

(19)



(10) **LT 3231 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3231**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 241/00,
C07D 241/02,
C07D 295/00,
C07D 295/023,
C07D 295/032**

(21) Paraiškos numeris: **IP378**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 04 25**

(60) SU duomenys: **PCT/BE 91/00073, 1991 10 10**

(72) Išradėjas:
Jean-Francois Fernand Liegeois, BE
Jacques Elie Delarge, BE

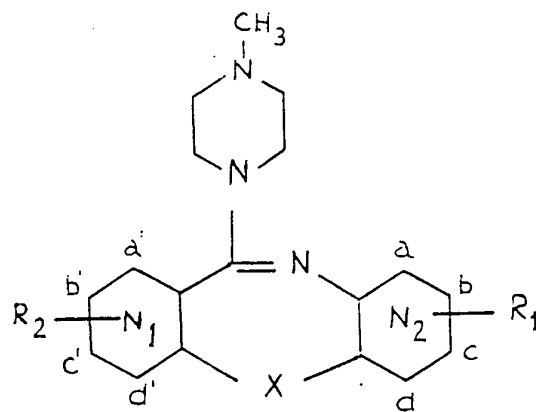
(73) Patent savininkas:
THERABEL RESEARCH S.A./N.V., Chaussee d'Alsemberg, 1001, B-1180 Bruxelles, BE

(74) Patentinis patikėtinis:
Marlėa Lenkutienė, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Metilpiperazinazepino dariniai, jų sintezė ir panaudojimas

(57) Referatas:

Metilpiperazinazepino dariniai, atitinkantys bendrą I formulę:

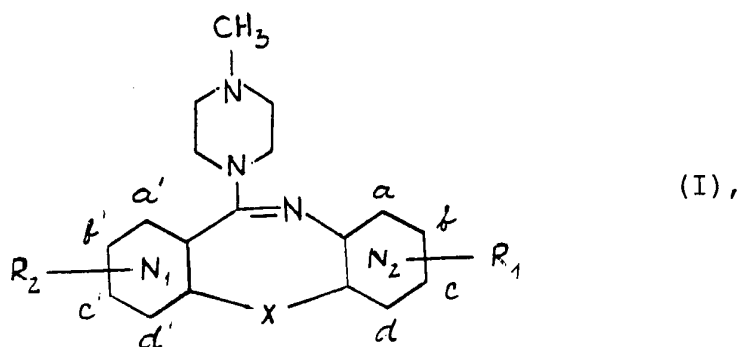


kurioje simboliai X, R₁, R₂, N₁ ir N₂ turi skirtingas reikšmes, ir farmaciškai priimtinos druskos, preparatai ir jų panaudojimas.

Išradimas susijęs su naujais metilpiperazinazepino dariniais ir jų netoksinėmis druskomis, taip pat su šių naujų junginių sinteze ir jų terapiniu panaudojimu.

- 5 Nauji metilpiperazinazepino dariniai atvaizduoti bendra I formule:

10



15

kurioje

20

X reiškia deguonies atomą, sieros atomą, seleno atomą

arba NH arba NR₃ grupę, kurioje R₃ yra $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}\text{H}$, $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}\text{CF}_3$

25

grupę, arba šakota arba nešakota nuo 1 iki 4 anglies atomų alkilo grupę;

R₁ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą arba šakotą arba nešakotą nuo 1 iki 4 anglies atomų alkilo grupę;

30

R₂ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą arba šakotą arba nešakotą nuo 1 iki 4 anglies atomų alkilo grupę; ir

35

N₁ reiškia benzeno žiedą ir N₂ piridino žiedą arba atvirkščiai, su sąlyga, kad tai R₁ ir R₂ yra

vandenilis, o X yra siera, deguonis arba NH-grupė, N₁ yra piridinas ir N₂ benzenas, o piridino azoto atomas nėra padėtyje d', ir abu, N₁ ir N₂ gali būti benzenas, kai X yra seleno atomas.

5

Kai kurie metilpiperazinazepino dariniai jau buvo paskelbti literatūroje (žr. Dupont ir kt., Acta cryst., C43, 716-718 (1987) deguonies dariniams; Hoffmann ir kt., U.S. Patentas Nr. 4163785 (1979) sieros junginiui; Chakrabarti ir kt., Journal of Medicinal Chemistry, t. 32, Nr. 10, 2375-2381 (1989) azoto dariniui). Tačiau priešingai šio išradimo dariniams, iki šiol paskelbti metilpiperazino azepinai nerodo įdomaus farmakologinio aktyvumo.

15

Kaip jau buvo pažymėta aukščiau, metilpiperazinazepino dariniai šiame išradime yra atvaizduoti bendra I formule. Šakota arba nešakota alkilo grupė nuo 1 iki 4 anglies atomų yra suprantama anksčiau pateiktoje bendroje formulėje, kaip metilo, etilo, n-propilo, izopropilo, n-butilo, izobutilo ir tret-butilo grupės. Terminas halogenas reiškia chlorą, fluorą, jodą arba bromą.

25

Reikšmingiausios junginių su bendra I formule klasės yra būtent klasė, kai R₁ yra vandenilio atomas, chloro atomas, fluoro atomas arba metilo grupė, ir klasė, kur R₂ yra vandenilio atomas arba chloro atomas. Ypač reikšminga šių junginių klasė yra ta, kur R₁ yra vandenilis, chloras, fluoras arba metilas ir tuo pačiu metu R₂ yra vandenilis arba chloras.

30

I formulės dariniai, kurie gali būti netoksinių druskų pavidale, yra būtent neorganinių rūgščių druskos, tokios kaip hidrochloridai, hidrobromidai, fosfatai, sulfatai arba organinių rūgščių druskos, tokios kaip

35

acetatai, citratai, maleatai, fumaratai ir metilsulfonatai.

Darinių pagal šį išradimą pavyzdžiai yra:

5

11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirido(4,3-b)benzo-1,5-diazepinas;

10

6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepinas;

8-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepino fumaratas;

15

5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepino maleatas;

8-chloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepino fumaratas;

20

5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-metilpirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepino fumaratas;

25

6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepino fumaratas;

8-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepino fumaratas;

30

6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;

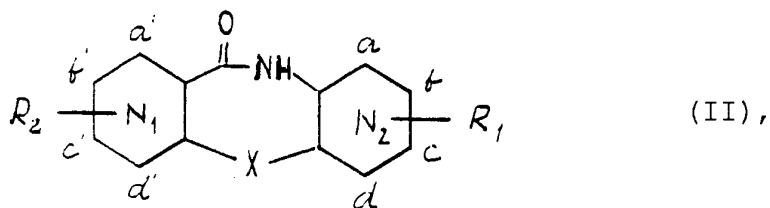
8-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;

35

6-(4-metilpiperazin-1-il)-8-metil-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;

- 9-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 5 8-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4 diazepinas;
- 5-formil-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirido(4,3-b)benzo-1,5 diazepinas;
- 10 11-formil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,5 diazepinas;
- 11-trifluorometilkarbonil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-diazepinas;
- 15 11-formil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 20 10-(4-metilpiperazin-1-il)-pirido(4,3-b)benzo-1,4-tiazepinas;
- 5-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo(b,f)1,4-selenazepinas;
- 25 6-(4-metilpiperazin-1-il)dipirido(2,3-b:3',2'-f)1,4-tiazepinas;
- 6-(4-metilpiperazin-1-il)11-metil-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas.
- 30

Nauji junginiai pagal šią išradimą gali būti sintetinami pagal bendrą būdą iš žinomų arba lengvai sintetinamų azepinonų, atitinkančių II formulę:



10 kurioje X, R₁ ir R₂ yra tokie, kaip apibrėžta čia
aukščiau, ir kur N₁ ir N₂ yra benzeno arba piridino
žiedas.

