



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

221 382 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 99 00172
(22) A bejelentés napja: 1996. 06. 27.
(30) Elsőbbségi adatok:
101732 1995. 06. 30. PT
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 96/01565
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 97/02250

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 223/22
C 07 D 401/12
A 61 K 31/55

(40) A közzététel napja: 1999. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 09. 30.

(72) Feltalálók:

Benes, Jan, Porto (PT)
Soares Da Silva, Patrício Manuel Vieira, Porto
(PT)

(73) Szabadalmas:

PORTELA & CA., S.A., S. Mamede Do
Coronado (PT)

(74) Képviselő:

Olchváry Gézané, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Idegrendszeri elváltozások kezelésére alkalmas 10-aciloxi-10,11-dihidrobenz/b,f/azepin-5-karboxamid vegyületek, ezek előállítása és e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

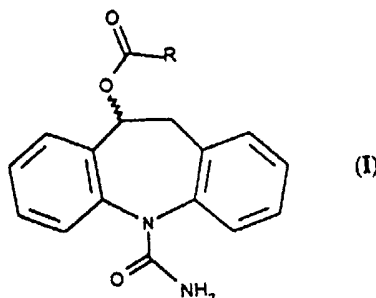
KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletnek megfelelő vegyületek és összes lehetséges sztereoizomerjei – a képletben

R jelentése hidrogénatom, alkil-, amino-alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkoxi-, fenil- vagy szubsztituált fenil- vagy piridil-csoport, amely csoportoknál az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú 1–18 szénatomos, a halogénatom jelentése fluor-, klór-, jód- vagy bróm-

atom, a cikloalkilcsoport 3–6 szénatomos aliciklusos telített csoport, az aralkilcsoport aril-alkil-csoport, ahol az arilcsoport jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport, vagy fenilcsoport, amely alkoxi-, halogén- vagy nitrocsoporttal szubsztituált.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre, amelyek alkalmasak a központi és perifériás idegrendszeri betegségek kezelésére.



A találmány szubsztituált dihidrodibenz/b,f/azepinokra, ezek előállítására, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A vegyületek értékes farmakológiai hatásúak bizonyos központi és perifériális idegrendszeri betegségek kezelésénél.

A dihidrodibenz/b,f/azepin gyűrű rendszert tartalmazó vegyületek jól ismertek és ezek közül bizonyos vegyületeket széles körben alkalmaznak embereknél bizonyos patológiai állapotok kezelésére. Így például a dihidrodibenz/b,f/azepin-5-karboxamidról (karbamazepin) megállapították, hogy hatásos szer epilepszia kezelésénél trigeminus neuralgia, valamint affektív betegségek esetén. Azonban, az embereknél való adagolásuk igen komplikált, mivel hatásosan indukálnak máj-oxidatív enzimeket, hátrányosan befolyásolják a központi idegrendszert és igen gyakran komoly idioszinkráziás reakciókat váltanak ki. Egy karbamazepin analóggal a 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dihidrodibenz/b,f/azepin-5-karboxamiddal (oxkarbazepin, DE 2 011 087 számú szabadalmi leírás) kiküszöbölhető a hepatikus mikroszomális enzimek indukálásával kapcsolatos probléma a megkülönböztető metabolikus profil révén, azonban a fentiekben említett egyéb problémák még mindig maradnak. Bebizonyították, hogy az oxkarbazepin emlősöknél 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamiddá metabolizálódik, ami összemérhető antiepileptikus aktivitású az alap hatóanyaggal. Ezen metabolit antiepileptikus szerként való alkalmazása ismert (BE 747 086 számú szabadalmi leírás), de a gyakorlatban nem alkalmazzák, mivel az előnyös orális adagolást az alacsony biohosszú élettartam hátrányosan befolyásolja.

A találmányunk célja bizonyos fenti jellemzők továbbfejlesztése az (I) általános képletnek megfelelő új vegyületek révén – a képletben

R jelentése hidrogénatom, alkil-, amino-alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkoxi-, fenil- vagy szubsztituált fenil- vagy piridilcsoport, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó lánccú és 1–18 szénatomos, a halogénatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, a cikloalkilcsoport telített alicikus csoport, amely 3–6 szénatomot tartalmaz, az arilcsoport jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport vagy alkoxi-, halogén- vagy nitro-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A találmány vonatkozik a fenti (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges sztereoisomerjeire is.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek közé tartoznak a következők:

1. 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
2. 10-benzoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
3. 10-(4-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
4. 10-(3-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
5. 10-(2-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

