

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 245768 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **443018**

(22) Data zgłoszenia: **2022.12.01**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.06.03 BUP 23/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.10.07 WUP 41/2024**

(51) MKP:

C07D 405/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:
UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE,
Lublin, PL
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA, Santiago de Compostela, ES

(72) Twórca(-y) wynalazku:
AGNIESZKA ANNA KACZOR, Lublin, PL
TOMASZ M. WRÓBEL, Rzeszów, PL
ANGELIKA GRUDZIŃSKA, Lublin, PL
AGATA ZIĘBA, Sandomierz, PL
PIOTR STĘPNICKI, Lechów, PL
DARIUSZ MATOSIUK, Lublin, PL
MARÍA DE LOS ÁNGELES CASTRO PÉREZ,
Santiago de Compostela, ES

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Anna Bełz, Lublin, PL

(54) Tytuł:

Pochodne N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy, sposób ich wytwarzania i zastosowanie

PL 245768 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pochodne N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo [b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy o wzorze ogólnym 1, gdzie R₁ oznacza podstawnik chlorowy lub wodór, natomiast R₂ oznacza podstawnik fluorowy lub wodór, sposób ich otrzymywania i ich zastosowanie.

W znanym stanie techniki opisana jest jedynie substancja N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-amina, oznaczona jako wzór 2, która jest ligandem receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} (Kaczor i in. ChemMedChem 2016). Aktualnie brak jest opublikowanych doniesień dotyczących syntezy substancji zawierających ją.

W znanym stanie techniki nie ma danych na temat pochodnych według wynalazku, ich właściwości farmakologicznych i możliwych zastosowań terapeutycznych substancji opartych na tym układzie.

Pochodne według wynalazku wykazują powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A} (Tabela 3), które uznawane są za jedne z najważniejszych celów molekularnych uwzględnianych w leczeniu chorób układu nerwowego, w szczególności depresji, zaburzeń lękowych i chorób neurodegeneracyjnych (Celada i in. J. Psychiatry Neurosci 2004; Xiang i in. Am. J. Transl. Res. 2019). Warto podkreślić, że korzystną cechą prezentowanych związków jest ich relatywna nieaktywność względem receptorów dopaminowych D₂. Dane literaturowe podkreślają istotne znaczenie ostatniej cechy, gdyż pozwala ona zniwelować dotkliwość doświadczanych przez pacjentów działań niepożądanych, które stanowią poważne ograniczenie implementacyjne dla niektórych grup leków np. klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Oznaczone wartości współczynników lipofilowości (LogP) oraz przenikalności przez barierę krew-mózg (logBBB) sugerują, że przedstawione w zgłoszeniu patentowym pochodne mogą przenikać bariery biologiczne i wykazywać działanie farmakologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto, określony w badaniach in vitro profil receptorowy związków sugeruje, że mogą wywoływać efekt przeciwłękowy, prokognitywny i przeciwdepresyjny, co stwarza szerokie możliwości terapeutyczne prezentowanych pochodnych.

Wynalazek rozwiązuje problem otrzymywania pochodnych N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy o wzorze ogólnym 1, które są wielocelowymi ligandami aminergicznych receptorów sprzężonych z białkami G, w szczególności receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz ich zastosowania w leczeniu chorób układu nerwowego, w szczególności depresji, zaburzeń lękowych i chorób neurodegeneracyjnych.

Istota wynalazku dotyczy pochodnych N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy o wzorze ogólnym 1, gdzie R₁ oznacza podstawnik chlorowy lub wodór, natomiast R₂ oznacza podstawnik fluorowy lub wodór pokazanych na rysunku na o wzorze ogólnym 1.

Pochodne N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy o wzorze ogólnym 1, gdzie R₁ oznacza podstawnik chlorowy lub wodór, natomiast R₂ oznacza podstawnik fluorowy lub wodór otrzymuje się według wynalazku w reakcji 4-, 5- lub 7-fluorotryptaminy lub tryptaminy z 9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbaldehydem; 4-, 5-, 6- lub 7-fluorotryptaminy lub tryptaminy z 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbaldehydem. Reakcje prowadzi się w warunkach bezwodnych. Tryptaminę lub odpowiednią fluorotryptaminę rozpuszcza się w metanolu zawierającym, nie mniej 1 g siarczanu sodu i dodaje się do mieszaniny 9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbaldehyd lub 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbaldehyd. Mieszaninę pozostawia się na 4 godziny. Następnie dodaje się borowodorek sodu i prowadzi się reakcję przez 12 godzin, mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę destylowaną i ekstrahuje dichlorometanem. Po odparowaniu otrzymuje się surowy produkt, który jest przekształcany w chlorowodorek. Otrzymaną sól oczyszcza się za pomocą krystalizacji z etanolu lub mieszaniny etanolu z eterem.