Šiuo požiūriu tam tikras skaičius azepinonų, kurie jau
yra paskelbti literatūroje, pateikiami žemiau:

15 5,11-dihidro-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepin-6-
onas;

6,11-dihidro-5H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-diazepin-5-
onas;

20 5,10-dihidro-11H-pirido(4,3-b)benzo-1,5-diazepin-
11-onas;

25 5,11-dihidro-11-metil-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-
diazepin-6-onas;

5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepin-5-onas;

5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepin-6-onas;

30 5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-
diazepin-6-onas;

35 9-chloro-5,11-dihidro-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-
diazepin-6-onas;

10H, 11H-dibenzo(b, f)1,4-selenazepin-11-onas.

Paskutinis paminėtas azepinonas, t.y. 10H, 11H-di-benzo(b, f)-1,4-selenazepin-11-onas galėtų būti sintetinamas iš 2,2'-dibromobenzanilido. Sintetinama taip:
5 150 ml sauso dimetilformamido, 0,015 molio seleno, 0,06 molio natrio patalpinama apvaliadugnėje kolboje. Mišinys šildomas maišant keturias valandas 100°C temperatūroje. Kai viskas ištirpsta, pridedama 0,025 moliai 2,2'-dibromobenzanilido ir maišoma 20 val. 100-
10 110°C temperatūroje. Tirpalas išpilamas į ledo ir druskos rūgšties mišinį. Nuosėdos filtruojamos. Gautas produktas paveikiamas verdančiu alkoholiu ir filtruojamas. Darinys perkristalinamas iš dimetilformamido ir vandens mišinio. Lyd.t. 275°C.

15

Tam tikro skaičiaus originalių azepinonų, kurie nėra aprašyti literatūroje, sintezė aprašyta žemiau.

1 sintezė

20

8-Chloro-5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepin-5-onas

(II formulė: $X=O$, $R_1=Cl$ padėtyje b, $R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje d', N_2 =benzenas).

25

2-Chloropiridin-3-karboninės rūgšties chloranhidrido (0,1 mol) tirpalas po truputį pilamas į 2-amino-4-chlorofenolio (0,2 mol) tirpalą tetrahidrofurane (150 ml). Mišinys virinamas maišant vieną valandą. Praskiedžiamas vienu litru vandens. Susidarę nuosėdos filtruojamos, plaunamos ir džiovinamos. Negrynas produktas naudojamas kitoje stadijoje. Oksazepinas sintetinamas, veikiant amidą teoriniu natrio etilato absoliučiaame etanolyje kiekiu. Natrio druska išskiriama išgarinant
30 tirpiklį. Norima ciklizacija atliekama virinant 3-4 val. dimetilformamide. Mišinys koncentruojamas, vakuume nudistiliuojant DMF, ir kristalinamas 0°C tempera-
35

tūroje. Išskirtas produktas perplaunamas šaltu metanolio ir perkristalinamas iš DMF/metanolio mišinio. Lyd.t. 300°C.

5 2 sintezė

5H,6H-8-metilpirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepin-5-onas

(II formulė: $X=0$, $R_1=CH_3$ padėtyje b, $R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje d', N_2 =benzenas)

Ši medžiaga sintetinama pagal 1 sintezės metodiką, panaudojant pradinėmis medžiagomis 2-chloropiridin-3-karboninę rūgštį ir 2-amino-4-metilfenolį. Lyd.t. 203°C.

3 sintezė

8-chloro-5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepin-6-onas

(II formulė: $X=0$, $R_1=H$, $R_2=Cl$ padėtyje b', N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

5-Chlorosalicilo rūgšties fenilo esteris sintetinas virinant 0,1 molį fenolio ir 0,1 molį 5-chlorosalicilo rūgšties, esant $POCl_3$, 2 val. Reagentas nudistiliuojamas vakuume. Gauta tešlos pavidalo masė veikiama vandeniu. Susidarę nuosėdos filtruojamos ir plaunamos vandeniu. Lyd.t. 89°C.

Norimas junginys yra gaunamas, kaitinant iki lydymosi 0,05 molio aukščiau pagaminto esterio su 0,1 molio 3-amino-2-chlorpiridino tol, kol baigiasi reakcija. Masė apdorojama 30 ml etanolio ir trinama, kol gaunamos filtravimui tinkamos nuosėdos. Po išskyrimo produktas plaunamas etanolio ir perkristalinamas iš dioksano arba DMF/metanolio mišinio. Lyd.t. 280°C.

4 sintezė

5H,6H-Pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepin-6-onas

5

(II formulė: $X=S$, $R_1=R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

1 metodas:

10

a) 2-(Feniltio)piridin-3-karboninės rūgšties sintezė 0,2 moliai tiofenolio ir 0,2 moliai 50% NaH disperguojama 50 ml propileno glikolio. Į šį mišinį pridedama 0,1 molio 2-chloropiridin-3-karboninės rūgšties, ir mišinys pašildomas iki virimo. Po reakcijos tirpiklis nugarinamas. Liekana apdorojama vandeniu ir terpė padaroma lygi pH=7. Tiofenolio perteklius ekstrahuojamas chloroformu. Vandeninė fazė gryninama aktyvuota anglimi ir parūgštinama. Produktas išsikiria baltų miltelių pavidalu. Lyd.t. 164°C.

20

b) Ankstesnis junginys paverčiamas į azidą aukščiau gautos rūgšties chloranhidrido reakcijos pagalba. Rūgšties chloranhidridas supilamas į atšaldyto natrio azido tirpalo perteklių. Supylus, mišinys maišomas 1/4 val. ir praskiedžiamas vandeniu. Produktas išskiriamas ir išdžiovinus toks ir naudojamas kitai reakcijai. Šio junginio ciklizacija atliekama pagal tokią metodiką. 1 g negryninto azido po truputį dedamas maišant į $AlCl_3$ tirpalą orto-dichlorbenzene 120°C temperatūroje. Temperatūra palaikoma 1/2 val. laikotarpyje. Mišinys apdorojamas chloroformu ir ekstrahuojamas 0,1 N druskos rūgštimi. Rūgštinė fazė yra reekstrahuojama keletą kartų $CHCl_3$. Chloroforminės fazės sujungiamos, džiovinamos ir

25

30

35

koncentruojamos vakuume. Liekana užpilama acetonu ir paliekama 2 val. šaldytuve. Nuosėdos filtruojamos. Lyd.t. 206-208⁰C.

5 2 metodas:

0,01 molio 3-amino-2chloropiridino su 0,01 molio 2-tiosalicilo rūgšties kaitinama iki lydymosi temperatūros , kol baigiasi reakcija. Atšaldžius
10 liekana užpilama 30 ml etanolio. Keletą minučių virinama ir po to leidžiama atvėsti. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos etanolio ir džiovinamos. Lyd.t. 205-208⁰C.

15 **5 sintezė**

5H,6H-Pirido(4,3-b)benzo-1,4-tiazepin-6-onas

(II formulė: X=S, R₁=R₂=H, N₁=benzenas, N₂=piridinas su
20 N padėtyje b)

0,01 molio tiosalicilo rūgšties ir 0,01 molio 3-amino-4-chloro-piridino, esant orto-dichlorobenzenui, virinama su grįžtamu šaldytuvu keletą valandų. Pasibaigus
25 reakcijai, tirpiklis pašalinamas. Liekana užpilama nedideliu kiekiu vandens ir terpė padaroma iki pH=5-6. Junginys ekstrahuojamas chloroformu. Chloroforminiai ekstraktai išgarinami. Liekana užpilama vandeniniu bikarbonato tirpalu ir maišoma 1/2 val. Suspenduotas
30 junginys filtruojamas ir praplaunamas vandeniu. Lyd.t. 244⁰C.

