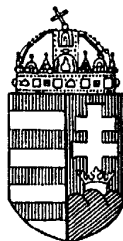


(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

**201520 B**

(22) Bejelentés napja: 1986. 08. 15. (21) (3592/86)

Bejelentés elsőbbsége: (33) GB  
(32) 1985. 08. 17.  
(31) (8520622)

(41) (42) Közzététel napja: 1987. 05. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 11. 28.

(51)

Int Cl<sup>5</sup>  
C07D 313/10  
A61K 31/335

(72) Feltaláló(k):  
ifj. LEWER, O. William, Skillman, New Jersey  
LEIGHTON, Harry Jefferson, Chapel Hill,  
North Carolina, US

(73) Szabadalmaz:  
The Wellcome Foundation Limited,  
London, GB

(74) Képviseelő: Bp-i 29. sz. ÜMK,  
Budapest

## (54) ELJÁRÁS TRICIKLUSOS AROMÁS VEGYÜLETEK ÉS AZ ILYEN HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

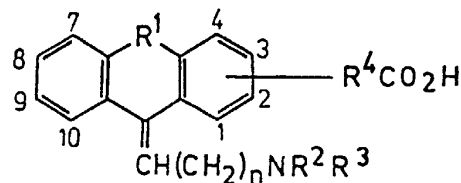
A találmány tárgya eljárás új elősorban antihisztamin-hatású (I) általános képletű triciklusos aromás vegyületek előállítására, ahol a képletben

R<sup>1</sup> jelentése -CH<sub>2</sub>-O- vagy -O-CH<sub>2</sub>- képletű csoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése, egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése egyes vegyértékkötés, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; n értéke 1, 2 vagy 3.

Az új vegyületek antihisztamin- és/vagy asztmaellenes hatásúak.



A leírás terjedelme: 12 oldal, 2 ábra

**HU 201520 B**

A találmány tárgya eljárás új triciklusos aromás vegyületek előállítására. Az új vegyületek antihisztamin hatással rendelkeznek.

A 623 259 és 641 498 sz. belga szabadalmi leírás, valamint a 64 07 758 és 64 11 861 sz. holland szabadalmi bejelentés pszichoterápiás hatású 11-[(dialkil-amino)-alkilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-eket ismertet. Az ismert vegyületek legkiemelkedőbb hatású képviselője a 11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin, amelyet a következőkben a szabadnevén mint doxepint említjük. A doxepint antidepresszánsként alkalmazzák a humán kemoterápiás gyakorlatban, és mint viszketést enyhítő szert az állatgyógyászatban.

Azt találtuk, hogy a doxepin egyes karbonsav-származékai meglepően hatékony antihisztamin és asztmaellenes aktivitással rendelkeznek. Különösen a (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsavnál tapasztaltunk rendkívül kedvező antihisztamin hatást, in vivo.

Ezért a találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, ahol

R<sup>1</sup> jelentése -CH<sub>2</sub>-O- vagy -O-CH<sub>2</sub>- képletű csoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése, egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése egyszerű vegyértékkötés, vagy 1-4 szénatomos alkilén- vagy 2-4 szénatomos alkenilén-csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek a (II) általános képlettel leírható vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése a fenti, R<sup>5</sup> jelentése vegyértékkötés (egyes kötés) vagy -CH=CH- képletű csoport.

A (II) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a (IIA) általános képletűek, ahol R<sup>5</sup> jelentése a (II) általános képletnél megadott.

(IIA) általános képletű vegyületek például az alábbiak:

(1) (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav,

(2) (E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav,

(3) (E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-3-karbonsav,

(4) (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-3-karbonsav,

(5) (E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-8-karbonsav,

(6) (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-8-karbonsav,

(7) (E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav,

(8) (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav,

(9) (E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-akrilsav,

(10) (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-akrilsav.