Otrzymane według wynalazku związki mogą mieć zastosowanie w medycynie, do otrzymywania leków ze względu na korzystny profil działania receptorowego, wskazujący na właściwości przeciwłękowe, prokognitywne i przeciwdepresyjne, co jest korzystne w chorobach psychicznych, w szczególności w depresji.

Związki otrzymane według wynalazku w stosunku do znanych związków wykazują lepszą efektywność, a ich powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} jest kilkukrotnie wyższe niż podobnych związków znanych, co daje szerokie możliwości ich stosowania w chorobach psychicznych.

Przykład 1. W warunkach bezwodnych tryptaminę (320 mg, 2 mmol) rozpuszczono w metanolu (20 ml), zawierającym 1 g siarczanu sodu. Następnie dodano 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbaldehyd (532 mg, 2,5 mmol). Reakcję prowadzono przez 4 godziny. Kolejno, dodano NaBH₄ (113 mg, 3 mmol) i kontynuowano reakcję przez 12 godzin. Po tym czasie reakcję zneutralizowano wodą i ekstrahowano DCM. Otrzymany po odparowaniu oleisty produkt przekształcono w chlorowodorek, który następnie oczyszczono za pomocą krystalizacji z etanolu. Otrzymano 381 mg N-((3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy (wydajność 48%).
¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 7,49 (dd, J = 9,7; 8,5 Hz, 2H); 7,24 - 7,20 (m, 2H); 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,00 - 6,91 (m, 3H); 4,15 (dt, J = 15,7; 5,4 Hz, 4H); 4,05 (s, 2H); 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,15 (p, J = 5,5 Hz, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, D₂O) δ 151,5; 150,7; 136,4; 126,3; 126,1; 125,7; 124,2; 123,2; 122,4; 122,2; 119,4; 118,1; 112,0; 108,6; 71,4; 71,4; 49,7; 46,2; 31,2; 21,5.

Przykład 2. W warunkach bezwodnych tryptaminę (320 mg, 2 mmol) rozpuszczono w metanolu (20 ml), zawierającym 1 g siarczanu sodu. Następnie dodano 9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo-[b][1,4]-dioksepin-7-karbaldehyd (532 mg, 2,5 mmol). Reakcję prowadzono przez 4 godziny. Dodano NaBH₄ (113 mg, 3 mmol) i kontynuowano reakcję przez 12 godzin. Po tym czasie reakcję zneutralizowano wodą i ekstrahowano DCM. Otrzymany po odparowaniu oleisty produkt przekształcono w chlorowodorek, który następnie oczyszczono za pomocą krystalizacji z etanolu. Otrzymano 381 mg N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(1H-indolo-3-ylo)etano-1-aminy (wydajność 48%).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 7,41 - 7,35 (m, 2H); 7,16 - 7,11 (m, 2H); 7,04 - 6,98 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 4,14 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,10 (p, J = 5,6 Hz, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, D₂O) δ 151,8; 147,9; 136,4; 126,4; 126,0; 126,0; 125,9; 124,3; 122,2; 121,9; 119,4; 118,0; 112,0; 108,4; 71,6; 71,5; 49,2; 46,0; 30,8; 21,7.

Przykład 3. W warunkach bezwodnych 7-fluorotryptaminę (395 mg, 2,22 mmol) rozpuszczono w metanolu (20 ml), zawierającym 1 g siarczanu sodu. Następnie dodano 9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbaldehyd (589 mg, 2,77 mmol). Reakcję prowadzono przez 4 godziny. Dodano NaBH₄ (126 mg, 3,32 mmol) i reakcję kontynuowano przez 12 godzin. Po tym czasie reakcję zneutralizowano wodą i ekstrahowano DCM. Otrzymany po odparowaniu oleisty produkt przekształcono w chlorowodorek, który następnie oczyszczono za pomocą krystalizacji z etanolu. Otrzymano 97 mg N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(7-fluoro-1H-indolo-3-ylo)etano-1-aminy (wydajność 11%).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 7,2 (s, 1H); 7,2 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,0 - 6,9 (m, 2H); 6,9 - 6,9 (m, 1H); 6,8 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 4,2 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,1 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,0 (s, 2H); 3,2 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,0 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,1 (p, J = 5,5 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz; MeOD) δ 154,19; 151,24 (d, J = 243,5 Hz); 150,12; 132,09 (d, J = 5,7 Hz); 128,00; 127,56; 126,70; 126,23 (d, J = 13,4 Hz); 125,34; 123,16; 120,42 (d, J = 6,3 Hz); 115,00 (d, J = 3,1 Hz); 111,18 (d, J = 2,4 Hz); 107,38 (d, J = 16,6 Hz); 72,30; 72,16; 51,03; 32,49; 23,21.