6 sintezė

35 **8-Chloro-5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepin-6-onas**

(II formulė: $X=S$, $R_1=H$, $R_2=Cl$ padėtyje b', N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

Junginys sintetinamas pagal 4 sintezės 1 metodą. Lyd.t. 314°C.

7 sintezė

5H,6H-Dipirido (2,3-b:3',2'-f)1,4-tiazepin-5-onas

10

(formulė II: $X=S$, $R_1=R_2=H$, $N_1=N_2$ =piridinas su N padėtyse d ir d')

1,575 g 2-chloropiridin-3-karboninės rūgšties reaguojant su tionilo chloridu, gaunamas rūgšties chloranhidridas. Nugarinus reagento perteklių, liekana užpilama 20 ml dioksano ir po truputį pilama į 3,12 g 3-amino-2-merkaptopiridino tirpalą 50 ml dioksano, intensyviai maišant. Mišinys purtomas 1/4 val. ir po to praskiedžiamas penkiskart didesniu vandens tūriu. Viskas ištirpsta ir terpė yra silpnai rūgštinė. Esančios nuosėdos pasirinktinai pašalinamos. Bikarbonato pagalba pH padaromas lygus 7 ir tirpalui leidžiama kristalintis. Gautas produktas džiovinamas ventiliuojamoje džiovinimo krosnyje ir perkristalinamas, jeigu reikalinga, iš tolueno. Lyd.t. 183°C.

0,01 molio amido darinio pridedama į 0,012 molio Na tret-butylato suspensiją 50 ml DMF. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 10-20 val., DMF nugarinamas vakuume ir liekana užpilama vandeniu (50 ml). Nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Išdžiovinus, nuosėdos užpilamos eteriu ir ištrinamos. Nufiltravus ir išdžiovinus, produktas gali būti, jeigu reikalinga, perkristalinamas iš DMF. Lyd.t. 305°C.

8 sintezė

8-Chloro-5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepin-6-onas

5 (II formulė: $X=NH$, $R_1=Cl$ padėtyje b', $R_2=H$, $N_1=benzenas$, $N_2=piridinas$ su N padėtyje d)

10 1) 0,01 molio 5-chloro-2-nitrobenzoinės rūgšties, 20 ml $SOCl_2$ ir keletas lašų DMF virinama vieną valandą. $SOCl_2$ perteklius pašalinamas, liekana užpilama 20 ml dioksano. Šis tirpalas po truputį sumaišomas su 0,015 molio 3-amino-2-chloropiridino tirpalu 20 ml dioksano. Po vienos valandos maišymo, mišinys praskiedžiamas penkiskart didesniu vandens tūriu. Nuosėdos filtruojamos ir plaunamos šaltu vandeniu. Jeigu reikalinga, produktas perkristalinamas iš izopropanolio. Lyd.t. $190^{\circ}C$.

20 2) 0,01 molio nitro darinio ištirpinama 25 ml koncentruotos HCl. Į šį tirpalą po truputį pridedama 11 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, ištirpinto 20 ml koncentruotos HCl. Po to tirpalas paliekamas vienai valandai vandens vonioje. Atšaldžius, nuosėdos filtruojamos, paveikiamos 10% NaOH ir ekstrahuojamos chloroformu. Chloroformo fazė 25 džiovinama ir koncentruojama iki mažo tūrio, esant petrolio eteriui 100-140. Išsikristalinęs produktas po to filtruojamas ir praplaunamas petrolio eteriu 40-60. Lyd.t. $173^{\circ}C$.

30 3) 0,01 molio amino darinio, gauto pagal 2), ištirpinama 18 ml dietilenglikolio monometilo eterio. Pridedama 0,2 ml 5% HCl. Mišinys maišant šildomas iki $130^{\circ}C$. Po 2-3 val. kaitinimo gaunama suspensija. Kai tik reakcija baigiasi, mišinys atšaldomas ir 35 filtruojamas. Išskirtas produktas plaunamas šaltu metanolio ir perkristalinamas, jeigu reikalinga, iš dioksano. Lyd.t. $296^{\circ}C$.

9 sintezė

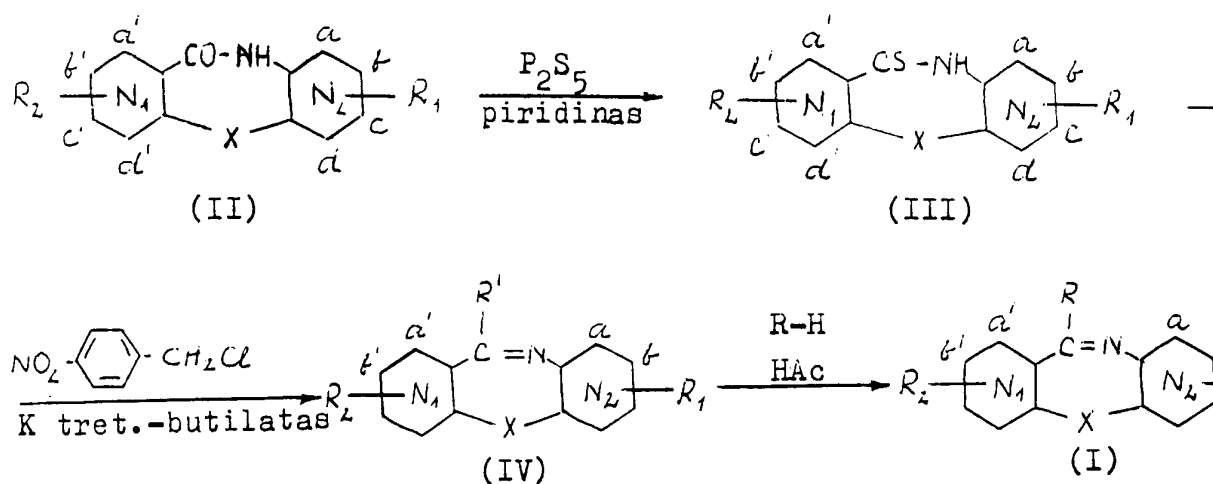
5,11-Dihidro-8-fluoro-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepin-6-onas

(II formulė: X=NH, R₁=F padėtyje d', R₂=H, N₁=benzenas, N₂=piridinas su N padėtyje d)

Šis junginys gaunamas pagal 8 sintezės metodiką, tačiau pradedant iš 5-fluoro-2-nitrobenzoinės rūgšties ir 3-amino-2-chlorpiridino. Lyd.t. 270°C.

Šio išradimo metilpiperazinazepinų, atvaizduotų I formule bendras gavimo būdas, iš azepinonų, atvaizduotų II formule, gali būti atliktas trimis būdais, kurių schemas yra pateiktos ir komentuojamos žemiau.