A találmány szerinti vegyületek cisz (Z) vagy transz (E) izomerek alkjában fordulhatnak elő a (IIA) általános képletű vegyületeknél az oxigénhidhoz viszonyítva. Ha az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek kettőskötést tartalmaznak a karboxilcsoportot hordozó oldalláncban, azaz az R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup>

csoportban, akkor további lehetőség áll fenn Z és E izomerek képződésére. A találmány valamennyi geometriai izomer és e vegyület izomerkeverékeinek előállítására kiterjed.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket analóg eljárásokkal állíthatjuk elő, például az alábbi módszerekkel:

a) Az (I) általános képletű vegyületeket előlíthatjuk az ismert Wittig-reakcióval [lásd például a 3 354 155 sz. és a 3 509 175 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást], valamint (III) általános képletű vegyületből kiindulva, ahol R<sup>1</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fenti. A (IV) általános képletű Wittig-reagenseket úgy készíthetjük el, hogy a 15 Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>Br általános képletű vegyületet erős bázissal, például nátriumhidriddel vagy (1-6 szénatomos alkil)-lítiummal reagáltatjuk alkalmas közömbös oldószerben, így tetrahidrofuranban vagy dimetoxi-etánban szobahőmérsékleten vagy annak közelében. A szerves kémiában járatos szakember számára nyilvánvaló, hogy a Wittig-reakció előtt kívánatos vagy szükséges lehet a karboxilcsoport védelme, a reakció kivitelezése után pedig a védőcsoport eltávolítása.

b) Az R<sup>4</sup> helyén vegyértékkötést (egyes kötet) tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyület karboxilezésével állíthatjuk elő, ahol a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és n jelentése a fenti, X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, előnyösen bróm- vagy klóratom, amely közvetlenül a gyűrűrendszerhez kapcsolódik 2-es, 3-as, 8-as vagy 9-es helyzetben. Például az (V) általános képletű vegyületet fém bevitelére alkalmas reagenssal, így butil-lítiummal kezelhetjük, utána pedig széndioxiddal reagáltathatjuk. Abban az esetben, ha X jelentése hidrogénatom, szükség lehet az izomerek szétválasztására ahhoz, hogy a kívánt (I) általános képletű vegyületet kapjuk meg. Ha X jelentése halogénatom, az (V) általános képletű vegyületet magnéziummal reagáltathatjuk alkalmas oldószerben, utána pedig széndioxiddal, a Grignard-eljárásnak megfelelően [The Merck Index, 9. kiadás, ONR-38. oldal, Merck and Co., Rahway, N.J. (1976)].

A találmány szerinti új antiallergiás hatású vegyületek ugyanolyan célokra használhatók fel, mint az asztmaellenes vegyületek, nevezetesen a hörgőszűkület szabályozására, az allergiás eredetű asztma hörgőgörcsben megnyilvánuló jellemzőinek kezelésére, továbbá a testgyakorlás által kiváltott asztma, valamint a heveny vagy krónikus bronchitistól származó hörgőszűkület és hörgőgörcs kezelésére. Ismereteink szerint a vegyületek gátolják az autakoid anyagok (azaz hisztamin, szerotonin stb.) felszabadulását a hízósejtekben, és közvetlenül gátolják a hisztaminnak antigénnel kiváltott termelését. Ezért a vegyületeket antihisztamin-hatással rendelkező hízósejt-stabilizátoroknak nevezhetjük.

Az antihisztamin-hatású találmány szerinti vegyületek ugyanolyan célokra használhatók fel, mint a gyógyászatban alkalmazott antihisztaminok, nevezetesen a megfázásoknál és szénanáthánál az orr beudugulása folytán – a hisztamin-felszabadulás következtében – fellépő kellemetlen tünetek enyhítésére, továbbá allergiás állapotok, például nazális allergia, éveken át tartó szénanátha, csalánkiütés, angioneuro-

tikus ödéma, allergiás kötőhártya-gyulladás, ételallergia, gyógyszer és szérum által kiváltott allergiás reakció, rovarcsípés és méhcsípés hatására bekövetkező reakciók és deszenzibilizáló reakciók, tüneteinek enyhítésére.

A vegyületeket a viszketésenyhítő hatásuk folytán olyan állapotok kezelésére is felhasználhatjuk, mint allergiás dermatózis, neurodermatitisz, anogenitális viszketés és nem-specifikus eredetű viszketés, így ekcéma, továbbá specifikus eredetű viszketés, így bányahimlő, fényérzékenység és leégés.

A találmány szerint az allergiás állapotok tüneti kezelésére az (I) általános képletű vegyületek hatékony mennyiségével végzünk kezelést. Az endogén módon felszabadult hisztamin ellensúlyozására az (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét adjuk be. Az (I) általános képletű vegyületeknél szedatív hatások gyakorlatilag nem tapasztalhatók.

