



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 169230

(13) B

(51) Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 413/06, C 07 D 273/01

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 875465  
(22) Inng. dag 29.12.87  
(24) Løpedag 29.12.87  
(41) Alm. tilgj. 01.07.88  
(44) Utlegningsdag 17.02.92  
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag  
(30) Prioritet 30.12.86, HU, 5513/86

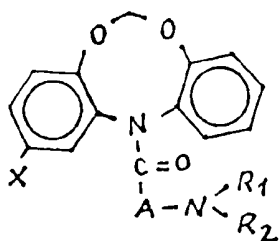
(71/73) Søker/Innehaver EGIS Gyógyszergyár, Keresztúri Ut 30-38, H-1103 Budapest, HU  
(72) Oppfinner(e) László Rózsa, Budapest, HU  
Lujza Petócz, Budapest, HU  
Márton Fekete, Budapest, HU  
Enikó Szirt, Budapest, HU  
Mária Hegedüs, Budapest, HU  
István Gacsályi, Budapest, HU  
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive aminoalkanoyl-dibenzo(d,g)(1,3,6)dioxazociner**

(56) **Anførte publikasjoner** USA (US) patent nr. 4208410, 4229350, 3079400, 3079393

(57) **Sammendrag**

Nye aminoalkanoyl-dibenzo[d,g]-  
[1,3,6]dioxazociner av formel



(I)

hvori

X betegner hydrogen eller halogen,  
A betegner en valensbinding eller  
rettkjedet eller forgrenet  
alkylen med 1-10 carbonatomer,

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> betegner uavhengig hydrogen,  
alkyl med 1-4 carbonatomer eller  
cykloalkyl med 3-6 carbonatomer,  
eller hvor

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> sammen med nitrogenet, til  
hvilket de er bundet, og even-  
tuelt med ett eller flere  
ytterligere nitrogen-, oksygen-  
og/eller svovelatomer danner en  
5-6-leddet heterocyklisk gruppe,  
eventuelt substituert med alkyl  
med 1-4 carbonatomer, utviser  
terapeutisk aktivitet. Frem-  
stilling av forbindelsene er  
beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye aminoalkanoyl-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazociner.

5 De nye forbindelser utviser verdifulle farmasøytiske egenskaper slik som lokalbedøvende aktivitet, beroligende-sedativ aktivitet og/eller antidepressiv aktivitet, er anti-parkinsonmidler og utviser enn videre antiarytmisk og anti-angina-aktivitet.

10 12-aminoalkyl-12H-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazociner med lokalbedøvende og antiparkinson-aktivitet er beskrevet i U.S. patentskrift 4 208 410.

Fra US patentskrift 4 299 350 og 4 208 410 er det i eksempel 6 beskrevet forbindelsen 2-klor-12-(3-dimethylamino-15 2-methylpropyl)-12H-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Denne forbindelse er lett tilgjengelig under dens internasjonale navn traboxopin.

Sammenlikner man den aktivitet som er angitt i tabell III i foreliggende beskrivelse er ED<sub>50</sub>-verdien for traboxopin 20 25,0 mg/kg og den terapeutiske indeks for forbindelsen er 10,8. Sammenlikner man aktiviteten av forbindelsene ifølge eksempel 1 og 4 er aktiviteten av traboxopin meget lavere. Med hensyn til antagonisme av tetrabenazin-dose (se tabell IV) 25 utviser traboxopin ikke noen inhiberende aktivitet ved denne test idet toksisk interaksjon finner sted.

Denne test er karakteristisk for den antidepressive aktivitet. Med hensyn til den nikotin-letalitetsinhiberende aktivitet (se tabell V) er ED<sub>50</sub>-verdien for traboxopin 11,2 30 mg/kg mens dens terapeutiske indeks er 25. Sammenlikner man verdiene for forbindelsen ifølge eksempel 3 og 5 fremgår det klart at traboxopin har lavere aktivitet.

Med hensyn til den tremor-inhiberende aktivitet (se tabell VI), er ED<sub>50</sub>-verdien for en traboxopin 11 mg/kg, mens 35 dens terapeutiske indeks er 25. Sammenlikner man verdiene for forbindelsene ifølge eksempel 1, 3 og 13 fremgår det klart at traboxopin er mindre aktiv.

Med hensyn til den antiarytmiske aktivitet utviser traboxopin ingen slik effekt overhodet, mens alle forbindel-

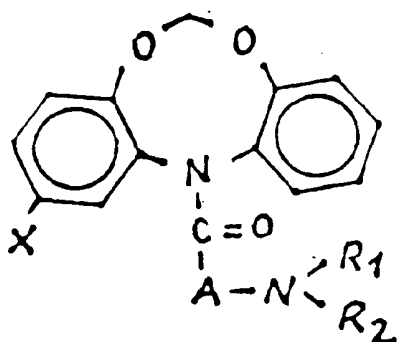
sene fremstilt ifølge oppfinnelsen oppført i tabell VII har en glimrende aktivitet.

Med hensyn til antiangina-aktiviteten har traboxopin ingen bestembar aktivitet. Derimot er forbindelsen ifølge eksempel 15 og 21 fordelaktige antiangina-midler.

Som en konklusjon kan det således fastslås at erstatning av aminoalkyl-gruppen av de kjente forbindelser med en aminoalkanoyl-gruppe resulterer i en lavere lokal anestetisk aktivitet men samtidig oppstår nye aktiviteter, nemlig anti-depressiv, antiarytmisk og antiangina-aktivitet. Det spektrum av aktiviteter kunne således ikke forutses ut fra kjennskap til de kjente publikasjoner.

Det ble funnet at den farmasøytiske aktivitet av de kjente forbindelser kan gunstig modifiseres ved å substituere ringnitrogenet med en aminoalkanoylgruppe i stedet for en aminoalkylgruppe.

Oppfinnelsen angår således en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive aminoalkanoyl-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazociner av formel



(I)

hvor

X betegner hydrogen eller klor,

A betegner en valensbinding eller rettkjedet eller forgrenet alkylen med 1-4 carbonatomer,

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> betegner uavhengig hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller cyklohexyl, eller

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> danner sammen med nitrogenet, til hvilket de er bundet, en methylpiperazinyl- eller pyrrolidinyl-

gruppe, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonsalter

derav.

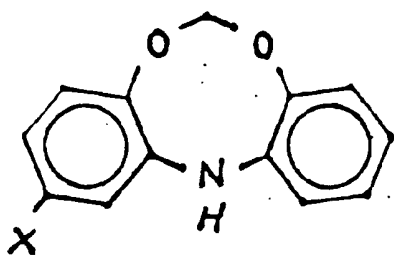
Forbindelsene av formel (I) kan danne farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. For saltdannelsen er egnede uorganiske eller organiske syrer eksempelvis hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, eddiksyre, fumarsyre, melkesyre, maleinsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, sitronsyre etc.

Forbindelsene av formel (I) kan omfatte en eller flere kirale carbonatomer, avhengig av betydningen av A. I slike tilfeller kan optisk aktive isomerer foreligge. Oppfinnelsen angår de optisk aktive antipoder og enhver blanding derav.