Dane fizykochemiczne, spektralne i farmakologiczne pochodnych N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy, otrzymanych sposobem jak opisano w przykładach, przedstawiono w Tabelach 1-3.

Tabela 1. Charakterystyka i szczegóły procedury oczyszczania pochodnych będących przedmiotem wynalazku

| Nr | R ₁ | R ₂ | Wzór sumaryczny | Masa cząsteczkowa | Wydajność [%] | Metoda oczyszczania |
|----|----------------|----------------|--|-------------------|---------------|----------------------|
| 1 | H | H | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 322,408 | 54 | Krystalizacja z EtOH |
| 2 | H | 4-F | C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂ | 340,398 | 31 | Krystalizacja z EtOH |
| 3 | H | 5-F | C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂ | 340,398 | 10 | Krystalizacja z EtOH |
| 4 | H | 6-F | C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂ | 340,398 | 24 | Krystalizacja z EtOH |
| 5 | H | 7-F | C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂ | 340,398 | 23 | Krystalizacja z EtOH |
| 6 | Cl | H | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ | 356,850 | 48 | Krystalizacja z EtOH |
| 7 | Cl | 4-F | C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ | 374,840 | 27 | Krystalizacja z EtOH |
| 8 | Cl | 5-F | C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ | 374,840 | 12 | Krystalizacja z EtOH |
| 9 | Cl | 7F | C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ | 374,840 | 11 | Krystalizacja z EtOH |