Az (I) általános képletű hatóanyagok a kezeléshez szükséges aktív mennyisége függ az alkalmazott vegyülettől, a beadás módjától, a kezelt emlős egyed állapotától, és végeredményben az orvos megítélésére van bízva. Emlősnél a célszerű orális dózis naponta 0,003–1,0 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,04–0,24 mg/kg. Ha például embert kezelünk az 1. számú vegyülettel, amely (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav, a hidrokloridja alakjában (lásd a 7. példát és az 1. táblázatot), akkor a jellemző dózis naponta 0,03–0,1 mg/kg testtömeg.

A kívánt napi dózist előnyösen 1–6 részletben adjuk be, megfelelő időközökben, ahogy szükséges, a nap folyamán. Ha az (I) általános képletű vegyületet három részletben adagoljuk, akkor mindegyik részlet előnyösen 0,014–0,08 mg/kg közötti. Például ember kezelésénél 1–20 mg, célszerűen 4 vagy 8 mg nagyságú részekben adjuk be a napi dózist.

Jóllehet az (I) általános képletű vegyületet önmagában is beadhatjuk, előnyösen gyógyászati készítmény alakjában adagoljuk az (I) általános képletű hatóanyagot. Ezért a találmány gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed, amely készítmények akár állatgyógyászati, akár humán gyógyászati célokra felhasználhatók. A gyógyászati készítmények valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy vagy több gyógyászati elfogadható vivőanyaggal és adott esetben további terápiás hatású alkotórészek mellett. Így a hatóanyag mellett szimpatomimetikus szer, például a pangáscsökkentő pszeudoefedrin, köhögéscsökkentő szer, például kodein, fájdalomcsillapító, gyulladásgátló, lázcsillapító vagy köptető szer is jelen lehet. Az egy vagy több vivőanyagnak gyógyászati elfogadhatónak kell lennie, olyan értelemben, hogy összeférhető legyen a gyógyászati készítmény többi alkotórészeivel, és ne legyen káros a kezelt egyedre.

A gyógyászati készítmények orális, rektális, nazális, parenterális, szemészeti vagy helyi kezelésre alkalmasak lehetnek (parenterális beadáson szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás beadást értünk).

A gyógyászati készítmények célszerűen egységnyi dózist tartalmaznak, és előállításuk a gyógyszerkészítésnél ismert bármelyik módszerrel történhet. Valamennyi módszerrel összekeverjük a hatóanyagot egy vivőanyaggal, amely egy vagy több segédanyagot is tartalmazhat. Általában úgy járunk el, hogy a

hatóanyagot egyenletesen elegyítjük egy cseppfolyós vivőanyaggal vagy egy finom eloszlású szilárd vivőanyaggal vagy mindkettővel, és kívánt esetben a keveréket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

- 5 Az orális beadásra alkalmas készítmények különböző egységek, például kapszulák, tabletták lehetnek, amelyek mindegyike egy előre meghatározott mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmaz hatóanyagként. Lehetnek továbbá porok vagy granulátumok; vizes folyadékkal vagy nemvizes folyadékkal készített szuszpenziók, így szirupok, elixírek, emulziók vagy „kanalas orvosságok”.

- 10 A tabletták sajtolással vagy öntéssel készülhetnek, adott esetben egy vagy több segédanyag felhasználásával. A tabletták sajtolásához alkalmas gépet alkalmazunk, és a szabadon folyó (például por vagy granulátum) alakban jelenlevő hatóanyagot adott esetben kötőanyaggal, szétesést elősegítő szerrel, kenőanyaggal, közömbös hígítószerrel, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel keverjük össze. Az öntött tablettákat a porított hatóanyag és alkalmas vivőanyag keverékéből állítjuk elő alkalmas gépen történő öntéssel.

- 15 Szirupot úgy készíthetünk, hogy tömény vizes cukoroldathoz, például szacharóz-oldathoz hozzáadjuk a hatóanyagot, adott esetben egy vagy több segédanyaggal együtt. E segédanyagok például a következők lehetnek: ízesítő szerek, a cukor kristályosodását késleltető szer, további alkotórészek oldhatóságát növelő szer, például többázisú alkohol, így glicerin vagy szorbit, és alkalmas tartósítószer.

- 20 A rektálisan beadható gyógyászati készítmény kúp lehet, amely szokásos vivőanyagot, így kakaóvaját vagy hidrogénezett zsírokat vagy hidrogénezett zsírsavakat tartalmaz.

- 25 A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények célszerűen steril vizes közegben tartalmazzák a hatóanyagot, amely közeg előnyösen izotóniás a kezelt egyed vérével.