Spesielt foretrukne forbindelser av formel (I) er følgende:

- 12H-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin,  
 12H-2-klor-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin,  
 (+)-12H-2-klor-12-[(4-methylpiperidinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin,  
 12H-12-diethylcarbamoyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin,  
 12H-2-klor-12-[3-(diethylamino)propionyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav. Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at

a) et dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel

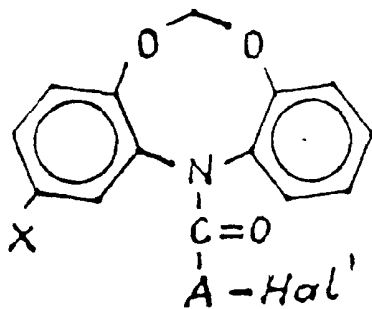


(II)

hvor X er som ovenfor definert, acyleres med en forbindelse av formel

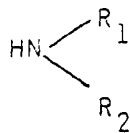


5 hvori A er som ovenfor definert, Hal og Hal' betegner uavhengig et halogen, og at det erholdte alkanoyl-dibenzo-[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel



(IV)

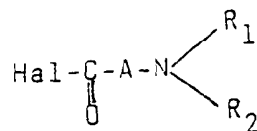
10 hvori X, A og Hal' er som ovenfor definert, omsettes med et amin av formel



(VIII)

15 hvori R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er som ovenfor definert; eller

20 b) et dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel (II) acyleres med en forbindelse av formel



(V)

25 hvori A, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er som ovenfor definert, og Hal betegner halogen;

30 og, om ønsket, at en forbindelse av formel (I) omdannes til et syreaddisjonssalt med en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk syre, eller at forbindelsen av formel (I) frigis fra et syreaddisjonssalt med en base på kjent måte.

I forbindelsene av formel (III), (IV), (V) og (VI) er halogen fortrinnsvis klor eller brom.

Dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocinene av formel (II) som  
5 anvendes som utgangsforbindinger for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, fremstilles som beskrevet i U.S. patentskrift 4 208 410.

Forbindelsene av formel (III), (V), (VI) og (VIII) er kjente reagenser som er kommersielt tilgjengelige eller kan  
10 fremstilles etter kjente metoder.

I fremgangsmåte a) ifølge oppfinnelsen acyleres forbindelsene av formel (II) i et apolart eller dipolart aprotisk løsningsmiddel, fortrinnsvis benzen, toluen, xylen eller dimetylformamid, i nærvær eller fravær av et syrebindende middel. Acetyleringsmidlet av formel (III) anvendes i  
15 en ekvivalent mengde eller i overskudd i forhold til mengden av dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel (II).

Det foretrekkes å acylere forbindelsen av formel (II) i toluen, generelt ved en temperatur på 60-110°C med forbindelsen av formel (III) som anvendes i et overskudd på 200-  
20 300 %.

Omega-halo-alkanoyl-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel (IV) som dannes ved acyleringsreaksjonen, omsettes i et polart, apolart eller dipolart løsningsmiddel med aminet  
25 av formel (VIII). Fortrinnsvis anvendes benzen, toluen, xylen, isopropanol eller dimetylformamid som løsningsmiddel. Aminet av formel (VIII) kan anvendes i en ekvimolar mengde eller i overskudd. Overskudd av aminet av formel (VIII) kan binde hydrogenhalogenidet som dannes ved reaksjonen. Imidlertid kan også andre vanlige syrebindende  
30 midler anvendes for dette formål.

Det syrebindende middel anvendt både ved acyleringen og amineringen kan være en egnet uorganisk base, f.eks. natriumcarbonat, kaliumcarbonat etc., eller en egnet  
35 organisk base slik som et tertiært amin, f.eks. triethylamin, N,N-diisopropyl-N-ethylamin, pyridin.

Det foretrekkes å omsette forbindelsen av formel (IV) i benzen med et overskudd av aminet av formel (VIII).

Fremgangsmåte a) ifølge oppfinnelsen kan utføres ved å

starte fra et metallsalt av forbindelsen av formel (II). I dette tilfelle omsettes forbindelsen av formel (II) med eksempelvis natriumhydrid eller natriumamid i et polart aprotisk løsningsmiddel, hensiktsmessig dimethylformamid, under dannelse av det tilsvarende natriumsalt derav, som acyleres generelt ved 0-40°C. Ved denne acylering er selv-

5 sagt intet syrebindende middel nødvendig.

I fremgangsmåte b) ifølge oppfinnelsen acyleres forbindelsen av formel (II) med forbindelsen av formel (V) på en lignende måte, generelt ved 0-140°C.

10

Det foretrekkes å fremstille alkalimetallsaltet av forbindelsen av formel (II) først, og deretter omsette dette med et overskudd av forbindelsen av formel (V) ved en temperatur på fra 0-50°C.

15

I fremgangsmåte c) ifølge oppfinnelsen utføres reaksjonen mellom forbindelsene av formel (II) og (VI) i et apolart organisk løsningsmiddel, slik som benzen, toluen eller xylen, generelt ved 50-140°C. Den erholdte forbindelse av formel (VII) omsettes med aminet av formel (VIII) ved atmosfæretrykk eller under høyere trykk. For reaksjonen er løsningsmidlet et apolart organisk løsningsmiddel eller et overskudd av aminet av formel (VIII).

20

I forbindelser av formel (I), omfattende en eller flere kirale carbonatomer, kan enantiomerene separeres ved oppløsning av den racemiske forbindelse. For å bevirke dette, omsettes den racemiske forbindelse, omfattende et basisk nitrogen, med en optisk aktiv carboxylsyre under dannelse av par av diastereomere salter som separeres, og enantiomerene frigis. Som optisk aktiv, organisk syre kan enhver carboxylsyre anvendt for oppløsninger anvendes, slik som optisk aktiv vinsyre, dibenzoylvinsyre, melkesyre, atromelkesyre, mandelsyre etc., og optisk aktive sulfonsyrer slik som 10-kamfersulfonsyre.

30

Enantiomerene av de nye aminoalkanoyl-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazociner, omfattende et kiralt carbonatom, kan også fremstilles ved acylering av forbindelsen av formel (II) med et optisk aktivt middel av formel (III), (V) eller (VI).

35

Forbindelsene av formel (I) utviser verdifulle farmakologiske aktiviteter som vist ved de etterfølgende screeningstester.

5

Akutt toksisitet i hvite mus

Akutt toksisitet av forbindelsene ble testet på hvite mus av begge kjønn fra stamme CFLP i grupper bestående av 10 dyr som veide 18-22 g. Testforbindelsene ble administrert oralt i et volum på 20 ml/kg. Etter administreringen ble musene observert i 7 dager mens de ble holdt i plastbur over et strø fremstilt av spon ved romtemperatur. Dyrene kunne konsumere kranvann og standard musefôr ad lib. LD<sub>50</sub>-verdiene ble bestemt iht. Litchfield og Wilcoxon [J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)]. De erholdte resultater er vist i tabell I.

Tabell I

Forbindelse (eksempel nr.)	LD <sub>50</sub> p.o. i mg/kg
1	2000
2	700
3	280
4	2000
5	2000
6	250
7	1000
8	450
9	900
10	900
11	2000
12	260
13	300
14	160
15	250
16	250
17	650
18	250
19	370



Tabell I forts.

Forbindelse (eksempel nr.)                      LD<sub>50</sub> p.o. i mg/kg

5	20	220
	21	300

Lokalbedøvende aktivitet

10            Testene ble utført iht. Truant d'Amato [Acta Chir. Scand., 116, 351 (1958)]. 0,2 ml av en 0,25 eller 0,50 % løsnings av testforbindelsen ble injisert rundt isjiasnerven inn i senteret av låret. Fravær av motorisk kontroll av leggmusklene ble betraktet som et kriterium på bedøvelse.

15            Testdyrene var mus. Varigheten av effekten ble nedtegnet, og fra dose versus virkningskurven ble den konsentrasjon ved hvilken aktiviteten utgjorde 50 % (EC<sub>50</sub>), bestemt. I testen ble lidocain[2-diethylamino-2',6'-acetoxy-xylidid] anvendt for sammenligningens skyld. De erholdte resultater er

20            angitt i tabell II.