Tabela 2. Dane spektralne substancji będących przedmiotem wynalazku

| Nr | R ₁ | R ₂ | n | Dane spektralne |
|----|----------------|----------------|---|---|
| 1 | H | H | 3 | ¹ H NMR (600 MHz, D ₂ O) δ 7,49 (dd, J = 9,7; 8,5 Hz, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 2H); 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,00 – 6,91 (m, 3H); 4,15 (dt, J = 15,7, 5,4 Hz, 4H); 4,05 (s, 2H); 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,15 (p, J = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C NMR (151 MHz, D ₂ O) δ 151,5; 150,7; 136,4; 126,3; 126,1; 125,7; 124,2; 123,2; 122,4; 122,2; 119,4; 118,1; 112,0; 108,6; 71,4; 71,4; 49,7; 46,2; 31,2; 21,5. |
| 2 | H | 4-F | 3 | ¹ H NMR (600 MHz, D ₂ O) δ 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,04 (td, J = 8,0; 5,2 Hz, 1H); 6,88 – 6,86 (m, 2H); 6,83 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 6,67 (dd, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H); 4,07 (ddd, J = 15,3; 5,9; 4,9 Hz, 4H); 3,99 (s, 2H); 3,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,08 (p, J = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C NMR (151 MHz, D ₂ O) δ 156,4 (d, J = 243,1 Hz); 151,5; 150,7; 139,4 (d, J = 11,5 Hz); 126,3; 125,6; 124,7; 123,1; 122,7 (d, J = 7,9 Hz); 122,4; 114,7 (d, J = 20,0 Hz); 108,2; 107,1; 104,1 (d, J = 19,2 Hz); 71,4; 71,4; 49,7; 46,9; 31,2; 22,8. |
| 3 | H | 5-F | 3 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H); 9,35 (s, 2H); 7,39 – 7,28 (m, 3H); 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 7,02 – 6,88 (m, 2H); 4,22 – 4,01 (m, 6H); 3,08 (s, 4H); 2,18 – 2,03 (m, 2H). ¹³ C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151,9, 151,2, 133,4, 132,8, 127,6, 126,0, 125,6, 123,8, 122,1, 112,9, 110,1, 109,6, 103,6, 103,3, 70,9, 49,4, 47,1, 31,7, 22,0. |
| 4 | H | 6-F | 3 | ¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O) δ 7,30 (dd, J = 8,8; 5,3 Hz, 1H); 7,13 – 7,04 (m, 2H); 6,90 – 6,73 (m, 4H); 4,05 (dt, J = 8,7; 5,4 Hz, 4H); 3,96 (s, 2H); 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,99 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,05 (p, J = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C NMR (75 MHz, D ₂ O) δ 159,9 (d, J = 234,7 Hz); 151,7; 150,9; 136,6 (d, J = 12,9 Hz); 126,4; 125,8; 124,8 (dd, J = 7,4; 3,0 Hz); 123,3 (d, J = 7,0 Hz); 123,2; 122,6; 119,2 (d, J = 10,2 Hz); 109,1; 108,1 (d, J = 25,4 Hz); 98,1 (dd, J = 26,2; 7,7 Hz); 71,6; 71,5; 49,9; 46,2; 31,3; 21,8. |
| 5 | H | 7-F | 3 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H); 9,64 (s, 2H); 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 9,6; 2,3 Hz, 2H); 7,17 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 7,01 – 6,86 (m, 3H); 4,17 – 4,02 (m, 6H); 3,20 – 3,02 (m, 4H); 2,09 (p, J = 5,4 Hz, 2H). ¹³ C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151,8; 151,2; 149,7 (d, J = 243,0 Hz); 131,3 (d, J = 6,1 Hz); 127,6; 125,7; 125,0; 124,4 (d, J = 13,2 Hz); 123,9; 122,0; 119,3 (d, J = 6,5 Hz); 115,0 (d, J = 3,6 Hz); 111,2 (d, J = 2,2 Hz); 106,5 (d, J = 16,2 Hz); 70,88; 70,86; 49,4; 47,0; 31,8; 21,9. |
| 6 | Cl | H | 3 | ¹ H NMR (600 MHz, D ₂ O) δ 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,16 – 7,11 (m, 2H); 7,04 – 6,98 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 4,14 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,10 (p, J = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C NMR (151 MHz, D ₂ O) δ 151,8; 147,9; 136,4; 126,4; 126,0; 126,0; 125,9; 124,3; 122,2; 121,9; 119,4; 118,0; 112,0; 108,4; 71,6; 71,5; 49,2; 46,0; 30,8; 21,7. |
| 7 | Cl | 4-F | 3 | ¹ H NMR (600 MHz, D ₂ O) δ 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,03 (td, J = 8,1; 5,3 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 6,65 (dd, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H); 4,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,10 (p, J = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C NMR (151 MHz, D ₂ O) δ 156,3 (d, J = 242,5 Hz); 151,7; 147,8; 139,4 (d, J = 11,3 Hz); 126,4; 126,0; 125,8; 124,8; 122,7 (d, J = 8,0 Hz); 122,0; 114,5 (d, J = 21,4 Hz); 108,2 (d, J = 2,1 Hz); 106,9; 104,1 (d, J = 19,6 Hz); 71,6; 71,5; 49,2; 46,6; 30,8; 22,9. |
| 8 | Cl | 5-F | 3 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,12 (s, 1H); 9,49 (s, 2H); 7,43 – 7,29 (m, 4H); 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,92 (td, J = 9,2; 2,5 Hz, 1H); 4,20 (dt, J = 13,1; 5,5 Hz, 4H); 4,11 – 4,02 (m, 2H); 3,08 (s, 4H); 2,15 (p, J = 5,4 Hz, 2H). ¹³ C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157,2 (d, J = 231,2 Hz); 152,4; 148,1; 133,4; 127,9; 127,4 (d, J = 9,9 Hz); 126,0 (d, J = 5,0 Hz); 125,6; 122,9; 113,0 (d, J = 8,9 Hz); 110,1; 110,1; 109,9; 103,5 (d, J = 23,5 Hz); 71,4; 71,1; 48,9; 47,1; 31,3; 22,0. |
| 9 | Cl | 7-F | 3 | ¹ H NMR (600 MHz, D ₂ O) δ 7,2 (s, 1H); 7,2 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,0 – 6,9 (m, 2H); 6,9 – 6,9 (m, 1H); 6,8 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 4,2 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,1 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,0 (s, 2H); 3,2 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,0 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,1 (p, J = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C NMR (75 MHz, MeOD) δ 154,2; 151,2 (d, J = 243,5 Hz); 150,1; 132,1 (d, J = 5,7 Hz); 128,0; 127,6; 126,7; 126,2 (d, J = 13,4 Hz); 125,3; 123,2; 120,4 (d, J = 6,3 Hz); 115,0 (d, J = 3,1 Hz); 111,2 (d, J = 2,4 Hz); 107,4 (d, J = 16,6 Hz); 72,3; 72,2; 51,0; 32,5; 23,2. |

Tabela 3. Właściwości farmakologiczne pochodnych.
Powinowactwo pochodnych do ludzkich receptorów D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5HT₇.