Schema A:



R'=paranitrobenziltio

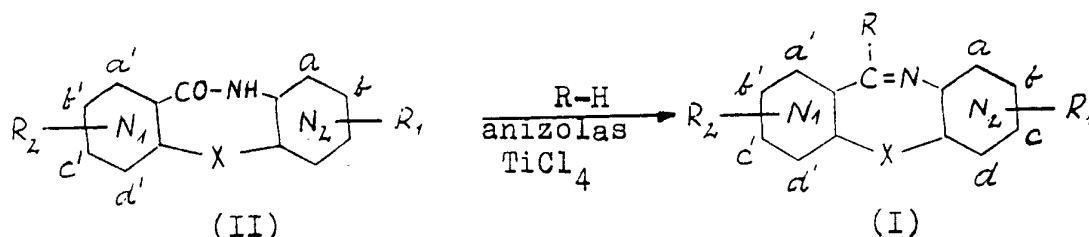
R=N-metilpiperazinil

Veikiant azepinoną (II) P_2S_5 piridine, sintezuojamas tionas (III). Išskiriamas negrynas produktas, kuris

toks ir naudojamas ir iš kurio, pridėjus kalio tret.-butilato ir paranitrobenzilchlorido gaunamas tioeteris (IV). Sureagavus tioeteriui su N-metilpiperazinu, esant ledinės acto rūgšties, gaunamas junginys, atvaizduotas (I) formule (žr. Hunzicker ir kt., Helv.Chim.Acta, 50, 1588 (1967)).

Schema B:

10



15

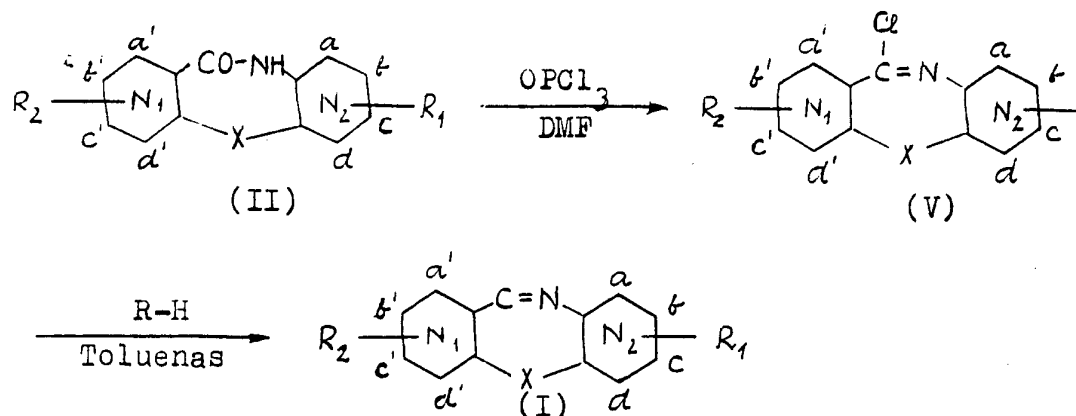
R=N-metilpiperazinil

20

Azepinonai (II) sumaišomi su N-metilpiperazinu, esant TiCl_4 tirpalo anizole. Šis mišinys leidžia gauti, maišant ir šildant, junginį (I) (žr. Chakrabarti J.K. ir kt., J.Med.Chem., 23, 878 (1980) ir Press J. ir kt., J. Med.Chem., 22, 725 (1979)).

Schema C:

25

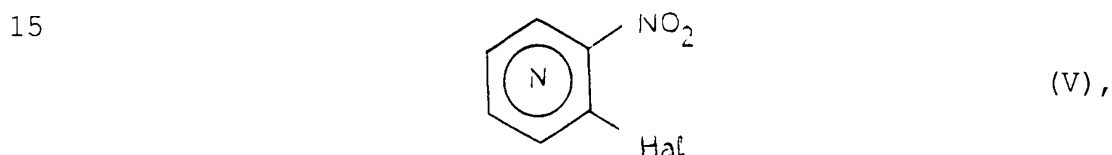


35

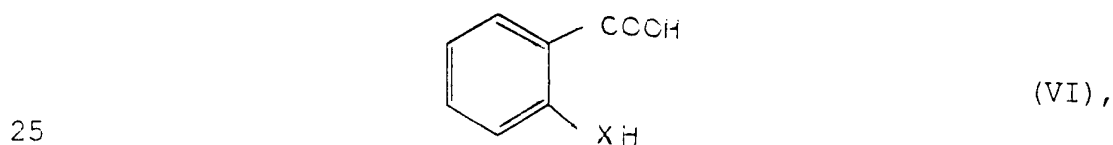
R=N-metilpiperazinil

Ši schema pradedama azepinonu (II), kuris veikiamas POCl_3 ir DMF, ir gaunamas atitinkamas iminochloridas (V), kuris be tolesnio išskyrimo reakcijoje su N-metilpiperazinu toluene sudaro junginį (I). (Šiuo klausimu žr. Hunzicker F. ir kt., *Helv.Chim.Acta*, 49 (5), 1933 (1966)).

Žinoma, šio išradimo junginius galima sintetinti, nenaudojant azepinonų (II), kaip pradinių medžiagų ar tarpinių junginių, kaip bus parodyta žemiau, nurodant į 21 pavyzdžio metilpiperazinazepino sintezę, pradedant ortohalogennitropiridinu, atvaizduotu V formule:



kurioje Hal reiškia halogeno atomą, kaip antai Cl, F, J arba Br, ir benzenkarboninės rūgšties, atvaizduotos formule (VI), reakcijos produktu.



kur X yra toks, kaip apibrėžta anksčiau.

Metilpiperazinazepinų, atvaizduotų (I) formule, druskos gali būti gaunamos metodais, kurie yra gerai žinomi praktikoje. Bendru būdu, šios druskos gali būti gaunamos, reaguojant metilpiperazinazepinui su ekvimolekulinio rūgšties kiekiu adekvačiame tirpiklyje, tokiaime kaip, pavyzdžiui, alkoholis, po to sekančiu druskos išsodinimu, pridedant kito tirpiklio, kuris maišosi su pirmuoju ir kuriame druska yra netirpi, pavyzdžiui, eterio, arba toliau neutralizuojant eterinį rūgšties ar

bazės tirpalą baze ar rūgštimi. Tinkamiausios iš neorganinių rūgščių yra vandenilio chlorido rūgštis, vandenilio bromo rūgštis, sieros rūgštis, fosforo rūgštis, perchloro rūgštis ir t.t. Organinės rūgštys
5 yra arba karboksirūgštys arba sulforūgštys, tokios kaip acto, citrinos, maleino, fumaro, propano, glikolio, pieno, askorbininė, pamoinė, gintaro, vyno, fenilacto, benzoinė, p-aminobenzoinė, antrano, p-hidroksi-benzoinė, salicilo, metansulfoninė, etandisulfoninė,
10 gliukurono rūgštys ir t.t.

Kai kurių šio išradimo metilpiperazinazepinų sintezių detalūs pavyzdžiai yra pateikiami žemiau.

15 **1 pavyzdys**

11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirido(4,3-b)benzo-1,5-diazepinas

20 (I formulė: $X=NH$, $R_1=R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje b', N_2 =benzenas).

A metodas:

25 1) 0,01 molio 5,10-dihidro-11H-pirido(4,3)benzo-1,5-diazepin-11-ono veikiama P_2S_5 pertekliumi verdančiame piridine. Po kelių valandų kaitinimo, tirpiklio ir reagento perteklius pašalinamas. Liekana rūpestingai apdorojama ledu. Susidarę nuosėdos išskiriamos ir
30 tokios naudojamos sekančioje stadijoje.

2) 5,2 g tiolaktamo pridedama į kalio tret-butylato suspensiją 80 ml dioksano (gautą tokiu būdu: 1,64 g kalio ištirpinama 40 ml tret-butanolio, pasibaigus dujų
35 išsiskyrimui, tirpiklis pašalinamas ir liekana užpilama 80 ml dioksano). Mišinys virinamas vieną valandą. Po to, pridedama 4,1 g paranitrobenzilchlorido. Viskas

virinama keturias valandas. Tirpiklis pašalinamas. Liekana užpilama chloroformu ir praplaunama šarminiu tirpalu. Chloroforminė fazė džiovinama ir išgarinama iki sausumo. Liekana perkristalinama iš petrolio eterio/acetono mišinio. Lyd.t. 127⁰C.