6. 10-(4-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

7. 10-(3-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

5 8. 10-(2-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

9. 10-(4-klór-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10 10. 10-(3-klór-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

11. 10-(2-acetoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

12. 10-propionil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

15 13. 10-butiril-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

14. 10-pivaloi-loxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

20 15. 10-[(2-propil)-pentanoil-oxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

16. 10-[(2-etil)-hexanoil-oxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

17. 10-sztearoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

25 18. 10-ciklopentanoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

19. 10-ciklohexanoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

30 20. 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

21. 10-(4-metoxi-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

22. 10-(3-metoxi-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

35 23. 10-(4-nitro-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

24. 10-(3-nitro-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

40 25. 10-nikotinoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

26. 10-izonikotinoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

27. 10-(4-amino-butanoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

45 28. 10-(2-amino-3-metil-butanoil-oxi)-10,11-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

29. 10-klór-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

50 30. 10-bróm-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

31. 10-formil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

32. 10-etoxi-karbonil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

55 33. 10-(2-klór-propionil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletnek megfelelő vegyületek előállítására is, amelynél egy (II) képletnek megfelelő vegyületet egy 60 (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk

A-CO-R (III)

a képletben

R jelentése a fenti,

A jelentése hidrox-, halogén- vagy -O-CO-R vagy -O-CO-OR' általános képletű csoport, ahol R' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárást előnyösen egy kondenzációs, így például diciklohexil-karbodiimid, karbonildiimidazol vagy etil- vagy izobutil-klór-hangyasavészter vagy egy szerves vagy szervetlen bázis, így például piridin, trietil-amin, kinolin, imidazol vagy valamely alkilkarbonát jelenlétében végezzük. Inert oldószereket is alkalmazhatunk, így például szénhidrogéneket (például hexán, ciklohexán), étereket (például dietil-éter, tetrahydrofuran), klórozott alkánokat (például diklór-metán, 1,2-diklór-etán) vagy aprotikus, dipoláros oldószereket, (például acetonitril, dimetil-formamid) vagy a reakciót valamely említett oldószer keverékében végezzük vagy oldószer nélkül végezzük.

A fenti acilezési reakciót különböző hőmérsékleten és nyomáson végezhetjük, így például 0 °C és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten, és atmoszférikus vagy emelt nyomáson.

A (II) képletnek megfelelő vegyületek ismertek (lásd például DE 2 011 045 számú szabadalmi leírás) és a (III) általános képletnek megfelelő vegyületek szintén ismertek vagy a szakember számára ismert eljárásokkal előállíthatók (például a következő irodalmi helyen ismertetett módszerekkel: „Comprehensive Organic Transformations”, Richard C. Larock. VCH, 1989, 966-972).

A találmány szerinti eljárásnál esetenként bizonyos funkciócsoportokat a reakció alatt védeni kell. Erre a célra a szokásos védőcsoportokat, így például benziloxi-karbonil- vagy terc-butiloxi-karbonil-csoportokat alkalmazunk és ezeket az acilezés után ismert módon eltávolítjuk.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre is. A találmány szerinti készítményeket a hatóanyag és a hordozóanyag elkeverésével állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságúak bizonyos központi és perifériás idegrendszeri betegségek, úgy mint epilepszia, trigeminus neuralgia, affektív agybetegségek és degeneratív és poszt ischemiás betegségek utáni idegműködési változások kezelésében.

Az epilepszia az egyik leggyakrabban előforduló betegség embereknél, a gyakorisága körülbelül 1%. A Hughlings Jackson ideje óta, több mint 100 éve az epileptikus rohamokról ismert, hogy „az idegszövetek esetenkénti, hirtelen, nagymértékű, gyors és lokális elváltozásai”. Az epileptikus rohamokat alapvetően két csoportra osztják: részleges és általános. A részleges rohamok olyanok, amelyeknél a roham lokálisan kezdődik és gyakran lokalizálva is marad. Az általános roham kiterjed az egész agyra, beleértve a retikuláris rendszert és így abnormális elektromos aktivitást vált ki a teljes agyféltekén és azonnali eszméletvesztést okoz. A részleges rohamot a következőkre osztják: (a) részleges

egyszerű roham, (b) komplex részleges roham és (c) részleges roham, amely másodlagosan generalizálódik. A generalizált, általános roham a következőket foglalja magába: (1) tonikus-clonusos károsodás (grand-mal), (2) a roham hiánya (petit mal), (3) myoclonosus roham, (4) atonikus roham, (5) clonusos roham és (6) tonikus roham. Az epilepszia, ellentétben a rohamokkal egy krónikus betegség, amelyre a visszatérő rohamok jellemzők (Gastaut, H.: Dictionary of epilepsy World Health Organization, Geneve, 1973).