- 30 Az orrpermet tisztított vizes oldatban tartalmazza a hatóanyagot, tartósítószerrel és izotóniás tulajdonságot biztosító anyaggal együtt. Ezeknél a készítményeknél olyan pH-értéket és izotóniás állapotot állítunk be, hogy összeférhető legyenek az ornyálkahártyákkal.

- 35 A szemészeti készítményeket hasonló módon állítjuk elő, mint az orrpermetet, azzal az eltéréssel, hogy a szemnek megfelelő pH-értéket és izotóniás jelleget állítunk be.

- 40 A helyi kezelésre szolgáló készítmények oldott vagy szuszpendált alakban tartalmazzák a hatóanyagot. Az oldáshoz vagy szuszpendáláshoz egy vagy több közeget alkalmazunk, például ásványolajat, petróleumot, többázisú alkoholokat vagy egyéb, helyileg alkalmazott gyógyászati készítményekhez szokásos alapanyagokat. További segédanyagok adagolása is kívánatos lehet.

- 45 A fenti alkotórészekon túlmenően a találmány szerinti gyógyászati készítmények egy vagy több további segédanyagot is tartalmazhatnak, így hígítószereket, puffer anyagokat, ízesítő szereket, kötőanyagokat, szétesést elősegítő szereket, felületaktív anyagokat, sűrítő szereket, kenőanyagokat, tartósítószerket (ideértve az antioxidánsokat is) stb.

- 50 A találmány értelmében alkalmazzuk először az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati célokra.

65

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

### 1. példa

E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav

a) 2-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on

A 2-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on-t a 4 282 365 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon állítottuk elő, irodalmi op.: 136–139 °C.

PMR spektrum (deutero-dimetilszulfoxid) delta-értékek: 8,13 (duplett, J = 2,6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,48–7,83 (multiplett, 5H, aromás protonok), 7,07 (duplett, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,31 (szingulett, 2H, CH<sub>2</sub>O).

Analízis a C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> képlet alapján:

számított: C 58,16 %, H 3,14 %, Br 27,64 %;

talált: C 58,20 %, H 3,18 %, Br 27,73 %

b) E/Z-3-(2-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin

39,4 g (0,08 mól) vízmentes 3-(dimetil-amino)-propil-trifenil-foszfénium-bromid-hidrobromidot 450 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendáltunk, és 0 °C-on, nitrogén atmoszférában 30 perc alatt hozzácepegtettünk 100 ml 1,6 M hexános n-butil-lítium-oldatot. További 10 perc elteltével 16,8 g (0,06 mól) 2-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on-t 150 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldva adtunk lassan hozzá a mélyvörös oldathoz, és a reakcióelegyet 18 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet jeges vízbe öntöttük, és dietiléterrel extraháltuk. Az éteres oldatot csökkentett nyomáson bepároltuk, és a maradékot vízben szuszpendáltuk, majd 6 n vizes sósav-oldattal megsavanyítottuk. A savas vizes fázist hexánok elegyével mostuk, és bepároltuk. A ragacsos maradékot etilacetát és metanol elegyből kristályosítottuk. 5,3 g tiszta Z-izomert kaptunk a hidrokloridja alakjában, op. 201–204 °C.

Az anyalúgot szilikagél oszlopon (Waters Associates Prep. 500) kromatografáltuk, eluálószerként etilacetát és metanol 8:2 arányú elegyét használva. Így további 2,55 g tiszta Z-izomert kaptunk a hidroklorid alakjában, valamint 2,79 g E-izomert kaptunk szintén a hidrokloridjaként, op. 230–233 °C. PMR spektrum (Z-izomer) (deutero-dimetilszulfoxid) delta-értékek: 7,25–7,44 (multiplett, 6H, aromás protonok), 6,81 (degenerált duplett, J = 9,1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,72 (triplett, J = 7,1 Hz, 1H, CH=), 5,22 (szingulett, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,18 (multiplett, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,70 (multiplett, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,66 (szingulett, NMe<sub>2</sub>).