3) 4,3 g tioeterio, gauto 2)-ame, virinama su grižtamu šaldytuvu, esant N-metilpiperazino (10 ml) ir 0,1 ml ledinės acto rūgšties, 24 valandų laikotarpyje. Išgarinus iki sausumo, liekana užpilama praskiesta acto rūgštimi. Atsiradę galimos nuosėdos nufiltruojamos. Filtrato spalva panaikinama, veikiant aktyvuota anglimi. Bazė išsodinama pridedant koncentruoto amoniako, filtruojama, praplaunama vandeniu ir džiovinama. Produktas gali būti perkristalinamas iš dichlormetano/heksano mišinio. Lyd.t. 216⁰C.

B metodas:

0,01 molio 5,10-dihidro-11H-pirido(4,3-b)benzo-1,5-diazepin-11-ono sumaišoma su 10 ml N-metilpiperazino. Maišant, atsargiai pridedama į diazepinono suspensiją 1,2 ml TiCl₄ tirpalas 5 ml anizolo. Reakcija vykdoma maišant 2-3 valandas 120⁰C temperatūroje. Mišinys atšaldomas ir paveikiamas lediniu vandeniu. Tirpalo pH turi būti šarminis. Po to produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Išgarinus tirpiklį, liekana gryninama silikagelio kolonėlėje (eliuavimo fazė: acetonas/petrolio eteris 40-60:9/1). Pašalinus eliuentą, produktas perkristalinamas iš heksano. Lyd.t. 216⁰C.

2 pavyzdys

6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepinas

(I formulė: $X=S$, $R_1=R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

3 g 5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepin-6-ono virinama 20 valandų su fosforo oksichlorido pertekliumi ir 5 lašais N,N-dimetilanilino. Į tirpalą pripilama bevandenio tolueno ir išgarinama iki sausumo. Liekana užpilama 5 ml bevandenio tolueno ir pridedamas N-metilpiperazino perteklius. Po to mišinys virinamas 2-4 valandas. Kai tik reakcija baigiasi, tirpiklis pašalinamas. Spalvota masė užpilama chloroformu ir praplaunama du kartus vandeniu. Chloroforminės fazės spalva panaikinama anglimi ir džiovinama. Sukoncentravus iki mažo tūrio, mišinys praleidžiamas per silikagelio kolonėlę (Woelm akt. III). Eliuentas acetonas. Atskyrus, skirtingos fazės, turinčios aukščiau paminėtą produktą išgarinamos iki sausumo. Liekana perkristalinama iš petrolio eterio 100/140. Lyd.t. $134^{\circ}C$.

20 3 pavyzdys

8-Chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepino fumaratas

25 (I formulė: $X=S$, $R_1=H$, $R_2=Cl$ padėtyje b', N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d').

Pradedant 5H, 6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-tiazepin-6-onu, aukščiau paminėta metilpiperazinazepino bazė gaunama pagal pavyzdžio 2 metodą. Išgarinus chloroformines frakcijas, liekana ištirpinama minimaliame verdančio alkoholio kiekyje. Pridedamas ekvimolekulinis fumaro rūgšties kiekis, anksčiau ištirpintas karštame alkoholyje. Tirpalas atšaldomas. Jeigu produktas nesikristalina bestovint, pridedama eterio, kurio pagalba 35 sukelia kristalizaciją. Paliekama stovėti, o gautos

baltos nuosėdos išskiriamos ir praplaunamos eteriu. Lyd.t. 198⁰C.

4 pavyzdys

5

5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepino maleatas

(I formulė: X=0, R₁=R₂=H, N₁=piridinas su N padėtyje d',
10 N₂=benzenas)

Produktas, gautas iš 5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepin-2-ono pagal 2 pavyzdžio metodiką. Po to chloroforminės frakcijos išgarinamos iki sausumo.
15 Liekana užpilama metiletilketonu. Pridedamas ekvimolekulinis maleino rūgšties, ištirpintos metiletilketone, kiekis, ir po to bevandenis eteris. Produktas išsikristalina. Jis išskiriamas ir praplaunamas eteriu. Lyd.t. 206⁰C.

20

5 pavyzdys

8-Chloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepino fumaratas

25

(I formulė: X=0, R₁=Cl padėtyje b, R₂=H, N₁=piridinas su padėtyje d', N₂=benzenas)

Pradedant oksazepinu, aprašytu 1 sintezėje, ir panaudojant 2 pavyzdžio metodą, junginys išskiriamas fumarato pavidale taip pat, kaip 3 pavyzdyje. Lyd.t. 260⁰C.

30

6 pavyzdys

35

5-(4-metilpiperazin-1-il)8-metilpirido(2,3-b)benzo-1,5-oksazepino fumaratas

(I formulė: $X=0$, $R_1=CH_3$ padėtyje b, $R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje d', N_2 =benzenas)

5 Pradedant oksazepinu, aprašytu 2 sintezėje, ir panaudojant 2 pavyzdžio metodą, junginys išskiriamas fumarato pavidale taip pat, kaip 3 pavyzdyje. Lyd.t. $235^{\circ}C$.

10 **7 pavyzdys**

6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepino fumaratas

15 (I formulė: $X=0$, $R_1=R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

Pradedant 5H, 6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepin-6-onu ir panaudojant 2 pavyzdžio metodiką, junginys išskiriamas fumarato pavidale. Lyd.t. $183^{\circ}C$.

20 **8 pavyzdys**

25 **8-Chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepino fumaratas**

(I formulė: $X=0$, $R=H$, $R=Cl$ padėtyje b', N =benzenas, N =piridinas su N padėtyje d)

30 Pradedant 8-chloro-5H,6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepin-6-onu iš 3 sintezės, junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą 2 pavyzdyje. Junginys išskiriamas fumarato pavidale taip pat, kaip 3 pavyzdyje. Lyd.t. $250^{\circ}C$.

9 pavyzdys

6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas

5

(I formulė: $X=NH$, $R_1=R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

10 Pradedant 5,11-dihidro-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepin-6-onu, atliekama kondensacija pagal 1 pavyzdžio B procesą. Lyd.t. $141^{\circ}C$.

10 pavyzdys

15

8-Chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas

(I formulė: $X=NH$, $R_1=Cl$ padėtyje b', $R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

20

Pradedant 8 sintezės diazepinonu, aukščiau paminėtas produktas gaunamas pagal metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, metodus B. Lyd.t. $180^{\circ}C$.

25

11 pavyzdys

6-(4-metilpiperazin-1-il)-8-metil-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas

30

(I formulė: $X=NH$, $R_1=CH_3$ padėtyje b', $R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

35

Pradedant 5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepin-6-onu, aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 1 pavyzdžio metodą B. Lyd.t. $157^{\circ}C$.

12 pavyzdys

9-Chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas

5

(I formulė: $X=NH$, $R_1=Cl$, padėtyje c', $R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

10 Pradedant 9-chloro-5,11-dihidro-6H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepin-6-onu, aukščiau paminėtas produktas gaunamas pagal 1 pavyzdžio metodą B. Lyd.t. $186^{\circ}C$.

13 pavyzdys

15 **8-Fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas**

(I formulė: $X=NH$, $R_1=F$ padėtyje b', $R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

20

Pradedant 9 sintezės diazepinonu, aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 1 pavyzdžio metodą B. Lyd.t. $188^{\circ}C$.