Tabell II

Forbindelse (eksempel nr.)	EC <sub>50</sub> i %	Varigheten av effekten ved en konsentrasjon på		
		0,25 %	0,50 %	
25            4	0,21	55,8	97,7	
	8	0,25	51,1	98,8
	12	0,15	54,1	107,3
	13	0,14	122,1	217,3
30            14	0,19	83,2	160,0	
	15	0,16	52,4	113,8
	16	0,25	80,0	114,6
	18	0,10	85,7	146,4
	19	0,22	43,7	73,8
35            20	0,11	53,5	67,8	
	21	0,08	93,1	93,1
	lidocain	0,17	23,9	40,1

Fra tabell II fremgår det at de fleste testede forbindelser er effektive i en lavere konsentrasjon enn lidocain. Varigheten av effekten av alle forbindelsene ifølge oppfinnelsen er meget lenger enn effekten av lidocain ved begge konsentrasjoner.

#### Søvn fremkalt med hexobarbital hos mus

Grupper bestående av 6 mus ble hver behandlet peroralt med testforbindelsen. Etter en time ble hexobarbital[5-(1-cyklohexenyl)-1,5-dimethylbarbitursyre ble injisert intravenøst i en dose på 40 mg/kg. Kontrollgruppen ble bare behandlet med hexobarbital for å bevirke søvn. Varigheten av søvnen ble nedtegnet. Hvis varigheten av søvnen av et dyr overskred den av middelveidien for kontrollgruppen med en faktor på 2,5, ble dette betraktet som en positiv reaksjon. Fra dataene som henviste til dyr som utviste en positiv reaksjon, ble ED<sub>50</sub>-verdien beregnet. Fra verdiene for LD<sub>50</sub> og ED<sub>50</sub> ble den terapeutiske indeks bestemt for hver testforbindelse. I testen ble meprobamat[2-methyl-2-propylpropandiol-1,3-dicarbamat] og klordiazepoxid[7-klor-2-methylamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid] anvendt for sammenligningens skyld. De erholdte resultater er oppført i tabell III.

Tabell III

Forbindelse (eksempel nr.)	ED <sub>50</sub> i mg/kg	Terapeutisk indeks LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	21,0	95,2
3	25,0	31,2
4	8,5	235,0
6	15,0	16,7
12	30,0	8,7
15	9,8	25,5
19	15,0	24,7
meprobamat (LD <sub>50</sub> = 1100 mg/kg)	260,0	4,2
klordiazepoxid		

(LD <sub>50</sub> = 620 mg/kg)	10,0	62,0
traboxopin	25,0	10,8
(US 4.299.350 og 4.208.410)		

Fra dataene angitt i tabell III fremgår det at den terapeutiske indeks for den mest effektive nye forbindelse (dvs. forbindelsen fremstilt i eksempel 4) er i en størrelsesorden høyere enn den av klordiazepoxid. Samtidig er forbindelsene ifølge oppfinnelsen mer effektive enn meproamat anvendt som referanse.

#### Antagonisme av tetrabenazintosis på mus

Testene ble utført etter metoden ifølge Hoffmeister et al., som ble tilpasset til mus [Arzneim.-Forschung, 19, 846-858 (1969)]. Grupper bestående av 10 mus hver ble behandlet peroralt med forskjellige doser av testforbindelsene. Kontrollgruppen ble behandlet bare med den tilsvarende bærer. Etter 30 min. ble tetrabenazin[3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzo[a]kinolizin-2-on] administrert intraperitonealt i en dose på 50 mg/kg. Antall dyr med lukket øyelokkspalte ble bestemt i hver gruppe etter 30, 60, 90 og 120 min. Deretter ble middelveiden av ptosis beregnet i hver gruppe, og avviket fra denne av kontrollgruppen (dvs. inhiberingen) ble uttrykt i prosent. Fra de erholdte data ble ED<sub>50</sub>-verdien og den terapeutiske indeks bestemt for hver ny testforbindelse, så vel som for amitryptilin[5-(3-dimethyl-aminopropylidin)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-hydroklorid] anvendt for sammenligningens skyld. De erholdte resultater er vist i tabell IV.

Tabell IV

Forbindelse (eksempel nr.)	ED <sub>50</sub> i mg/kg	Terapeutisk indeks LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
2	13,0	53,9
11	23,0	86,9
20	13,5	13,6
amitryptilin	12,0	18,7
traboxopin	ingen aktivitet	

Den terapeutiske indeks for forbindelsene ifølge oppfinnelsen er generelt høyere enn den av amitryptilinet anvendt for sammenligning.

#### Inhibering av nikotinletalitet på mus

Testene ble utført på hvite mus under anvendelse av metoden ifølge Stone [Arch. Int. Pharmacodyn., 177, 419 (1958)]. Dyrene ble behandlet med testforbindelsene oralt, hvorefter nikotin ble injisert intravenøst i en dose på 1,4 mg/kg etter en time. Spasmene så vel som letaliteten observert innen en time, ble nedtegnet, ED<sub>50</sub>-verdien og den terapeutiske indeks ble regnet for hver ny testforbindelse og for trihexyfenidyl[alfa-cyklohexyl-alfa-fenyl-piperidinpropanol-hydroklorid] anvendt for sammenligning. Testresultatene er angitt i tabell V.

Tabell V

Forbindelse (eksempel nr.)	ED <sub>50</sub> i mg/kg	Terapeutisk indeks LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	72	27,8
3	7	111,0
4	35	57,0
5	13	154,0
6	5	50,0
7	15	66,7
8	15	30,0
9	17	52,9
10	21	42,9
trihexyfenidyl	20	18,25
traboxopin	11,2	25,0

#### Inhibering av tremor fremkalt av tremorin på mus

Testene ble utført iht. Everett [Science, 124, 79 (1956)]. Skjelving ble fremkalt med tremorin[1,1'-(2-butynylen)-dipyrrolidin] administrert intraperitonealt i en dose på 20 mg/kg. Testforbindelsene ble gitt peroralt til dyrene i en time før administreringen av tremorin, og den utviklede

skjelving ble bestemt 45 min. etter administrering av tremorin. Resultatene er angitt i tabell VI.

5

Tabell VI

Forbindelse (eksempel nr.)	ED <sub>50</sub> i mg/kg	Terapeutisk indeks LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	16,0	125,0
10 3	15,0	52,0
4	42,0	47,6
7	37,5	26,7
13	4,0	75,0
14	8,1	19,8
15 trihexyfenidyl	15,0	24,3
traboxopin	11,0	25,0

20

Da inhibering av nikotinletalitet og av skjelving er karakteristisk for antiparkinson-aktivitet av en forbindelse, kan det fra tabellene V og VI konkluderes med at antiparkinson-aktiviteten av forbindelsene overgår den av den kjente forbindelse anvendt for sammenligning, ved å betrakte enten den absolute dose eller den terapeutiske indeks.

25

#### Antiarytmisk aktivitet på rotter

30

Den antiarytmiske aktivitet av de nye forbindelser ble undersøkt ved innvirkning på arrhythmia fremkalt av aconitin i rotter som veide 160-200 g, ifølge en modifisert metode ifølge Marmo et al. [Arzneim.-Forsch., 20, 12 (1970)]. Dyrene ble bedøvet ved administrering av 1,2 g/kg ethylurethan intraperitonealt. Aconitin ble gitt i en dose på 75 µg/kg intravenøst. Testforbindelsene ble administrert oralt 30 min. før behandling med aconitin. Den observerte inhibering er vist i tabell VII i prosent. I testen ble lidocain og kinidin anvendt for sammenligning.