PMR spektrum (E-izomer) (deutero-dimetilszulfoxid) delta-értékek: 7,23–7,50 (multiplett, 6H, aromás gyűrű protonjai), 6,70 (duplett, J = 8,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6,10 (triplett, J = 7,2 Hz, 1H, CH=), 5,15 (széles szingulett, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,07 (multiplett, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,65 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2,50 (multiplett, amelyet átlapolt a dimetilszulfoxid, 2H, CH<sub>2</sub>).

c) (Z)-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav – 1. számú vegyület

1,8 g tiszta (Z)-3-(2-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]-oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához –70

°C-on nitrogén atmoszférában hozzácepegtettünk 3,5 ml 1,6 M hexános n-butil-lítium-oldatot. A sárgás-narancs színű oldatot 10 percig kevertük –70 °C-on, majd széndioxid gázt buborékolattunk át a reakcióközegen, amíg halvány-sárga oldatot nem kaptunk. Hagytuk, hogy az oldat fokozatosan szobahőmérsékletre melegedjen fel, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A habos maradékot vízben oldottuk, és az elegyet 1 n sósav-oldattal semlegesítettük, utána pedig kloroformmal extraháltuk. A kloroformos oldatot bepárolva és a maradékot átkristályosítva 0,5 g tiszta Z-2-karbonsavat kaptunk, op. 121–123 °C. PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek: 7,87 (duplett, J ≤ 1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,81 (kettős duplett, J = 7,8 és 2,2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7,25–7,28 (multiplett, 4H, aromás gyűrű protonjai), 6,82 (degenerált duplett, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6,45 (széles szingulett, 1H, COOH), 5,50 (multiplett, 1H, CH=), 5,20 (széles szingulett, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2,92 (multiplett, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,66 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Analízis a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>×0,55 H<sub>2</sub>O képlet alapján: számított: C 72,07 %, H 6,68 %, N 4,20 %; talált: C 72,07 %, H 6,69 %, N 4,18 %.

d) (E)-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav – 2. számú vegyület

1,55 g (4,3 mmól) tiszta (E)-3-(2-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin-t 100 ml hideg (–70 °C hőmérsékletű) tetrahidrofuránban, nitrogén alatt 4,4 mmól n-butil-lítium hexános oldatával, majd széndioxid gázzal kezeltünk a Z-izomernél leírt módon (C. lépés). Az (E)-2-karbonsav elkülönítésére a nyers terméket fordított fázisú C<sub>18</sub> félpreparatív oszlopon kromatografáltuk, az eluciót 20 % metanol tartalmazó vízzel végezve, amelyben 0,1 % trietilamin is fel volt oldva. A szilárd termék átkristályosításával 0,012 g tiszta cím szerinti E-2-karbonsavat kaptunk, op. 200 °C felett (bomlik). (Az átkristályosítást vízből végeztük.)

PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek: 7,85 (duplett, J = 2,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,06–7,78 (multiplett, 5H, aromás gyűrű protonjai), 6,47 (duplett, J = 8,5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6,28 (triplett, J = 4,2 Hz, 1H, CH=), 5,85 (multiplett, 1H, ArCH), 4,70 (multiplett, 1H, ArCH), 2,43 (multiplett, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,28 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Analízis a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>×0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján: számított: C 72,27 %, H 6,67 %, N 4,21 %; talált: C 72,15 %, H 6,46 %, N 4,22 %.

### 2. példa

E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-3-karbonsav

a) 2-(3-Bróm-fenoxi-metil)-benzoesav-metilészter

60 g (0,35 mól) 3-bróm-fenol, 25 g (0,18 mól) káliumkarbonát és 250 ml N,N-dimetilformamid elegyéhez 65 g (0,28 mól) metil-(alfa-bróm-2-toluát)-ot adtunk. A reakcióelegyet 18 órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd 3 órán át vízfürdőn melegítettük. Az elegyet jeges vízbe öntöttük, a szilárd anyagot szűrtük, vízzel mostuk. Ilyen módon a cím szerinti nyers terméket kaptuk. Diklórmetán és hexán elegyből átkristályosítva analitikai mintához jutottunk, op. 84–85 °C.

PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek:

8,0 (multiplett, 1H, H<sub>6</sub>), 6,93–7,69 (multiplett, 7H, aromás gyűrű protonjai), 5,47 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3,89 szingulett, 3H, COOCH<sub>3</sub>).