25 14 pavyzdys

5-Formil-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirido(4,3-b)benzo-1,5-diazepinas

30

(I formulė: $X=N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$, $R_1=R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje b', N_2 =benzenas)

35

Šis pavyzdys pradedamas 1 pavyzdžio junginiu. 15 cm^3 acto rūgšties anhidrido atšaldoma ir maišant po truputį pridedama 7 cm^3 99% skruzdžių rūgšties. Mišinys laikomas 15 min. $50^{\circ}C$ temperatūroje ir po to atšaldomas ledo vonioje. Pridedama 0,01 molio 1 pavyzdžio junginio

40

ir mišinys maišomas visą naktį. Mišinys apdorojamas ledu, šarminamas ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Džiovinama ir koncentruojama vakuume, ir perkristalinama iš heksano. Lyd.t. 196°C.

5

15 pavyzdys

11-Formil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-diazepinas

10

(I formulė: $X=N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$, $R_1=R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje

15

d', N_2 =benzenas)

Šis junginys pradedamas junginiu, aprašytu straipsnyje Chekrabarti ir kt., J.Med.Chem., t. 32, No 10, 2375-2381 (1989), kuris formilinamas pagal 14 pavyzdžio metodiką. Lyd.t. 194°C.

20

16 pavyzdys

11-Trifluormetilkarbonil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-diazepinas

25

(I formulė: $X=N-CO-CF_3$, $R_1=R_2=H$, N_1 =piridinas su N padėtyje d', N_2 =benzenas)

30

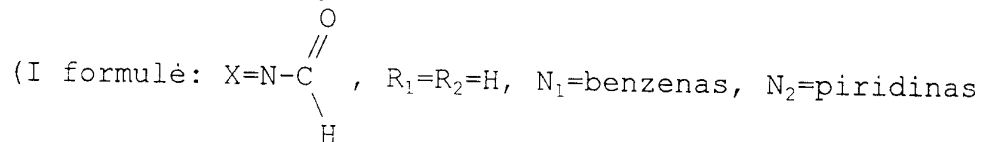
Šis pavyzdys pradedamas junginiu, aprašytu straipsnyje, paminėtame 15 pavyzdyje. 0,02 molio šio junginio sumaišoma su 15 ml trifluoracto rūgšties anhidrido ir keletu lašų N,N-dimetilanilino gerai šaldant, po to mišinys virinamas 5 minutes ir maišomas vieną naktį.

35

Mišinys išpilamas ant ledo, pašarminamas ir ekstrahuojamas chloroformu. Gryninamas silikagelio kolonėlėje ir koncentruojamas. Perkristalinamas iš heksano. Lyd.t. 183°C.

17 pavyzdys

11-Formil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas



su N padėtyje d)

Šis pavyzdys pradedamas 9 pavyzdžio junginiu, kuris formilinamas pagal 14 pavyzdžio metodiką. Lyd.t. 202°C.

18 pavyzdys

10-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(4,3-b)benzo-1,4-tiazepinas

(I formulė: $X=S$, $R_1=R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje b)

Pradedant tiazepinonu, aprašytu 5 sintezėje, aukščiau minėtas junginys gaunamas panaudojant 2 pavyzdžio metodiką. Lyd.t. 143-144°C.

19 pavyzdys

5-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo(b,f)1,4-selenazepinas

(I formulė: $X=Se$, $R_1=R_2=H$, $N_1=N_2$ =benzenas)

Pradedant 10H, 11H-dibenzo(b,f)1,4-selenazepin-11-onu, aukščiau paminėtas junginys gaunamas panaudojant 2 pavyzdžio metodiką. Lyd.t. 107°C.

20 pavyzdys

6-(4-Metilpiperazin-1-il)dipirido(2,3-b:3',2'-f)1,4-tiazepinas

(I formulė: $X=S$, $R_1=R_2=H$, $N_1=N_2$ =piridinas su N padėtyse d ir d')

5 Šis produktas gaminamas, pradedant junginiu, aprašytu 7 sintezėje ir panaudojant 2 pavyzdžio metodiką. Lyd.t. $170^{\circ}C$.

21 pavyzdys

10

6-(4-Metilpiperazin-1-il)-11-metil-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas

15 (I formulė: $X=N-CH_3$, $R_1=R_2=H$, N_1 =benzenas, N_2 =piridinas su N padėtyje d)

0,02 moliai 2-chloro-3-nitropiridino, 0,01 molio N-metilantranilo rūgšties, 5 g bevandenio K_2CO_3 ir 50 ml sauso izopropanolio virinama su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas. Išgarinus tirpiklį, liekana užpilama vandeniu ir virinama esant aktyvuotos anglies. Atšaldžius, tirpalas parūgštinamas iki pH apie 3. Produktas išsėda geltonų miltelių pavidale, ir jis yra filtruojamas, plaunamas vandeniu ir džiovinamas. Lyd.t. $174^{\circ}C$.

25

0,005 moliai gautos rūgšties suspenduojama bevandeniame eteriye. Junginys esterifikuojamas diazometanu, kuris gaminamas pradedant 4 g nitrozometilurėjos, pastarąją skaidant soda, esant eterio. Eterinis diazometano tirpalas po truputį pilamas ant nitratinės rūgšties eterinio tirpalo. Kai tik reakcija baigiasi, tirpiklis nugarinamas. Liekana apdorojama $NaHCO_3$ tirpalu ir ekstrahuojama du kartus su $CHCl_3$. Chloroforminis tirpalas džiovinamas ir koncentruojamas, esant petrolio eterio 100-140. Išsikristalinęs produktas po to filtruojamas ir praplaunamas petrolio eteriu 40-60. Lyd.t. $71^{\circ}C$.

35

0,01 molio nitroesterio darinio (ištirpinto 150 ml etanolio) yra katalitiškai hidrinamas su paladžiu ant anglies (Pd/C 10%; 1 g) žemo slėgio hidrogeneratoriuje. Po 2 val. reakcija baigiasi ir tirpiklis išgarinamas. Liekana (amino esteris) užpilama 50 ml anizolo ir supilama į apvaliadugnę kolbą. Pridedama 20 ml N-metilpiperazino. Mišinys šildomas maišant prie 120°C. Ant mišinio atsargiai užpilamas 5 ml TiCl₄ tirpalas 10 ml anizolo. Reakcijos turinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 12 valandų. Po to mišinys atšaldomas ir apdorojamas 10 ml izopropanolio, 10 ml koncentruoto amoniako ir 2 g silikagelio. Mišinys filtruojamas, ir surinktos nuosėdos rūpestingai praplaunamos chloroformu. Filtratas praplaunamas vieną kartą vandeniu ir po to ekstrahuojamas 2N HCl. Šis tirpalas dekolizuojamas aktyvuota anglimi ir pašarminamas amoniaku. Susidarę nuosėdos ekstrahuojamos chloroformu. Chloroforminės frakcijos surenkamos ir koncentruojamos iki mažo tūrio. Gauta liekana gryninama silikagelio kolonėlėje, eliuentu naudojant acetono ir petrolio eterio 40-60 mišinį 9/1. Išskyrus, produktas perkristalinamas dichlormetano ir heksano mišinyje. Lyd.t. 146°C.

25

Šio išradimo junginiai buvo tiriami farmakologiniais testais naudojamais nustatyti poveikiui į centrinę ir periferinę nervų sistemą. Sekantys rezultatai gauti iš 1, 10, 11, 17, 18 ir 19 pavyzdžių medžiagoms, patvirtina šias hipotezes ir tuo pačiu antidepresinį, antipsichotinį, anksiolitinį, neuroleptinį ir sedatyvinį šio išradimo junginių aktyvumą.