35

Tabell VII

Forbindelse (eksempel nr.)	Dose i mg/kg	Inhibering i %
3	4	45,5
15	4	54,2
21	4	62,9
lidocain	4	23,4
kinidin	4	27,3
traboxopin	ingen aktivitet	

Fra tabell VII fremgår det at den antiarytmiske aktivitet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen overgikk aktiviteten i kjente forbindelser anvendt for sammenligning.

Antiangina-aktivitet i rotter

Antiangina-aktiviteten av forbindelsene ble bestemt på bedøvede (for dette formål ble kloraloseurethan anvendt) hanrotter som veide 180-200 g ifølge Nischultz [Arzneim.-Forsch., 5, 680 (1955)]. En forsøkskoronarinsuffisiens ble utviklet ved administrering av glanduitrin - et ekstrakt fra bakre hypofysila - i en intravenøs dose på 4 IU/kg. Høyden av T-bølgen i EKG ble målt før og etter administreringen av glanduitrin både i kontroll- og de behandlede grupper, og inhiberingen tilveiebrakt av testforbindelsene ble beregnet. I testen ble prenylamin[3,3-difenylpropyl-1-methylfenethylaminlaktat] anvendt for sammenligning.

Tabell VIII

Forbindelse (eksempel nr.)	Dose i mg/kg	Inhibering i %
15	2	55,4
21	3	83,6
prenylamin	2	41,3
traboxopin	ingen aktivitet	

Fra de ovenfor angitte farmakologiske testresultater kan det konkluderes med at de nye forbindelser av formel

(I), eller de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, kan anvendes som den aktive substans i farmasøytiske preparater. Det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen omfatter en terapeutisk aktiv mengde av en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav og en eller flere vanlige additiver.

Det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen, som har spesielt lokalt bedøvende, beroligende-sedativ virkning eller antiparkinson-aktivitet, fremstilles ved blanding av en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav med en eller flere farmasøytisk akseptable additiver, eksempelvis bærere, hvoretter den erholdte blanding omdannes til et farmasøytisk preparat på i og for seg kjent måte. Med hensyn til additiver og metoder henvises det til Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. utg., Mack Publishing Company, Easton, USA, 1980.

Generelt er de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen egnet for peroral eller parenteral administrering eller for lokal behandling, og kan være faste eller væskeformige.

De faste farmasøytiske preparater kan være pulvere, kapsler, tabletter, drasjéer etc. og kan omfatte bindemidler slik som gelatin, sorbitol, polyvinylpyrrolidon etc.; fyllstoffer slik som laktose, glukose, stivelse, kalsiumfosfat etc.; hjelpestoffer for tabletering, slik som magnesiumstearat, talkum, polyethylenglykol, silica etc.; fuktemidler slik som natriumlaurylsulfat etc. som additiv.

Additivene av de væskeformige farmasøytiske preparater anvendt for oral behandling, er fortrinnsvis suspenderingsmidler slik som sorbitol, sukkerløsning, gelatin, carboxymethylcellulose etc.; emulgeringsmidler slik som sorbitanmonooleat etc.; løsningsmidler slik som oljer, oljeestere, glycerol, propylenglykol, ethanol etc.; konserveringsmidler slik som methyl-p-hydroxybenzoat etc.

Farmasøytiske preparater egnet for parenteral administrering består generelt av sterile løsninger.

Det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen inneholder generelt 0,1-95,0 % aktiv bestanddel. En typisk dose

for voksne pasienter utgjør 0,1-20 mg av forbindelsen av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons-salt derav daglig. Den aktuelle dose bestemmes avhengig av mange faktorer, slik som tilstanden for den person som skal behandles, behandlingsmetode etc.

Oppfinnelsen belyses ytterligere ved hjelp av de etterfølgende eksempler.

Eksempel 1

12H-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]-dioxazocindimaleat

A) En blanding av 30,0 g (0,141 mol) 12H-12-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin (sm.p.: 189-191°C), 150 cm<sup>3</sup> vannfritt toluen og 19,5 g (0,173 mol) kloracetylklorid ble oppvarmet til kokepunktet og kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Deretter ble ytterligere 19,5 g (0,173 mol) kloracetylklorid tilsatt til reaksjonsblandingen som ble kokt under tilbakeløpskjøling i ytterligere 4 timer. Blandingen ble avkjølt til 25°C og ble helt over i knust is under omrøring. Etter en times omrøring ble det faste materiale filtrert fra, vasket med vann og omkrystallisert fra isopropanol.

35,6 g (87,3 %) 12H-12-(2-kloracetyl)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble beholdt. Sm.p.: 151-153°C.

Analyse for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> (289,7):

beregnet: C 62,19 %, H 4,18 %, Cl 12,24 %, N 4,83 %, funnet: C 62,57 %, H 4,12 %, Cl 12,23 %, N 4,77 %.

B) En blanding av 12,0 g (0,041 mol) 12H-12-(2-kloracetyl)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 130 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen og 27,6 g (0,276 mol) 4-methylpiperazin ble kokt under tilbakeløpskjøling i 6 timer og ble deretter avkjølt til 25°C, og det utfelte salt ble filtrert. Det organiske filtrat ble vasket med vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet ble destillert fra, og residuet ble omkrystallisert fra isopropanol. Produktet ble omkrystallisert fra isopropanol.

9,7 g (66,4 %) 12H-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble beholdt. Sm.p.: 160-



162°C.

Analyse for  $C_{20}H_{23}N_3O_3$  (353,425):

beregnet: C 67,97 %, H 6,56 %, N 11,89 %, 5

funnet: C 68,14 %, H 7,02 %, N 11,78 %.

C) Til en omrørt løsning av 8,4 g (0,024 mol) 12H-12-[(4-methylpiperazinyll)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin i 100 cm<sup>3</sup> isopropanol ble en løsning av 5,6 g (0,048 mol) 10 maleinsyre i 30 cm<sup>3</sup> isopropanol tilsatt ved 20°C. Reak-sjonsblandingen ble omrørt i 2 timer og ble deretter avkjølt til 0°C, ble omrørt i ytterligere en time, produktet ble filtrert, vasket med isopropanol og omkrystallisert fra methanol.

15 10,5 g (74,7 %) av tittelforbindelsen ble erholdt.

Sm.p.: 179-183°C.

Analyse for  $C_{28}H_{31}N_3O_{11}$  (585,572):

beregnet: C 57,43 %, H 5,34 %, N 7,18 %, 20

funnet: C 57,38 %, H 5,31 %, N 7,06 %.

#### 20 Eksempel 2

#### 12H-12-[(N-cyklohexyl-N-methylamino)-acetyl]-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocinmaleat

A) En blanding av 13,0 g (0,045 mol) 12H-12-kloracetyl-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 150 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen og 25 32,2 (0,28 mol) N-cyklohexyl-N-methylamin ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 8 timer. Produktet ble isolert som beskrevet i eksempel 1, avsnitt B), og ble omkrystallisert fra isopropanol under dannelse av 13,9 g (84,2 %) 12H-12-[(N-cyklohexyl-N-methylamino)-acetyl]-dibenzo[d,g]-30 [1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 103-105°C.

Analyse for  $C_{22}H_{26}N_2O_3$  (366,463):

beregnet: C 72,11 %, H 7,15 %, N 7,64 %, 35

funnet: C 72,17 %, H 7,18 %, N 7,60 %.

B) 12,8 g (0,035 mol) 12H-12-[(N-cyklohexyl-N-methyl-amino)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble omsatt med 4,2 g (0,036 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C). Etter omkrystallisering fra isopropanol ble 14,9 g (88,2 %) av tittelforbindelsen erholdt. Sm.p.: 148-

150°C.

Analyse for  $C_{26}H_{30}N_2O_7$  (482,536):

beregnet: C 64,72 %, H 6,27 %, N 5,81 %, 5

funnet: C 64,58 %, H 6,34 %, N 5,67 %.