Analízis a C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C 56,09 %, H 4,08 %, Br 24,88 %;  
talált: C 56,20 %, H 4,12 %, Br 24,77 %.

b) 2-(3-Bróm-fenoxi)-metil-benzoészav

34 g 2-(3-Bróm-fenoxi)-metil-benzoészav-metilészavtert 3 órán át forraltunk 100 ml 10 %-os nátrium-hidroxid és 200 ml metanol elegyében visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltuk, a maradékhoz vizet adtunk, és tömény sósavval megsavanyítottuk. A savas oldatot etilacetáttal extraháltuk, majd a szerves fázis bepárlásával 35 g 2-(3-bróm-fenoxi)-metil-benzoészavat kaptunk, op. 158–159 °C.

PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek:

8,10 (multiplett, 1H, H<sub>6</sub>), 6,84–7,74 (multiplett, 7H, aromás gyűrű protonjai), 6,16 (széles szingulett, 1H, COOH), 5,49 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

Analízis a C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C 54,74 %, H 3,61 %, Br 26,02 %;  
talált: C 54,65 %, H 3,61 %, Br 26,08 %.

c) 3-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on

35 g (0,11 mól) 2-(3-bróm-fenoxi)-metil-benzoát 100 ml trifluor-ecetsavanhidriddel készült, 20 csepp bórtrifluorid-éter komplexet tartalmazó szuszpenzióját 4 órán át forraltunk visszafolyató hűtő alatt. Az éteres oldatot csökkentett nyomáson betöményítettük, és a maradékot szilikagél oszlopon (Waters Associates, Prep 500) kromatografáltuk, eluálószerként hexán és diklórmetán 70:30 arányú elegyét használva. Ilyen módon 14 g tiszta cím szerinti vegyületet kaptunk, op. 110–112 °C.

PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek:

8,10 (duplett, J = 9,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,90 (kettős duplett, J = 1,4 és 7,6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7,57 (kettős tripllett, J = 1,4 és 7,4 és 7,4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7,48 (kettős tripllett, J = 1,4 és 7,6 és 7,6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,36 (kettős duplett, J = 1,3 és 7,3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,27 (duplett, J = 1,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7,24 (kettős duplett, J = 1,8 és 9,1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,18 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

Analízis a C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> képlet alapján:

számított: C 58,16 %, H 3,14 %, Br 27,64 %;  
talált: C 58,13 %, H 3,19 %, Br 27,72 %.

d) E/Z-3-(3-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin

24,5 g (48,0 mmól) vízmentes 3-(dimetil-amino)-propil-trifenil-foszfónium-bromid-hidrobromidot, 96 mmól hexános n-butil-lítiumot és 10 g (34,6 mmól) 3-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on-t 580 ml vízmentes tetrahidrofuranban reagáltattunk az I. példa b) lépése szerinti eljárással. 6,0 g terméket kaptunk, amely a bróm-amin (E) és (Z) izomerjeinek 1:3 arányú keveréke volt. A keverék 3,0 g mennyiségét etilacetáttal átkristályosítva 1,45 g Z-izomert kaptunk, amely legalább 93 %-os sztereoizomer-tisztaságú, az <sup>1</sup>HMMR spektrum alapján. A termék fehér, szilárd anyag volt. PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek: 7,23–7,31 (multiplett, 4H, aromás gyűrű protonjai), 6,92–7,05 (multiplett, 3H, aromás gyűrű protonjai),

5,91 (tripllett, 1H, CH=, 7 % E-izomer), 5,60 (tripllett, 1H, CH=, 93 % Z-izomer), 5,15 (igen széles szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3,12 (multiplett, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,99 (multiplett, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,78 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>, 93 % Z-izomer), 2,71 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>, 3 % E-izomer).

Analízis a C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>x</sub>1,0 HCl képlet alapján:

számított: C 57,81 %, H 5,36 %, N 3,55 %;  
talált: C 57,62 %, H 5,33 %, N 3,54 %.

e) E/Z-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-3-karbonsav – 3. és 4. számú vegyület

3,0 g (8,5 mmól) 3-(3-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin 1:3 arányú E/Z izomerelegyet 150 ml vízmentes tetrahidrofuranban –70 °C-on 9,4 mmól hexános n-butil-lítium-oldattal reagáltattunk, majd széndioxid gázzal kezeltük az 1. példa c) pontjában ismertetett eljárással. Így a megfelelő karbonsavakat kaptuk az E és Z sztereoizomerek 1:3 arányú elegye alakjában. Az elegyet fordított fázisú PRP-1 félpreparatív oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként víz és acetonitril 87:13 arányú elegyét használva. Ilyen módon 0,08 g E-izomert (liofilizált por) és 0,50 g Z-izomert (liofilizált por) kaptunk.