Két út van, amelyekkel a gyógyszerek a rohamokat enyhíthetik vagy megszüntethetik: (a) a rohamok fókuszában a megváltozott neuronokra kifejtett hatás, amely meggátolja vagy csökkenti azok nagymértékű kiterjedését, és (b) hatások, amelyek csökkenthetik a rohamok fókuszából kiinduló izgalmi állapotok szétterjedését és megakadályozzák a neutron-aggregátumok normál működésének összeomlását. A jelenleg ismert anti-epileptikus hatóanyagok túlnyomó része, ha nem az összes, legalább a második mechanizmus szerint működik, mivel mindegyik módosítja az agy képességét arra, hogy a különböző rohamot kiváltó stimulusokra választ adjon. Görcsöket előidéző szereket, így például pentiléntetrazolt (metrazol) gyakran alkalmaznak, különösen a görcs elleni szerek tesztelésében és a teljes agy elektromos stimulálása által okozott rohamokat szintén erre a célra alkalmazzák. Kísérleti úton azt találták, hogy a metrazol-indukált rohamok gátlására és az elektromosan indukált rohamok kialakulására vonatkozó küszöb növelésére kifejtett aktivitás igen jó indexe a rohamok elleni hatásosságnak. Más részről, az elektromosan indukált rángatózások időtartamának és terjedésének csökkentésére kifejtett aktivitás korrelációban van a más típusú epilepszia, így a tonusos-clonusos rohamok szabályozására kifejtett hatásossággal.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek görcs elleni hatását elektromosan indukált rángatózási modellel maximális elektrosokk (MES) vizsgálattal tanulmányoztuk, valamint a kémiai indukált rángatózás modellel a metrazol teszttel vizsgáltuk. Az MES-teszt lehetővé teszi a hatóanyag azon képességének kiértékelését, hogy gátolja az elektromosan indukált tonusos hátsó láb kinyújtást patkányoknál, amelynek mértéke tájékoztató a generalizált tonusos-clonusos károsodással szembeni görcs elleni hatás mértékére embereknél (grand mal). A metrazol teszt alapján megállapítható a potenciális anti-epileptikus szerek képessége a clonusos károsodás megakadályozására és annak meghatározására, hogy hatásosak-e a rohamok ellen (petit mal).

Anyagok és módszerek

A kísérletekhez him Wistar patkányokat alkalmaztunk, amelyeket az Instituto Gulbenkian de Ciência (Oerias, Portugália) helyről szereztünk be, tömegük 180-280 g. Az állatokat kettesével ketrechen tartottuk szabályozott környezeti körülmények között (12 óra világos/sötét ciklus, szobahőmérséklet, 24 °C). Táplálékot és ivóvízként csapvizet korlátlanul kaptak és a kísérleteket nappal végeztük.

1. MES teszt

A MES stimulációt 0,2 szekundumon át alkalmaztuk Ugo Basile ECT 7801 készülék alkalmazásával, frekvencia 100, pulzus sebesség 0,6 ms és áramerősség 150 mA bipoláris szaruhártya elektródok között. Elektrolit/anasztetikum anyagént oxibuprokain-kloridot csepepentettünk az állatok szemébe közvetlenül a szaruhártya elektródok elhelyezését megelőzően. A hátsó láb tónusos megnyújtó komponens megszűnését alkalmaztuk végpontként. Ezen kísérleti körülményekkel a vizsgált állatok 97%-ánál tonusos-clonusos rángatózást idéztünk elő és csak a tipikus tonusos-clonusos rángatózási tüneteket mutató állatokat alkalmaztunk. Mindegyik állatot maximálisan 3 MES-vizsgálatnak vetettünk alá: az első MES-vizsgálatot azért végeztük, hogy az állatokat szűrjük és kiválasszuk azokat az állatokat, amelyek tipikus konvulzív tulajdonságúak. 1 nappal később a patkányoknak beadagoltuk a vizsgálandó vegyületet vagy a hordozóanyagot és elvégeztük a második MES-vizsgálatot 2 vagy 4 órával a vizsgálandó vegyület adagolását követően. A harmadik MES-vizsgálatot 6, 8 vagy 12 órával a vizsgálati vegyületek adagolását követően végeztük. A MES-vizsgálatok közötti idő intervallum legalább 4 óra volt (a 2 óránál vizsgált patkányokat ismételt 6 óránál vizsgáltuk, és a 4 óránál vizsgált állatokat 8 óra elteltével. A vizsgálati hatóanyagok antikonvulzív profiljának kiértékelését a tónusos fázis időtartama alapján végeztük (másodpercben mértük), mindegyik állathoz a saját kontrollját alkalmaztuk kontrollként (belső kontroll), amely értéket az első MES-vizsgálatnál határoztunk meg. Egy külső kontroll csoportot is vizsgáltunk, ebben az esetben a patkányoknak hordozóanyagot adagoltunk és alávetettük őket a fentiek szerinti három MES-vizsgálatból álló sorozatnak. A hatóanyagok mindegyikét 0,5%-os karboxi-metil-celulózban szuszpendálva adagoltuk (4 ml/kg) gyomor-szondán keresztül.