### Eksempel 3

#### 12H-12-[2-(isopropylamino)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g]- [1,3,6]dioxazocin-hydroklorid

10 A) En blanding av 24,8 g (0,10 mol) 12H-2-klor-dibenzo-  
[d,g][1,3,6]dioxazocin (sm.p.: 182-184°C), 300 cm<sup>3</sup> vannfritt  
toluen og 23,0 g (0,20 mol) 2-kloracetylklorid ble oppvarmet  
under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Blandingen ble avkjølt  
15 til 25°C, løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk,  
og residuet ble gnidd med benzen for å fremkalle krystalli-  
sering. Produktet ble omkrystallisert fra isopropanol under  
dannelse av 23,1 g (71,3 %) 12H-12-kloracetyl-2-klor-di-  
benzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 149-151°C.

Analyse for  $C_{15}H_{11}Cl_2NO_3$  (324,2):

20 beregnet: C 55,57 %, H 3,42 %, Cl 21,87 %, N 4,32 %, 20

funnet: C 55,48 %, H 3,63 %, Cl 21,95 %, N 4,28 %.

B) En blanding av 15,0 g (0,046 mol) av kloracetylderi-  
25 vatet fremstilt i eksempel 3, avsnitt A), 180 cm<sup>3</sup> vannfritt  
benzen og 17,7 g (0,30 mol) isopropylamin ble oppvarmet  
under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Det organiske løsnings-  
middel ble fjernet under redusert trykk, residuet ble blan-  
det med 100 cm<sup>3</sup> diethylether og 80 cm<sup>3</sup> vann i 30 min. Den  
organiske fase ble fraskilt, tørket over vannfritt magnesi-  
30 umulfat, avkjølt til 0°C og ble behandlet med diethylether  
mettet med hydrogenklorid under omrøring inntil en pH-verdi  
på 4 ble nådd. Krystallene ble filtrert, suspendert i  
diethylether og filtrert på ny. Fremgangsmåten ble gjentatt  
to ganger, og produktet ble omkrystallisert fra ethanol  
35 under dannelse av 13,0 g (74,0 %) av tittelforbindelsen som  
hvite krystaller. Sm.p.: 235-240°C.

Analyse for  $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_3$  (383,282):

beregnet: C 56,41 %, H 5,26 %, Cl 18,50 %, N 7,31 %, 35

Cl<sup>-</sup> 9,25 %, 35

funnet: C 56,15 %, H 5,60 %, Cl 17,96 %, N 7,16 %, Cl<sup>-</sup> 9,08 %.

5 Eksempel 4

12H-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocindimaleat

A) En blanding av 49,0 g (0,129 mol) 12H-12-kloracetyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 80,0 g (0,80 mol) 4-methylpiperazin og 410 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Det organiske løsningsmiddel og overskudd av 4-methylpiperazin ble fjernet under redusert trykk. Til residuet ble tilsatt 150 cm<sup>3</sup> benzen og 10 cm<sup>3</sup> vann, blandingen ble omrørt i 30 min., den organiske fase ble fraskilt og vasket med vann tre ganger under anvendelse av 80 cm<sup>3</sup> vann hver gang. 45,0 g (0,30 mol) vinsyre i 150 cm<sup>3</sup> vann ble tilsatt til den organiske løsning, blandingen ble omrørt i en time, og fasene ble separert. Til denne vandige fase ble tilsatt 150 cm<sup>3</sup> vann, blandingen ble omrørt og behandlet med 25 % vandig ammoniakk inntil en pH-verdi på 9-10 ble nådd. Omrøringen ble fortsatt i en time, hvorpå den organiske fase ble fraskilt, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble behandlet med benzen for å fremkalle krystallisering, krystallene ble filtrert, suspendert i benzen og filtrert på nytt. Produktet ble omkrystallisert fra isopropanol under dannelse av 38,0 g (76,0 %) 12H-12-[(4-methylpiperazino)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 124-127°C.

30 Analyse for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (387,870):

beregnet: C 61,93 %, H 5,72 %, Cl 9,14 %, N 10,83 %, funnet: C 62,18 %, H 5,93 %, Cl 9,18 %, N 10,61 %.

B) 34,1 g (0,088 mol) 12H-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble omsatt med 20,4 g (0,176 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C), under dannelse av syreaddisjonssaltet. Etter omkrystallisering fra metanol ble 44,2 g (81 %) av tittel-forbindelsen erholdt. Sm.p.: 188-190°C.

Analyse for  $C_{28}H_{30}ClN_3O_{11}$  (620,014):

beregnet: C 54,24 %, H 4,88 %, Cl 5,72 %, N 6,78 %, 5

funnet: C 54,18 %, H 5,12 %, Cl 5,70 %, N 6,62 %.

#### Eksempel 5

##### 12H-12-[(N-cyklohexyl-N-methylamino)-acetyl]-2-klor-dibenzo- [d,g][1,3,6]dioxazocinmaleat

10 A) En blanding av 35,0 g (0,108 mol) 12H-12-kloracetyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 350 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen og 2 x 76,9 g (2 x 0,678 mol) N-cyklohexyl-N-methylamin ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i totalt 12 timer.

Produktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt

15 A). Det urene produkt ble ksrystallisert og ble deretter omkrystallisert fra petroleumeter under dannelse av 32,1 g (79,8 %) 12H-12-[(N-cyklohexyl-N-methylamino)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 93-95°C.

Analyse for  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$  (400,909):

20 beregnet: C 65,91 %, H 6,29 %, Cl 8,84 %, N 6,99 %, 20

funnet: C 65,60 %, H 7,00 %, Cl 8,89 %, N 6,61 %.

25 B) 30,0 g (0,075 mol) 12H-12-[(N-cyklohexyl-N-methylamino)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble omsatt med 8,7 g (0,075 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C). Produktet ble omkrystallisert fra metanol under dannelse av 34,8 g (89,7 %) av tittelforbindingen. Sm.p.: 191-193°C.

Analyse for  $C_{26}H_{29}ClN_2O_7$  (516,980):

30 beregnet: C 60,41 %, H 5,65 %, Cl 6,86 %, N 5,42 %, 30

funnet: C 61,23 %, H 5,92 %, Cl 6,79 %, N 5,30 %.

#### Eksempel 6

##### 12H-12-(diethylamino-acetyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]- dioxazocin-hydroklorid

35 A) En blanding av 32,4 g (0,10 mol) 12H-12-kloracetyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2 x 36,5 g (2 x 0,50 mol) diethylamin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i totalt 6 timer. Produktet ble

isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A). Den gul-brune, viskøse væske erholdt som det urene produkt, ble krystallisert og ble deretter omkrystallisert fra n-hexan.

5 28,5 g (78,9 %) 12H-12-(diethylamino-acetyl)-2-klor-dibenzo-[d,g][1,3,6]dioxazocin ble erholdt. Sm.p.: 75-80°C.

Analyse for  $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$  (360,844):

beregnet: C 63,24 %, H 5,87 %, Cl 9,83 %, N 7,76 %,

funnet: C 63,96 %, H 5,32 %, Cl 9,85 %, N 7,50 %.

10

B) 19,0 g (0,053 mol) dioxazocin fremstilt i eksempel 6, avsnitt A), ble behandlet med isopropanol inneholdende 20 % hydrogenklorid under dannelse av det tilsvarende syreaddisjonssalt. Etter krystallisering fra isopropanol ble 17,5 g  
15 (82,9 %) av tittelforbindelsen erholdt. Sm.p.: 198-201°C.

Analyse for  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (397,302):

beregnet: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,85 %, N 7,05 %,  
Cl<sup>-</sup> 8,92 %,

funnet: C 57,56 %, H 5,84 %, Cl 17,50 %, N 7,06 %,  
20 Cl<sup>-</sup> 8,88 %.