30

In vitro: Giminingumo testai D₂ dopaminerginiams ir muskarinerginiams receptoriams

Kodas	Inhibicija, % (³ H-spiperono surišimas)	Inhibicija, % (³ H-QNB surišimas)
Klozapinas	57,3	80,35
Klotiapinas	94,6	38,05
Haloperidolis	100	0
1 pavyzdys	56,2	4,48
10 pavyzdys	31,5	62,08
11 pavyzdys	24,8	67,3
17 pavyzdys	22,8	43,38
18 pavyzdys	50,2	57,61
19 pavyzdys	26,7	78,31

5 D₂ Dopaminerginiai receptoriai:

Charakterizavimas (³H) spiperono pakeitimo testu

Membranų paruošimas:

10

Iš Wistar žiurkių patinėlių (200-250 g) pašalinamos smegenys. Latakėlis greitai perpjaunamas ir homogenizuojamas į 20 ml buferio (50 nM Tris/HCl, pH=7,4, 25°C) Teflon homogenizatoriaus pagalba. Homogenatas centri-

15

fuguoamas 4°C temperatūroje ir 10000 G 10 minučių laikotarpyje, koncentratas praplaunamas du kartus lediniu buferiu ir recentrifuguojamas. Galutinis koncentratas suspenduojamas lediniame buferyje (50 nM

20

Tris/HCl, pH=7,4), turinčiame 5 nM magnio sulfato, 0,5 nM EDTA. Po rehomogenizavimo suspensija privedama iki 1 mg baltymo mililitre. Baltymo kiekis nustatomas Lowry ir kt. metodu (J.Biol.Chem., 193, 265-275 (1951)), kur standartu naudojamas jaučio serumo albuminas.

Surišimo testas:

Yra naudojamas Tecott ir kt. pasiūlytas metodas (Biol. Psychiatry 21, 1114-1122 (1986). (³H)-Spiperono surišimas įvertinamas tokio mišinio pagalba: 200 μl membranos preparato (0,1-0,2 mg baltymo), 100 μl (10⁻⁶ M) tiriamos medžiagos ir 600 μl buferio iki galutinio tūrio 1 ml. Kontroliniai mėgintuvėliai, kurie imami kaip nespecifinio surišimo standartai, taip pat turi 1 μM(+) butaklamolio. Pavyzdžiai (trigubai) po to inkubuojami su 0,5 nM (³H) spiperonu 25°C temperatūroje 60 minučių. Ši stadija yra sustabdoma greitu vakuuminiu suspensijos filtravimu per stiklo tekstūros filtrą GF/C. Filtras praplaunamas tris kartus 5 ml ledinio buferio. Radioaktyvumas matuojamas skysčių scintiliacijos spektrometru (LKB Rack Beta 1219). Rezultatai pateikiami procentų skirtumu tarp kontrolės (1 μM(+) butaklamolio) ir tiriamos medžiagos.

20 Muskarikinių receptorių charakterizavimas

Surišimas su receptoriais:

Metodas inspiruotas technika, aprašytas Yamamura ir Snyder (Proc.Natl.Sci.USA 71, 1725 (1974)). Greitai pašalinus CFY, žiurkių smegenys (130-180 g) perpjaunamos, siekiant pašalinti smegenėles. Kiti audiniai homogenizuojami su "Potter" 0,32 M sacharozės ir 50 mM Tris/HCl buferio pH 7,5 tirpale. Baltymo koncentracija nustatoma pagal Peterson metodą (Anal.Biochem. 83, 346 (1977)).

Surišimo testas atliekamas tris kartus 25°C temperatūroje. Inkubacinė terpė (1 ml) susideda iš 60 mM NaCl, Tris/HCl buferio su pH 7,5 ir 1,5 nM (³H) QNB (New England Nuclear, specifinis akt.: 1,18 TBq/mol). Reakcija su homogenatu, turinčiu 250-400 μg baltymo

palaikoma 60 minučių. Nespecifinis surišimas realizuojamas 10^{-5} M atropinu. Veikimas sustabdomas, greitai filtruojant ant Whatman stiklo filtro GF/C. Laisvas ligandas pašalinamas tokiu būdu. Kiekvienas pavyzdys
 5 praplaunamas su 2×10 ml šalto buferio. Filtrai džiovinami, sudedami į tolueno tirpalą scintiliacijai ir patalpinami į scintiliacinį skaičiuoklį (Packard Tricarb skysčių scintiliacijos skaičiuoklis) vienai
 10 dienai. Receptoriaus surišimas yra tiesiogiai proporcingas proteino koncentracijai iki 700 μ g baltymo mililitre.

In vivo: Apomorfino antagonizmo testas.

15 Daugelis junginių, esant 20 mg/kg, mažina gyvūnų judrumą ir pasižymi sedatyviniu efektu. daugeliu atvejų junginiai rodo aktyvumą, kurio intensyvumas yra tarp klozapino (20 mg/kg) aktyvumo(+) ir haloperidolio (0,63 mg/kg) aktyvumo (+ + + + +). Pateikiami tokie pavyzdžių
 20 rezultatai.

Pavyzdys 1	+ +
Pavyzdys 5	+
Pavyzdys 7	+
Pavyzdys 8	+ + +
Pavyzdys 10	+ + +
Pavyzdys 11	+ + +
Pavyzdys 12	+
Pavyzdys 13	+
Pavyzdys 19	+ +

Katalepsijos testas

25 Žr. GRAY W.D. OSTARBERG A.C., RAUH C.E., Arch.Int.Pharmacodyn. 134, 198, 1961 ir Costall B., Olley J.E. Neuropharmacology 10, 297, 1971.

Šis testas yra būdingas ekstrapiramidaliniams efektams, kuriuos turi daugelis neuroleptikų (nepageidautinas antrinis efektas). Šio išradimo junginiai iššaukia labai mažą katalepsią ir todėl nepasižymi šiuo
5 nepageidautinu antriniu efektu. Tačiau kai kurie produktai rodė nežymią katalepsią.

- Pavyzdys 1 ir 3: katalepsią, esant dozėms virš
40 mg/kg
- 10 - Pavyzdys 4: silpnas kataleptinis efektas, pradedant 20 mg/kg dozėmis
- Klozapinas: silpnas kataleptinis efektas,
15 pradedant 20 mg/kg dozėmis.

Šis išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, kurios turi savyje, kaip aktyvias sudedamąsias dalis, vieną arba daugiau junginių, atvaizduotų (I) formule, arba viena, arba su kitomis
20 aktyviomis medžiagomis, turinčiomis panašius arba skirtingus efektus, mišinyje su atitinkamu farmaciniu užpildu.

Šios farmacinės kompozicijos gali būti kietos, kaip antai vienasluoksnės ar daugiasluoksnės nepadengtos ar padengtos tabletės, kapsulės, plėvelės, dispersabilūs ar tirpūs milteliai, žvakutės arba skystos, kaip antai, tirpalai, koloidai, suspensijos, emulsijos, sirupai,
30 preparatai, skirti parenteriniam naudojimui, pavyzdžiui, aerozolių formoje.