2. Metrazol-teszt

Az (I) általános képletű vegyületek adagolását 2 órával a metrazol adagolását megelőzően végeztük. A metrazol 75 mg/kg dózisban szubkután adagoltuk az állatok hátába, ez a dózis az állatok 95%-ánál rángatózást idézett elő. A megvizsgált paraméterek kiterjedtek 30 perces megfigyelési időtartamon át a rohamok időtartamára a metrazol adagolását követően. Az ED₅₀ érték (mg/kg) az a dózis, amely adagolásánál a rohamok időtartamában 50%-os csökkenés következik be.

Eredmények

1. MES-teszt

Az (I) általános képletű vegyületek vizsgált legmagasabb dózisánál (35 mg/kg) teljes védelmet állapítottunk meg MES-sel szemben az adagolás után 2 órával. A 4 és 8 óránál megállapított (I) általános képletű vegyületekkel kifejtett védelem hasonló volt a referencia vegyületként használt karbamazepin eredményével. A vizsgált legmagasabb dózis esetén (35 mg/kg) a karbamazepin teljes védelmet adott MES-sel szemben az adagolás után

2 órával, 4 és 8 órával az adagolás után a védelem még mindig 80% feletti érték. Az ED₅₀ érték karbamazepin esetén 2, 4 és 8 órával az adagolás után 7,95, 15,80 és 2,70 mg/kg. Az oxkarbazepinnel szemben és hasonlóan a karbamazepinhez az (I) általános képletű vegyületek hatásosabbak 8 óra elteltével olyan ED₅₀ értékkel, amely lényegesen alacsonyabb, mint az oxkarbazepin ED₅₀ értéke. Az (I) általános képletű vegyületek ED₅₀ értéke 2, 4 és 8 órával az adagolást követően 77,97, 13,90 és 3,90 mg/kg. Az oxkarbazepin hatása nem olyan erőteljes, mint a karbamazepiné és az (I) általános képletű vegyületé. Az oxkarbazepin ED₅₀ értéke 2, 4 és 9 órával az adagolást követően 16,18, 16,28 és 13,24 mg/kg.

2. Metrazol-teszt

Az (I) általános képletű vegyületek hatásosak patkányoknál a metrazol által indukált rángatózással szemben. A legmagasabb hatásos dózis az (I) általános képletű vegyületeknél, ez 30 mg/kg, az össz roham időt 69%-kal csökkentette. Az ED₅₀ érték az (I) általános képletű vegyületekre 14,7 mg/kg. A karbamazepin 30 és 60 mg/kg dózisinál 41, illetve 44%-ban csökkenti a roham idejét. Az oxkarbazepin kisebb hatásosságú mint a karbamazepin. 30 és 60 mg/kg dózisu oxkarbazepin 3, illetve 32%-kal csökkenti a roham idejét.

Következtetések

Az (I) általános képletű vegyületek értékes antiepileptikus hatásúak a MES-, illetve Metrazol-teszt alapján, és nagyobb vagy hasonló görcs ellenes hatásúak, mint a referencia vegyületként használt karbamazepin vagy oxkarbamazepin.

Az (I) általános képletű vegyületek embereknél alkalmasak lehetnek bizonyos más egyéb, központi és perifériás idegrendszeri betegségek kezelésére, így például trigeminus neuralgia és agyi affektív betegségek és a degeneratív és poszt ischemiás betegségek esetén bekövetkező idegműködési elváltozások kezelésében.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállításához az (I) általános képletű vegyületeket elkeverjük inert, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozó lehet szilárd vagy folyékony. Szilárd készítmények közé tartoznak a poranyagok, tabletták, diszpergálható granulátumok és kapszulák. A szilárd hordozó lehet egy vagy több és ez betöltheti még a hígítóanyagok, ízanyagok, oldóanyagok, csúsztatóanyagok, szuszpendálószerke, kötőanyagok vagy tablettá dezintegráló szerek szerepét is, lehet továbbá kapszulázó anyag is.