20

#### Eksempel 7

(±)-12H-12-[(2-methylpiperidinyl)-acetyl]-2-klor-dibenzo-  
[d,g][1,3,6]dioxazocin-hydroklorid

A) En blanding av 32,4 g (0,10 mol) 12H-12-kloracetyl-2-  
25 klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 39,7 g (0,40 mol) 2-methylpiperidin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A). Det urene produkt ble krystallisert og ble deretter omkrystallisert  
30 fra isopropanol under dannelse av 30,8 g (79,6 %) (±)-12H-12-[(2-methylpiperidinyl)-acetyl]-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 90-92°C.

Analyse for  $C_{21}H_{23}ClN_2O_3$  (386,882):

beregnet: C 65,20 %, H 5,99 %, Cl 9,16 %, N 7,24 %,

funnet: C 65,01 %, H 6,33 %, Cl 9,15 %, N 7,08 %.

35

B) 9,6 g (0,0248 mol) av basen fremstilt i avsnitt A), ble behandlet med diethylether mettet med hydrogenklorid som beskrevet i eksempel 3, avsnitt B), under dannelse av 10,3 g

(98,1 %) av tittelforbindelsen. Sm.p.: 146-154°C (spaltning).

Analyse for  $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$  (423,342):

beregnet: C 59,58 %, H 5,71 %, Cl 16,75 %, N 6,62 %, Cl<sup>-</sup> 8,38 %,

funnet: C 58,45 %, H 6,11 %, Cl 16,92 %, N 6,65 %, Cl<sup>-</sup> 8,47 %.

10 Eksempel 8

12H-12-pyrrolidinylacetyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocinmaleat

A) En blanding av 22,0 g (0,068 mol) 12H-12-kloracetyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 24,2 g pyrrolidin og 250 cm<sup>3</sup> benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A). Det urene produkt ble krystallisert og ble deretter omkrystallisert fra petroleumether under dannelse av 19,8 g (81,1 %) 12H-12-pyrrolidinylacetyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 80-83°C.

Analyse for  $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$  (358,827):

beregnet: C 63,60 %, H 5,34 %, Cl 9,88 %, N 7,81 %, Cl<sup>-</sup> 8,38 %,

funnet: C 63,11 %, H 4,82 %, Cl 9,80 %, N 7,71 %, Cl<sup>-</sup> 8,47 %.

B) 14,0 g (0,039 mol) 12H-12-pyrrolidinylacetyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble omsatt med 4,6 g (0,04 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C). Det dannede syreaddisjonssalt ble omkrystallisert fra ethanol under dannelse av 15,8 g (85,5 %) av tittelforbindelsen. Sm.p.: 187-192°C.

Analyse for  $C_{23}H_{23}ClN_2O_7$  (474,899):

beregnet: C 58,17 %, H 4,88 %, Cl 7,47 %, N 5,90 %, Cl<sup>-</sup> 8,38 %,

funnet: C 58,48 %, H 4,50 %, Cl 7,47 %, N 5,93 %, Cl<sup>-</sup> 8,47 %.

Eksempel 912H-12-diethylcarbamoyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin

En 50 % dispersjon av 4,8 g (0,10 mol) natriumhydrid i  
 5 mineralolje ble tilsatt til 100 cm<sup>3</sup> dimetylformamid ved  
 25°C under omrøring. 24,8 g (0,10 mol) 12H-2-klor-dibenzo-  
 [d,g][1,3,6]dioxazocin ble deretter tilsatt til blandingen  
 ved en konstant temperatur på 25°C. Reaksjonsblandingen ble  
 oppvarmet til 40°C og ble omrørt i en time ved denne tempe-  
 10 ratur og ble deretter avkjølt til 20°C. 20,3 g (0,15 mol)  
 N,N-diethylcarbamoylchlorid ble tilsatt til blandingen,  
 hvorpå reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 40°C.  
 120 cm<sup>3</sup> vann ble tilsatt til blandingen, avkjølt til 0°C.  
 Den dannede viskøse olje ble fraskilt, oppløst i 150 cm<sup>3</sup>  
 15 benzen, vasket tre ganger med vann under anvendelse av  
 80 cm<sup>3</sup> vann hver gang. Den organiske løsning ble tørket  
 over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet ble fjernet  
 under redusert trykk, residuet ble behandlet med petroleum-  
 ether for å fremkalle krystallisering. Det urene produkt  
 20 ble omkrystallisert fra isopropanol. 22,9 g (66,0 %) av  
 tittelforbindelsen ble således erholdt. Sm.p.: 93-95°C.

Analyse for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (346,823):

beregnet: C 62,34 %, H 5,52 %, Cl 10,22 %, N 8,08 %, 25

funnet: C 62,83 %, H 5,45 %, Cl 10,48 %, N 8,00 %.

Eksempel 1012H-12-[3-(4-methylpiperazinyl)-propionyl]-2-klor-dibenzo-  
[d,g][1,3,6]dioxazocindimaleat

A) En blanding av 24,8 g (0,10 mol) 12H-2-klor-dibenzo-  
 30 [d,g][1,3,6]dioxazocin, 150 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen og 25,4 g  
 (0,20 mol) 3-klorpropionylchlorid ble oppvarmet under til-  
 bakeløpskjøling i 5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under  
 redusert trykk, residuet ble oppløst i 150 cm<sup>3</sup> benzen, og  
 den erholdte løsning ble helt over i knust is. Blanding  
 35 ble omrørt i en time, den organiske fase ble fraskilt,  
 vasket med 4 x 100 cm<sup>3</sup> 5 % vandig natriumbicarbonatløsning  
 og deretter med 100 cm<sup>3</sup> vann. Den organiske løsning ble  
 tørket over vannfritt magnesiumsulfat, løsningsmidlet ble  
 fjernet under redusert trykk, og residuet ble krystallisert

med isopropanol. Det urene produkt ble omkrystallisert fra isopropanol under dannelse av 26,7 g (79,0 %) 12H-12-(3-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 76-81°C.

Analyse for  $C_{16}H_{13}Cl_2NO_3$  (338,193):

beregnet: C 56,82 %, H 3,87 %, Cl 20,97 %, N 4,14 %, funnet: C 56,41 %, H 3,30 %, Cl 21,35 %, N 4,04 %.

B) En blanding av 33,8 g (0,10 mol) 12H-12-(3-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 60,0 g (0,60 mol) 4-methylpiperazin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 5 timer. Reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt

A). 30,0 g urent 12H-12-[3-(4-methylpiperazino)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble erholdt som en brun, viskøs væske.

C) 30,0 g av den urene base fremstilt i avsnitt B), ble omsatt med 18,6 g (0,16 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C), under dannelse av det tilsvarende salt som ble omkrystallisert fra metanol. 24,6 g (67,0 %) av tittelforbindelsen ble erholdt. Sm.p.: 185-187°C.

Analyse for  $C_{29}H_{32}ClN_3O_{11}$  (634,041):

beregnet: C 54,94 %, H 5,09 %, Cl 5,59 %, N 6,63 %, funnet: C 54,74 %, H 5,46 %, Cl 5,56 %, N 6,52 %.

#### Eksempel 11

12H-12-[3-(diethylamino)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin-hydroklorid

A) En blanding av 33,8 g (0,10 mol) 12H-12-(3-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2 x 29,2 g (2 x 0,40 mol) diethylamin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Reaksjonen ble utført, og reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A). Det urene produkt ble krystallisert og ble deretter omkrystallisert fra n-hexan under dannelse av 30,9 g (82,5 %) 12H-12-[3-(diethylamino)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 68-72°C.