PMR spektrum (E-izomer) (deuterokloroform/trifluor-ecetsavanhidrid) delta-értékek: 7,85 (kettős duplett, J = 8,0 és 1,7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,50 (duplett, J = 1,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7,32–7,43 (multiplett, 4H, aromás gyűrű protonjai), 7,16 (multiplett, 1H, H<sub>1</sub>), 5,99 (tripllett, 1H, CH=), 5,50 (széles szingulett, 1H, ArCHO), 4,85 (széles szingulett, 1H, ArCHO), 3,25 (kvartett, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,86 (szingulett, 3H, NMe), 2,85 (szingulett, 3H, NMe), 2,70 (kvartett, 2H, NCH<sub>2</sub>).

PMR spektrum (Z-izomer) (deuterokloroform/trifluor-ecetsavanhidrid) delta-értékek: 7,26 (multiplett, 2H, H<sub>2</sub> és H<sub>4</sub>), 7,24–7,36 (multiplett, 4H, aromás protonok), 7,16 (multiplett, 1H, H<sub>1</sub>), 5,71 (tripllett, 1H, CH=), 5,20 (igen széles szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3,32 (kvartett, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,91 (szingulett, 3H, NMe), 2,90 (szingulett, 3H, NMe), 2,89 (multiplett, 2H, NCH<sub>2</sub>).

Analízis a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>x0,5 HClx0,2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C 69,58 %, H 6,39 %, N 4,06 %;  
talált

(E-izomer): C 69,64 %, H 6,25 %, N 4,03 %.  
A C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>x0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C 73,26 %, H 6,61 %, N 4,27 %;  
talált

(Z-izomer): C 73,20 %, H 6,60 %, N 4,20 %.

3. példa

E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-8-karbonsav

a) 8-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on

8 g (85 mmól) fenolt és 11,7 g (85 mmól) kálium-karbonátot 150 ml N,N-dimetilformamidban 20 g (65 mmól) metil-(4-bróm-alfa-bróm-toluát)-tal reagáltattunk a 2. példa a) lépésében ismertetett eljárással, utána pedig lúgos hidrolízist végeztünk a 2. példa b) lépése szerinti módon. 13 g nyers 4-bróm-2-fenoxi-benzoészavat kaptunk, amelyet további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

A kapott 13 g (42 mmól) nyers 4-bróm-(2-fenoximetil)-benzoesavat 1 ml bórtlfluorid/éter komplexet tartalmazó 50 ml trifluor-ecetsav-anhidridben ciklizáltuk a 2. példa c) lépése szerinti eljárással. A szilárd anyagot szűrtük, és vízzel mostuk. Ilyen módon 11,9 g cím szerinti triciklusos ketont kaptunk, op. 125–126 °C.

PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek: 8,17–8,30 (multiplett, 1H, H<sub>1</sub>), 6,99–7,86 (multiplett, 6H, aromás gyűrű protonjai), 5,14 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

Analízis a C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> képlet alapján:

számított: C 58,16 %, H 3,14 %, Br 27,64 %;  
talált: C 58,15 %, H 3,17 %, Br 27,73 %.

b) E/Z-3-(8-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin

24,5 g (48 mmól) vízmentes 3-(dimetil-amino)-propil-trifenil-foszfénium-bromid-hidrobromidot, 96 mmól hexános n-butil-lítiumot és 10 g (34,6 mmól) 8-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on-t 580 ml vízmentes tetrahidrofuranban reagáltattunk az 1. példa b) lépése szerinti eljárással. Így 1:3,5 arányban kaptuk a bróm-aminok E- és Z-izomerjét. Az izomerelegyet dietiléterből átkristályosítva 0,17 g Z-izomert és 1,8 g izomerelegyet kaptunk, amelyben az E/Z izomerarány 1:4 volt, C18 oszlopon végzett nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat alapján. Az izomerelegyet további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

PMR spektrum (Z-izomer) (deuterokloroform) delta-értékek:

7,38–7,44 (multiplett, 2H, H<sub>7</sub> és H<sub>9</sub>), 7,13–7,18 (multiplett, 3H, aromás gyűrű protonjai), 6,84–6,93 (multiplett, 2H, H<sub>2</sub> és H<sub>4</sub>), 5,70 (triplett, 1H, CH=), 5,15 (széles szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 2,55 (kvartett, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,43 (triplett, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,22 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Analízis a C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO képlet alapján:

számított: C 63,70 %, H 5,63 %, N 3,91 %;  
talált: C 63,85 %, H 5,65 %, N 3,92 %  
(Z-izomer).