A találmány szerinti készítmények előnyösen egység dózis formájúak, azaz csomagolt készítmények, amely csomagok meghatározott mennyiségű készítmény tartalmaznak, így például csomagolt tablettákat, kapszulákat, poranyagokat, fiolákat vagy ampullákat.

A dózis függ a beteg által megszabott követelményektől, a betegség súlyosságától, a felhasznált adott vegyülettől. Előnyösen az egész napi dózist részletekben adagoljuk a nap folyamán elosztva. A megfelelő dózist az adott esetekben a szakterületen járatos szakember határozza meg.

A találmányt közelebről a következő példákkal illesztjük a korlátozás szándéka nélkül. Ezekkel analóg szerkezetek és módoszatok a szakember kötelező tudásához tartoznak.

1. példa

10-Formil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

2,54 g (10 mmol) 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamidot 50 ml 1,2-diklór-etánban szuszpendálunk, hozzáadunk 1,23 g (15 mmol) ecetsav-hangyasavanhidridből és 1,36 g (20 mmol) imidazolból álló keveréket, majd a kapott anyagot 25 °C-on 3 órán át keverjük, majd keverés közben 100 ml 0,1 M vizes sósav és 50 g jég keverékére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, telített NaHCO₃ oldattal, sóoldattal extraháljuk, az illékony komponenseket elpárologtatjuk csökkentett nyomáson, a visszamaradó nyers terméket kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (metilén-klorid, majd 1% metanol/metilén-klorid), így nyerjük a kívánt terméket fehér, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 202–203 °C.

2-3. példa

A fentiek szerint eljárva és a szakember számára ismert módon a megfelelő anhidridek alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületeket: 10-propionil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid és 10-butilil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid.

4. példa

(+)-10-Acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

9,42 g (0,12 mól) acetyl-kloridot feloldunk 100 ml diklór-metánban és keverés közben hűtés mellett (t < 10 °C) 500 ml diklór-metánban és 11,9 g (0,15 mól) piridinben szuszpendált 25,4 g (0,1 mól) (-)-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamidhoz adagoljuk. A kapott keveréket ezután keverés közben 2 órán át forraljuk, majd 5 °C-ra lehűtjük, 500–500 ml (0,2 M) vizes kénsavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és sóoldattal extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szilikagélen szűrjük és az illékony komponenseket a szűrletből csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot diklór-metán és etil-acetát keverékéből kikristályosítjuk, így nyerjük fehér kristályok formájában a kívánt terméket, olvadáspont: 186–187 °C [α]_D²⁰ = +21,5 °C (c = 1, piridin).

5–17. példa

A fentiek szerinti eljárás alkalmazásával a szakember számára ismert módon a megfelelő savhalogenidek alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületeket:

10-benzoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-(4-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-(4-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-(4-klór-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-etoxi-karbonil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

5 10-(2-acetoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-pivaloil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10 10-sztearoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-fenil-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

15 10-klór-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-brómo-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-(2-klór-propionil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid.

20 18. példa

10-Nikotinoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

0,254 g (1 mmol) 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamidot és 0,130 g (1 mmol) nikotinsavat 5 ml tetrahydrofuranban szuszpendálunk és

25 keverés közben hozzáadunk 0,230 g (1,1 mmol) diklohexil-karbodiimidet és 0,02 g (0,2 mmol) 4-dimetil-amino-piridint, a kapott keveréket 20 °C 6 órán át keverjük, majd a kiváló karbamidot szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük.

30 A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (0,5% metanol/diklór-metán), a kromatográfián homogén frakciókat egyesítjük, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a visszamaradó anyagot acetonitrilből kikristályosítva nyerjük a kívánt terméket olvadáspont: 196–198 °C.

19–23. példa

A fentiek szerint ismertetett eljárással a szakember számára ismert módon a megfelelő savak alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületeket:

10-[(2-propil)-pentanoil-oxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

45 10-[(2-etil)-hexanoil-oxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-ciklohexanoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

10-(4-metoxi-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

50 10-(4-nitro-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid.