Analyse for  $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$  (374,870):

beregnet: C 64,08 %, H 6,18 %, Cl 9,46 %, N 7,47 %,

funnet: C 63,52 %, H 6,61 %, Cl 9,59 %, N 7,25 %.

5

B) 18,7 g (0,05 mol) 12H-12-[3-(diethylamino)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble oppløst i 70 cm<sup>3</sup> isopropanol. Til den omrørte løsning avkjølt til 0°C ble isopropanol, omfattende 20 % gassformig hydrogenklorid i oppløst form, tilsatt til en pH-verdi på 3 ble nådd. Blandingen ble omørt i en time, krystallene ble filtrert og omkrystallisert fra isopropanol. 17,9 g (81,0 %) av tittel-

10 forbindelsen ble beholdt. Sm.p.: 176-182°C.

Analyse for  $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$  (441,329):

15

beregnet: C 58,40 %, H 5,88 %, Cl 17,24 %, N 6,81 %, Cl<sup>-</sup> 8,62 %;

funnet: C 58,12 %, H 6,07 %, Cl 17,12 %, N 6,68 %, Cl<sup>-</sup> 8,66 %.

20 Eksempel 12

12H-12-[3-(isopropylamino)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin-hydroklorid

En blanding av 30,0 g (0,089 mol) 12H-12-(3-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2 x 21,0 g (2 x 0,356 mol) isopropylamin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Reaksjonen ble utført og reaksjonsproduktet isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A), under dannelse av 28,5 g 12H-12-[3-(isopropylamino)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin som en viskøs væske.

30

Dioxazocinbasen ble omdannet til hydrokloridet som beskrevet i eksempel 3, avsnitt B). Etter omkrystallisering fra ethanol ble 25,8 g (73,0 %) av tittelforbindelsen beholdt. Sm.p.: 240-243°C.

35

Analyse for  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (397,301):

beregnet: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,86 %, N 7,05 %, Cl<sup>-</sup> 8,93 %;

funnet: C 57,66 %, H 5,45 %, Cl 17,86 %, N 6,98 %, Cl<sup>-</sup> 8,92 %.

Eksempel 1312H-12-(3-pyrrolidinyl-propionyl)-2-klor-dibenzo[d,g]-  
[1,3,6]dioxazocinmaleat

5 A) En blanding av 25,0 g (0,074 mol) 12H-12-(3-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 21,3 g (0,30 mol) pyrrolidin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A), det urene produkt ble krystallisert fra petroleumether og ble omkrystallisert fra samme løsningsmiddel under dannelse av 21,8 g (79,0 %) 12H-12-(3-pyrrolidinyl-propionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.: 115-118°C.

15 Analyse for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (372,854):

beregnet: C 64,43 %, H 5,68 %, Cl 9,51 %, N 7,51 %, funnet: C 64,00 %, H 5,12 %, Cl 9,61 %, N 7,40 %.

20 B) 20,0 g (0,054 mol) av basen fremstilt i avsnitt A), ble omsatt med 6,4 g (0,055 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C), under dannelse av det tilsvarende salt som ble omkrystallisert fra ethanol. 22,7 g (85,9 %) av tittelforbindelsen ble erholdt. Sm.p.: 161-164°C.

25 Analyse for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (488,926):

beregnet: C 58,96 %, H 5,15 %, Cl 7,25 %, N 5,73 %, funnet: C 59,52 %, H 5,28 %, Cl 7,35 %, N 5,79 %.

Eksempel 14(±)-12H-12-[2-(4-methylpiperazinyl)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocinmaleat

30 A) En blanding av 123,9 g (0,50 mol) 12H-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 750 cm<sup>3</sup> vannfritt toluen og 127,0 g (1,00 mol) 2-klorpropionylklorid ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 3, avsnitt A). Etter omkrystallisering fra isopropanol ble 131,1 g (77,5 %) (±)-12H-12-(2-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin erholdt. Sm.p.: 152-155°C.

35 Analyse for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (388,201):

beregnet: C 56,82 %, H 3,87 %, Cl 20,97 %, N 4,14 %, funnet: C 56,32 %, H 3,99 %, Cl 21,20 %, N 4,10 %.

B) En blanding av 20,0 g (0,059 mol) klorpropionyl-dioxazocin, fremstilt i avsnitt A), 2 x 25,1 g (2 x 0,25 mol) 4-methylpiperazin og 200 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 11 timer. Reaksjonen ble utført og reaksjonsproduktet isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A). Det urene produkt ble behandlet med petroleum-ether for å fremkalle krystallisering, og krystallene ble omkrystallisert fra isopropanol. 18,8 g (79,2 %) (±)-12H-12-[2-(4-methylpiperazinyl)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin ble erholdt. Sm.p.: 133-136°C.

Analyse for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (401,896):

beregnet: C 62,76 %, H 6,02 %, Cl 8,82 %, N 10,46 %, funnet: C 61,98 %, H 6,60 %, Cl 8,93 %, N 10,20 %.

C) 13,0 g (0,032 mol) av dioxazocinbasen fremstilt i avsnitt B), ble omsatt med 7,6 g (0,066 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C), under dannelse av syre-addisjonssaltet. Etter omkrystallisering fra ethanol ble 17,1 g (84,2 %) av tittelforbindelsen erholdt. Sm.p.: 177-182°C.

Analyse for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (634,041):

beregnet: C 54,94 %, H 5,09 %, Cl 5,59 %, N 6,63 %, funnet: C 55,27 %, H 4,89 %, Cl 5,63 %, N 6,61 %.

#### Eksempel 15

(±)-12H-12-(2-pyrrolidinylpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin-hydroklorid

A) En blanding av 28,0 g (0,083 mol) (±)-12H-12-(2-klorpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 21,3 g (0,30 mol) pyrrolidin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 10 timer. Reaksjonsproduktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt A). Det urene produkt ble behandlet med petroleumether for å fremkalle krystallisering, og krystallene ble omkrystallisert fra samme løsningsmiddel. 24,9 g (80,3 %) (±)-12H-12-(2-pyrrolidinylpropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble erholdt. Sm.p.: 98-102°C.

Analyse for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (372,854):

beregnet: C 64,43 %, H 5,68 %, Cl 9,51 %, N 7,51 %,  
 funnet: C 63,89 %, H 6,03 %, Cl 9,60 %, N 7,43 %.

5 B) 16,0 g (0,043 mol) av dioxazocinbasen fremstilt i  
 avsnitt A), ble omdannet til hydrokloridet som beskrevet i  
 eksempel 3, avsnitt B). Etter omkrystallisering fra iso-  
 propanol ble 14,2 g (80,7 %) av tittelforbindelsen erholdt.  
 Sm.p.: 223-225°C.

Analyse for  $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (409,315):

10 beregnet: C 58,69 %, H 5,42 %, Cl 17,32 %, N 6,84 %,   
 Cl<sup>-</sup> 8,66 %,   
 funnet: C 59,03 %, H 5,88 %, Cl 16,93 %, N 6,91 %,   
 Cl<sup>-</sup> 8,47 %.

15 Eksempel 16

(±)-12H-12-(2-isopropylaminopropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g]-  
 [1,3,6]dioxazocin-hydroklorid

20 A) En blanding av 23,7 g (0,070 mol) (±)-12H-12-(2-klor-  
 propionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 17,7 g  
 (0,21 mol) isopropylamin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble  
 oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Reaksjons-  
 produktet ble isolert som beskrevet i eksempel 4, avsnitt  
 A). Det urene produkt ble behandlet med petrolether for å  
 fremkalle krystallisering, og krystallene ble omkrystalli-  
 25 sert fra samme løsningsmiddel. 18,2 g (72,1 %) (±)-12H-12-  
 (2-isopropylaminopropionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]diox-  
 azocin ble erholdt. Sm.p.: 102-105°C.

