnost (dugo trajanje loma zrake kod dvije bliske zrake) i stereotipno ponašanje (ponovljeno kratko trajanje loma zrake) tijekom 60 minuta. Eksperiment se analizira koristeći 3-Way ANOVA s eksperimentalnom sekcijom, infracrvenim lokomotornim kavezima, a u slučaju tretiranja, značajni efekti se dobiju korištenjem Tukey (HSD) testa. (S)-2,3,11,11a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oksazepin-5-on i (S)-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,5H-pirol[2,1-c]tien[2,3-f][1,4]oksazepin-5-on (Primjer **1**) pokazuju poželjno antipsihotičko djelovanje što je pokazano inhibiranom hiperlokomocijom induciranom amfetaminom.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Derivat (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona, **naznačen time**, da ima opću formulu I



Formula I

pri čemu:

R^1 , R^2 i R^3 su neovisno H ili (C_{1-4}) alkil;

Ar predstavlja spojeni tiofenski ili piridinski prsten eventualno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranim između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi (C_{1-4}) alkil, CF_3 , halogen, nitro, cijano, NR^4R^5 , NR^4COR^6 , i $CONR^4R^5$;

R^4 i R^5 su neovisno H ili (C_{1-4}) alkil; ili

R^4 i R^5 zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani tvore 5-ili 6 člani zasićen heterociklički prsten, koji eventualno sadrži heteroatom izabran između O, S ili NR^6 ;

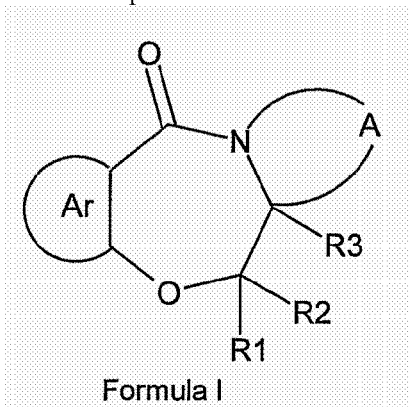
R^6 je (C_{1-4}) alkil;

A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena, koji eventualno može sadržavati kisikov atom, prsten se može eventualno supstituirati s 1-3 supstituenta izabrana između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksi, halogen i okso; ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol; uz uvjet da su isključeni spoj formule I gdje je Ar [3,2-f] spojeni piridinski prsten; svaki od R^1 - R^3 je H, a A predstavlja $(CH_2)_3$.

2. Derivat (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona iz zahtjeva 1, **naznačen time** da R^1 , R^2 i R^3 predstavljaju H.

3. Derivat (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona iz zahtjeva 1 ili 2, **naznačen time** da Ar predstavlja [3,2-f] spojeni piridinski ili [2,3-f] spojeni tiofenski prsten.

4. Derivat (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona da ima opću formulu I



pri čemu:

R^1 , R^2 i R^3 su neovisno H ili (C_{1-4}) alkil;

Ar predstavlja spojeni tiofenski ili piridinski prsten eventualno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranim između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi (C_{1-4}) alkil, CF_3 , halogen, nitro, cijano, NR^4R^5 , NR^4COR^6 , i $CONR^4R^5$;

R^4 i R^5 su neovisno H ili (C_{1-4}) alkil;

R^4 i R^5 zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani tvore 5-ili 6 člani zasićen heterociklički prsten, koji eventualno sadrži heteroatom izabran između O, S ili NR^6 ;

R^6 je (C_{1-4}) alkil;

A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena, koji eventualno može sadržavati kisikov atom, prsten se može eventualno supstituirati s 1-3 supstituenta izabrana između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksi, halogen i okso; ili njihovu farmaceutski prihvatljivu sol; **naznačen time** da je za uporabu u liječenju.

5. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadrži derivate (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona formule I kako je definirano u zahtjevu 4, zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

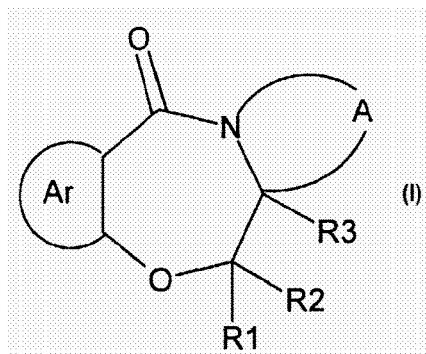
6. Derivat (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona formule I kao što je definirano u zahtjevu 4, **naznačen time**, da se koristi u pripravi lijekova za liječenje neuroloških bolesti i duševnih poremećaja koji su odgovorni za pojačanje sinaptičke reakcije posredovane preko AMPA receptora u središnjem živčanom sustavu.

7. Primjena prema zahtjevu 6, **naznačena time**, da je bolest ili poremećaj izabran između neurodegenerativnih poremećaja, kognitivne ili disfunkcije pamćenja, poremećaja pamćenja i učenja koji mogu nastati uslijed starenja, poremećaja pažnje, traume, udara, epilepsije, Alzheimerove bolesti, depresije, shizofrenije, psihoze, tjeskobe,

seksualne disfunkcije, autizma, ili da je poremećaj ili bolest rezultat zlorabe psihoterapeutskih agenasa ili tvari, i intoksikacije alkoholom.

8. Postupak za liječenje neurološke bolesti ili duševnog poremećaja koji je odgovoran za pojačanje sinaptičke reakcije posredovane preko AMPA receptora u središnjem živčanom sustavu, **naznačen time**, da uključuje postupak primjene terapijski učinkovite količine derivata (pirido/tien)[f]-oksazepin-5-ona prema formuli I iz zahtjeva 1.

SAŽETAK



Prikazani izum se odnosi na derivate (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona opće formule I u kojoj su R^1 , R^2 i R^3 neovisno H ili (C_{1-4}) alkil; Ar predstavlja spojeni tiofenski ili piridinski prsten eventualno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranim između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi (C_{1-4}) alkil, CF_3 , halogen, nitro, cijano, NR^4R^5 , NR^4COR^6 , i $CONR^4R^5$; R^4 i R^5 su neovisno H ili (C_{1-4}) -alkil; ili R^4 i R^5 tvore, zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, 5- ili 6-člani zasićeni heterociklički prsten, koji eventualno sadrži slijedeći heteroatom izabran između O, S ili NR^6 ; R^6 je (C_{1-4}) alkil; A predstavlja ostatak 4-7 članog zasićenog heterocikličkog prstena, koji eventualno sadrži kisikov atom, prsten se može eventualno supstituirati s 1-3 supstituenta izabrana između (C_{1-4}) alkil, (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksi, halogen i okso; ili njihovu farmaceutski prihvatljivu sol. Izum se također odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže navedene derivate, te na uporabu ovih derivata (pirido/tien)-[f]-oksazepin-5-ona u liječenju neuroloških bolesti i duševnih poremećaja koji su odgovorni za pojačanje sinaptičke reakcije posredovane preko AMPA receptora u središnjem živčanom sustavu.