24. példa

10-(4-Amino-butanoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

60 0,144 g (1,05 mmol) izobutil-klór-hagyasavésztert feloldunk 2 ml tetrahydrofuranban, majd lassan 3 ml tetrahydrofuranban oldott 0,204 g (1 mmol) N-terc-butoxi-karbonil- γ -aminovajsavhoz és 0,106 g (1,05 mmol) trietilaminhoz adagoljuk. A kapott keveréket 1 órán át -5 °C-

on keverjük, majd szűrjük, a szűrletet lassan 5 ml tetrahidrofuranban és 0,09 g (1,1 mmol) piridinben szuszpendált 0,254 g (1 mmol) 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamidhoz adagoljuk, majd a kapott keveréket 4 órán át 25 °C-on keverjük, végül 50 ml hideg, 5%-os KHSO₄ oldatba öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vizes NaHCO₃ oldattal és sóoldattal extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, az illékony komponenseket desztillációval csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (0,5%metanol/diklór-metán). A homogén frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó védett származékot feloldjuk 10 ml diklór-metánban és 2 ml trifluor-ecetsavban. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd hideg, telített NaHCO₃ oldattal és sóoldattal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, kis térfogatra csökkentett nyomáson betöményítjük, majd 5 ml dietil-éterrel hígítjuk és hozzáadunk 2 ml 2%-os HCl/dietil-éter oldatot. A kiváló kristályos oldatot szűrjük, szárítjuk, így nyerjük a kívánt vegyület hidroklorid sóját. A kapott sót 5 ml vizes 2%-os nátrium-karbonát oldatban szuszpendáljuk, 10 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves oldószert nátrium-szulfáton való szárítás után csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, így nyerjük a kívánt terméket amorf, szilárd anyag formájában, amely körülbelül 120 °C-on olvad, bomlik.

25. példa

A fentiekben leírtak szerint, de a megfelelő sav alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületet: 10-(2-amino-3-metil-butanoil-oxi)-10,11 -dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletnek megfelelő vegyületek és összes lehetséges sztereoisomerjei – a képletben R jelentése hidrogénatom, alkil-, amino-alkil-, halogén-alkil-, aralkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkoxi-, fenil- vagy szubsztituált fenil- vagy piridil-csoport, amely csoportoknál az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú 1–18 szénatomos, a halogénatom jelentése fluor-, klór-, jód- vagy bróm-atom, a cikloalkilcsoport 3–6 szénatomos aliciklusos telített csoport, az aralkilcsoport aril-alkil-csoport, ahol az arilcsoport jelentése szubsztituátlan fenilcsoport, vagy fenilcsoport, amely alkoxi-, halogén- vagy nitrocsoporttal szubsztituált –.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

- 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 10-benzoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 10-(4-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 10-(3-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid

- 5 10-(2-metoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 6 10-(4-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 7 10-(3-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 8 10-(2-nitro-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 9 10-(4-klór-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 10 10-(3-klór-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 11 10-(2-acetoxi-benzoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 12 10-propionil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 13 10-butiril-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 14 10-pivaloi-loxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 15 10-[(2-propil)-pentanoil-oxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 16 10-[(2-etil)-hexanoil-oxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 17 10-sztearoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 18 10-ciklopentanoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 19 10-ciklohexanoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 20 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 21 10-(4-metoxi-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 22 10-(3-metoxi-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 23 10-(4-nitro-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 24 10-(3-nitro-fenil)-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 25 10-nikotinoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 26 10-izonikotinoil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 27 10-(4-amino-butanoil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 28 10-(2-amino-3-metil-butanoil-oxi)-10,11-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 29 10-klór-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 30 10-bróm-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 31 10-formil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 32 10-etoxi-karbonil-oxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid
- 33 10-(2-klór-propionil-oxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-karboxamid.

3. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben R jelentése az 1. igénypont szerinti, az-

zal jellemezve, hogy egy (II) képletnek megfelelő vegyületet egy (III) általános képletnek megfelelő vegyülettel



reagáltatjuk – a képletben R jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos és A jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy $-\text{O}-\text{CO}-\text{OR}$ csoport vagy $-\text{O}-\text{CO}-\text{OR}'$ csoport, ahol R' jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót kondenzálószer és/vagy bázis jelenlétében végezzük.

5. Gyógyszerkészítmény, amely valamely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az (I) általános képletnek megfelelő vegyület valamely 2. igénypont szerinti vegyület.

7. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek alkalmazása a központi és perifériális idegrendszer betegségeinek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