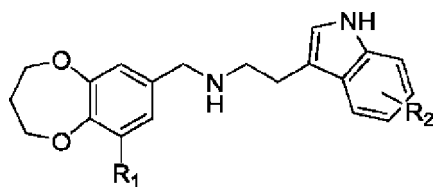
| Substancja | K _i [nM] lub inhibicja przy 10 μM [%] | | | | LogP | LogBBB |
|------------|--|--------------------|-------------------|----------------|-------|--------|
| | 5-HT _{1A} | 5-HT _{2A} | 5-HT ₇ | D ₂ | | |
| 1 | 308±45 | 553±53 | 38% | 27% | 4,052 | 0,297 |
| 2 | 173±25 | 991±105 | 50% | 31% | 4,004 | 0,307 |
| 3 | 326±38 | 240±37 | 35% | 58% | 4,403 | 0,360 |
| 4 | 771±77 | 363±141 | 28% | 32% | 4,105 | 0,383 |
| 5 | 333±38 | 335±23 | 23% | 34% | 4,568 | 0,343 |
| 6 | 141±17 | 125±42 | 33% | 19% | 4,517 | 0,466 |
| 7 | 132±7 | 270 ± 39 | 1276±130 | 29% | 4,517 | 0,554 |
| 8 | 151±3 | 143±20 | 53% | 41% | 4,517 | 0,554 |
| 9 | 191±18 | 86±60 | 48% | 30% | 4,813 | 0,630 |

Dane wyrażone są jako %inhibicji przy 10 μM lub K_i (nM). Parametr logBBB oznacza obliczoną przenikalność związku przez barierę krew-mózg. Parametr logP oznacza obliczoną lipofilowość.

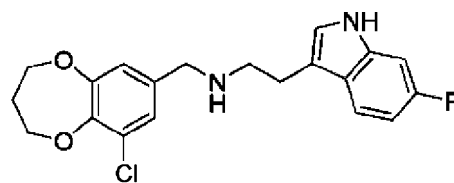
Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodne N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy o wzorze ogólnym 1, gdzie R₁ oznacza podstawnik chlorowy lub wodór, natomiast R₂ oznacza podstawnik fluorowy lub wodór.
2. Sposób otrzymywania pochodnych N-((9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-ylo)metylo)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylo)etano-1-aminy o wzorze ogólnym 1 pokazanym na rysunku, gdzie R₁ oznacza podstawnik chlorowy lub wodór, natomiast R₂ oznacza podstawnik fluorowy lub wodór, **znamienny tym**, że otrzymuje się je w reakcji 4-, 5- lub 7-fluorotryptaminy lub tryptaminy z 9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbalddehydem; 4-, 5-, 6- lub 7-fluorotryptaminy lub tryptaminy z 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbalddehydem o wzorze ogólnym 2, gdzie reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych, przy czym tryptaminę lub odpowiednią fluorotryptaminę rozpuszcza się w metanolu zawierającym siarczan sodu w ilości nie mniej niż 1 g i dodaje się do mieszaniny 9-chloro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbalddehyd lub 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-karbalddehyd, następnie po ostudzeniu dodaje się borowodorek sodu i prowadzi reakcję przez co najmniej 8 korzystnie do 12 godzin, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę destylowaną i ekstrahuje dichlormetanem a po odparowaniu otrzymuje się surowy produkt, z którego powstaje chlorowodorek.
3. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego, korzystnie argonu.
4. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że produkt reakcji otrzymuje się w postaci soli, korzystnie chlorowodorków.
5. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że produkt reakcji oczyszcza się za pomocą krystalizacji z rozpuszczalnika polarnego, korzystnie etanolu lub mieszaniny etanolu z eterem.
6. Pochodne o wzorze ogólnym 1, opisane w zastrzeżeniu 1, będące wielocelowymi ligandami receptorów monoamin, w szczególności receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} do zastosowania w leczeniu chorób psychicznych, zwłaszcza depresji.

Rysunek



WZÓR 1



WZÓR 2