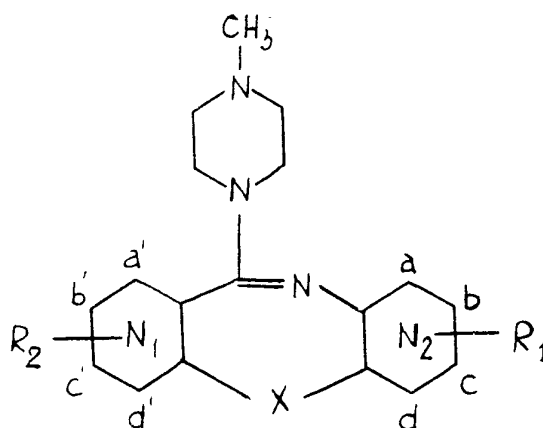
Kietos kompozicijos, naudojamos per burną, gali būti gaminamos sumaišius vieną arba daugiau medžiagų, atitinkamai pagal šį išradimą, pavyzdžiui, su pieno cukrumi, cukraus pudra, krakmolu, talku, su produktais,
35

skirtais sulaikyti arba prailginti efektą, pavyzdžiui, celiuliozės acetoftalatu, glicerilstearatais, jonitais.

- 5 Žvakutės gali būti gaminamos, įterpiant vieną arba daugiau medžiagų, atitinkamai pagal šį išradimą, pavyzdžiui, į kakavos sviestą arba į bet kokią kitą atitinkamą medžiagą, tokią kaip sočiųjų riebiųjų rūgščių mono-, di- ir trigliceridus.
- 10 Skystos kompozicijos gali būti gaminamos, pavyzdžiui, ištirpinant, suspenduojant arba emulguojant paruošimo laiku arba tiesiogiai prieš naudojimą vieną ar daugiau medžiagų, atitinkamai pagal šį išradimą, ir, be to, bet koki produktą, kurio buvimas laikomas pageidautinu ar
- 15 reikalingu, kaip pavyzdžiui, apsaugantys agentai tokie kaip metil arba propil p-hidroksibenzoatai, tirštintojai ir emulgatoriai, tokie kaip celiuliozės dariniai ir sorbito polioksietilenesteriai, saldinančios medžiagos ir aromatinės medžiagos, tokios kaip cukrus,
- 20 sacharinas, sorbitolis, natūralūs ar sintetiniai alkoholiai, izotonizatoriai, kaip natrio chloridas, arba buferiai, tokie kaip natrio fosfatai distiliuotame vandenyje, kituose priimtiniuose hidroksiliniuose skysčiuose, tokiuose kaip etanolis, glicerinas, kai
- 25 kurie glikoliai, šių tirpiklių mišiniuose arba farmaciškai priimtiniuose aliejuose.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Metilpiperazinazepino darinys, kurio bendra formulė I:



kurioje:

X yra deguonies atomas, sieros atomas, seleno atomas

arba NH ar NR_3 grupė, kurioje R_3 yra $-C(=O)H$, $-C(=O)CF_3$

grupė, arba nešakota ar šakota nuo 1 iki 4 anglies atomų turinti alkilo grupė;

R_1 yra vandenilio atomas, halogeno atomas arba šakota ar nešakota nuo 1 iki 4 anglies atomų turinti alkilo grupė;

R_2 yra vandenilio atomas, halogeno atomas arba šakota ar nešakota nuo 1 iki 4 anglies atomų turinti alkilo grupė; ir N_1 yra benzeno žiedas ir N_2 piridino žiedas arba atvirkščiai, su sąlyga, kad kai R_1 ir R_2 yra vandenilis, o X yra siera, deguonis ar NH grupė, N_1 yra piridinas ir N_2 benzenas, o piridino azotas nėra padėtyje d', ir abu, N_1 ir N_2 , gali būti benzenas, kai X yra seleno atomas;

arba farmaciškai priimtinos druskos.

2. Darinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad I formulėje R_1 yra vandenilio atomas arba
5 metilo grupė.

3. Darinys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad I formulėje R_2 yra vandenilio
atomas arba chloro atomas.

10 4. Darinys pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad jį gauna druskos pavidale,
pasirinktos iš grupės, apimančios hidrochloridus,
hidrobromidus, sulfatus, fosfatus, acetatus, citratus,
15 maleatus, fumaratus ir metansulfonatus.

5. Darinys pagal bet kurią iš 1-4 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės,
apimančios:

20 11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirido(4,3-b)benzo-
1,5-diazepinas;

25 6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirido(2,3-b)benzo-1,4-
tiazepinas;

8-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-
b)benzo-1,4-tiazepino fumaratas;

30 5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirido(2,3-b)benzo-1,5-
oksazepino maleatas;

8-chloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-
b)benzo-1,5-oksazepino fumaratas;

35 5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-metilpirido(2,3-
b)benzo-1,5-oksazepino fumaratas;

- 6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepino fumaratas;
- 5 8-(chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(2,3-b)benzo-1,4-oksazepino fumaratas;
- 6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 10 8-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 6-(4-metilpiperazin-1-il)-8-metil-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 15 9-chloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 8-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 20 5-formil-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirido(4,3-b)benzo-1,5-diazepinas;
- 25 11-formil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-diazepinas;
- 11-trifluormetilkarbonil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,5-diazepinas;
- 0 11-formil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas;
- 10-(4-metilpiperazin-1-il)pirido(4,3-b)benzo-1,4-tiazepinas;

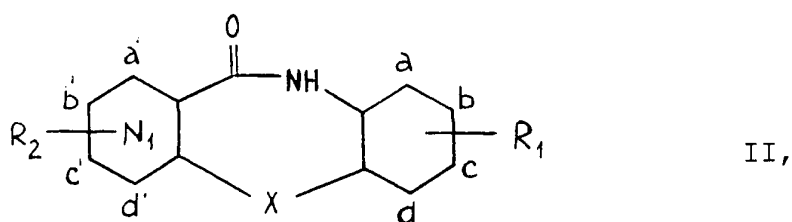
5-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo(b,f)-1,4-selenazepinas;

5 6-(4-metilpiperazin-1-il)dipirido(2,3-b:3',2'-f)-1,4-tiazepinas;

6-(4-metilpiperazin-1-il)-11-metil-11H-pirido(2,3-b)benzo-1,4-diazepinas.

10 6. Metilpiperazinazepino darinių, atitinkančių bendrą I formulę, kurioje X, R₁, R₂, N₁ ir N₂, turi aukščiau nustatytas reikšmes, gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad šį darinį gauna iš junginio, atitinkančio II formulę:

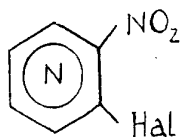
15 .



20

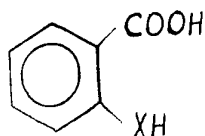
25 kurioje X, R₁ ir R₂, yra tokie, kaip nustatyta aukščiau ir kur N₁ ir N₂ kiekvienas yra benzeno žiedas arba piridino žiedas.

30 7. Metilpiperazinazepino darinių, atitinkančių bendrą I formulę, kurioje X, R₁, R₂, N₁ ir N₂ turi aukščiau nustatytas reikšmes, gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad šiuos darinius gauna iš ortohalogennitropiridino, atitinkančio V formulę:



V,

kurioje Hal yra halogeno atomas, toks kaip Cl, F, J
arba Br ir benzenkarboninės rūgšties, atitinkančios VI
formulę:



VI,

kurioje X toks, kaip anksčiau nustatyta, reakcijos
produkto.

8. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad susideda iš darinio, apibrėžto bet kuriame iš
1-5 punktų, sumaišyto su farmaciškai priimtinu užpildu
arba pasirinktinai kitu terapiniu agentu.

9. Darinio pagal bet kurią iš 1-5 punktų panaudojimas
preparatų, veikiančių centrinę arba periferinę nervų
sistemą ir turinčių tokių poveikį, kaip antidepresinį,
antipsichotinį, anksiolitinį, neuroleptinį arba sedaty-
vinį, gamybai.