Analyse for  $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$  (360,843):

30 beregnet: C 63,24 %, H 5,87 %, Cl 9,83 %, N 7,76 %,   
 funnet: C 62,85 %, H 6,13 %, Cl 9,98 %, N 7,61 %.

35 B) 10,0 g (0,0277 mol) av dioxazocinbasen fremstilt i  
 avsnitt A), ble omdannet til hydrokloridet som beskrevet i  
 eksempel 3, avsnitt B). Etter omkrystallisering fra iso-  
 propanol ble 9,6 g (87,3 %) av tittelforbindelsen erholdt.  
 Sm.p.: 224-227°C.

Analyse for  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (397,304):

beregnet: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,85 %, N 7,05 %,   
 funnet: C 57,44 %, H 5,58 %, Cl 17,85 %, N 7,05 %.

Cl<sup>-</sup> 8,92 %,
   
funnet: C 57,44 %, H 5,70 %, Cl 17,63 %, N 6,94 %,
   
Cl<sup>-</sup> 8,90 %

5 Eksempel 17

(±)-12H-12-[2-methyl-3-(4-methylpiperazinyl)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocindimaleat

A) En blanding av 26,1 g (0,11 mol) 12H-2-klor-dibenzo-  
[d,g][1,3,6]dioxazocin, 300 cm<sup>3</sup> vannfritt toluen og 39,0 g  
10 (0,21 mol) 3-brom-2-methylpropionylklorid ble oppvarmet  
under tilbakeløpskjøling i 8 timer og ble deretter avkjølt  
til 25°C, og ble helt over i 300 g knust is under omrøring.  
Blandingen ble omrørt i 2 timer, den organiske fase ble fra-  
skilt, vasket med 3 x 100 cm<sup>3</sup> 5 % vandig natriumbicarbonat  
15 og 100 cm<sup>3</sup> vann, og ble tørket over vannfritt magnesium-  
sulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk,  
residuet ble behandlet med isopropanol for å fremkalle krys-  
tallisering, og krystallene ble omkrystallisert fra samme  
løsningsmiddel. 33,2 g (76,1 %) (±)-12H-12-(3-brom-2-methyl-  
20 propionyl)-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin ble erholdt.  
Sm.p.: 115-119°C.

Analyse for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrClNO<sub>3</sub> (396,688):

beregnet: C 51,47 %, H 3,81 %, Br 20,15 %, Cl 8,94 %,
   
N 3,53 %,
   
25 funnet: C 51,35 %, H 3,98 %, Br 20,20 %, Cl 8,90 %,
   
N 3,52 %.

B) En blanding av 28,6 g (0,072 mol) brommethylpropionyl-  
dioxazocin, fremstilt i avsnitt A), 2 x 30,0 g (2 x 0,295  
30 mol) 4-methylpiperazin og 250 cm<sup>3</sup> vannfritt benzen ble opp-  
varmet under tilbakeløpskjøling i 7 timer. Reaksjonen ble  
utført og reaksjonsproduktet isolert som beskrevet i eks-  
empel 4, avsnitt A). Det urene produkt ble behandlet med  
petroleumether for å fremkalle krystallisering, og krys-  
tallene ble omkrystallisert fra n-hexan under dannelse av  
35 25,3 g (84,6 %) (±)-12H-12-[2-methyl-3-(4-methylpiperazin-  
yl)-propionyl]-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin. Sm.p.:  
128-131°C.

Analyse for  $C_{22}H_{26}ClN_3O_3$  (415,921):

beregnet: C 63,53 %, H 6,30 %, Cl 8,52 %, N 10,10 %, N

funnet: C 62,80 %, H 6,75 %, Cl 8,63 %, N 9,87 %.

5 C) 9,0 g (0,022 mol) av dioxazocinbasen fremstilt i avsnitt B), ble omsatt med 5,2 g (0,045 mol) maleinsyre som beskrevet i eksempel 1, avsnitt C), under dannelse av syre-addisjonssaltet. Etter omkrystallisering fra acetonitril ble 11,8 g (82,5 %) av tittelforbindelsen erholdt. Sm.p.:  
10 152-157°C.

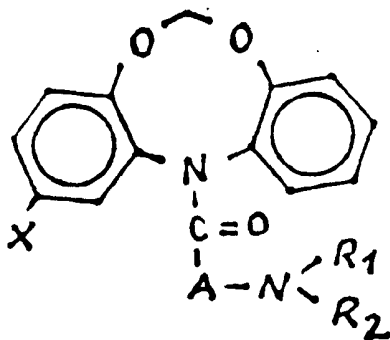
Analyse for  $C_{30}H_{34}ClN_3O_{11}$  (648,068):

beregnet: C 55,60 %, H 5,29 %, Cl 5,47 %, N 6,48 %, N

funnet: C 55,78 %, H 5,52 %, Cl 5,42 %, N 6,42 %.

### P a t e n t k r a v

20 1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive aminoalkanoyl-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazociner av formel



(I)

hvor

X betegner hydrogen eller klor,

A betegner en valensbinding eller rettkjedet eller for-  
35 grenet alkylen med 1-4 carbonatomer,

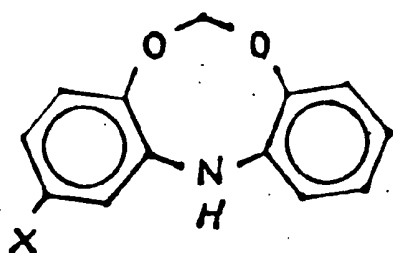
$R_1$  og  $R_2$  betegner uavhengig hydrogen, alkyl med 1-4 carbon-  
atomer eller cyklohexyl, eller

$R_1$  og  $R_2$  danner sammen med nitrogenet, til hvilket de er  
bundet, en methylpiperazinyl- eller pyrrolidinyl-

gruppe, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter  
derav,

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

a) et dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel

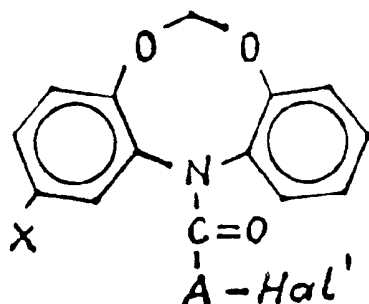


(II)

hvor X er som ovenfor definert, acyleres med en forbindelse  
av formel

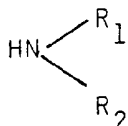


hvor A er som ovenfor definert, Hal og Hal' betegner  
uavhengig et halogen, og at det erholdte alkanoyl-dibenzo-  
[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel



(IV)

hvor X, A og Hal' er som ovenfor definert, omsettes med et  
amin av formel



(VIII)

hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som ovenfor definert; eller

b) et dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin av formel (II)  
 5 acyleres med en forbindelse av formel



10 hvor  $A$ ,  $R_1$  og  $R_2$  er som ovenfor definert, og Hal betegner halogen;

15 og, om ønsket, at en forbindelse av formel (I) omdannes til et syreaddisjonssalt med en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk syre, eller at forbindelsen av formel (I) frigis fra et syreaddisjonssalt med en base på kjent måte.

20 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 12H-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

25 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 12H-2-klor-12-[(4-methylpiperazinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]-dioxazocin og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,  
 30 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

35 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av ( $\pm$ )-12H-2-klor-12-[(2-methylpiperidinyl)-acetyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.



5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 12H-12-diethylcarbamoyl-2-klor-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,  
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-materialer anvendes.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 12H-2-klor-12-[3-(diethylamino)propionyl]-dibenzo[d,g][1,3,6]-dioxazocin, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,  
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-materialer anvendes.

15

20

25

30

35