c) E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-8-karbonsav – 5. és 6. számú vegyület

3-(8-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin 1:4 arányú E/Z izomerelegyének 1,8 g (5,0 mmól) mennyiségét 100 ml vízmentes tetrahidrofuranba –70 °C-on 5,5 mmól hexános n-butil-lítiummal reagáltattunk, majd széndioxid gázzal kezeltük az 1. példa c) pontja szerint. A megfelelő karbonsav E/Z sztereoizomerjeinek 1:5 arányú keverékét kaptuk, amelyet fordított fázisú PRP-1 félpreparatív oszlopon kromatografáltunk, eluálószerként víz és acetonitril 85:15 arányú elegyét használva. Ilyen módon 0,05 g E-izomert és 0,28 g Z-izomert kaptunk, mindkét esetben liofilizált por alakjában.

PMR spektrum (E-izomer) (deuterokloroform) delta-értékek:

7,94 (széles szingulett, 1H, H<sub>9</sub>), 7,70 (széles szingulett, 1H, COOH), 7,20–7,30 (multiplett, 4H, aromás gyűrű protonjai), 7,14 (multiplett, 1H, H<sub>3</sub>), 6,87 (multiplett, 1H, H<sub>2</sub>), 6,76 (multiplett, 1H, H<sub>4</sub>), 5,88 (triplett, 1H, CH=), 5,54 (széles szingulett, 1H, Ar-CHO), 4,85 (széles szingulett, 1H, ArCHO), 3,00

(multiplett, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78 (multiplett, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,60 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>).

PMR spektrum (Z-izomer) (deuterokloroform) delta-értékek:

5 7,55 (dublett, J = 7,0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,30 (széles szingulett, 1H, COOH), 7,00–7,25 (multiplett, 4H, aromás gyűrű protonjai), 6,84 (multiplett, 2H, H<sub>2</sub> és H<sub>4</sub>), 5,95 (triplett, 1H, CH=), 5,70 (széles szingulett, 1H, ArCHO), 4,80 (széles szingulett, 1H, ArCHO), 3,35 (széles szingulett, 1H, CHC=), 2,50–3,00 (multiplett, 3H, CHC= és NCH<sub>2</sub>), 2,46 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Analízis a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>xHClx0,4 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C 65,44 %, H 6,26 %, N 3,82 %;

talált: (E-izomer) C 65,55 %, H 6,51 %, N 3,91 %

A C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>x2,2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C 66,17 %, H 7,05 %, N 3,86 %;

talált: (Z-izomer) C 66,25 %, H 6,93 %, N 3,83 %.

#### 4. példa

E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav

25 a) 9-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on

A 4 282 365 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon állítottunk elő 9-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on-t, op. 104–106 °C (irodalmi op. 107,5–108,5 °C).

30 PMR spektrum (deuterokloroform) delta-értékek:

8,02–8,27 (multiplett, 2H, H<sub>1</sub> és H<sub>10</sub>), 6,98–7,73 (multiplett, 5H, aromás gyűrű protonjai) 5,14 (szingulett, 2H, CH<sub>2</sub>O).

Analízis a C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> képlet alapján:

35 számított: C 58,16 %, H 3,14 %, Br 27,64 %;  
talált: C 58,24 %, H 3,18 %, Br 27,51 %.

b) E/Z-3-(9-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ilidén)-N,N-dimetil-propil-amin

40 31 g (60,9 mmól) vízmentes 3-(dimetil-amino)-propil-trifenil-foszfénium-bromid-hidrobromidot, 122 mmól hexános n-butil-lítiumot és 12,7 g (43,8 mmól) 9-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-on-t 750 ml vízmentes tetrahidrofuranban reagáltattunk az 1. példa b) lépése szerinti eljárással.

45 A bróm-aminok 1:6 arányú E/Z izomerelegyét kaptuk, amelyet etilacetát és metanol elegyből kristályosítottuk át. Ilyen módon 1,2 g tiszta Z-izomert kaptunk a hidrokloridja alakjában, op. 91–100 °C, és 2,16 g 1:4 arányú E/Z izomerelegyet, amelyet további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

PMR spektrum (Z-izomer) (deuterokloroform) delta-értékek:

55 6,94–7,46 (multiplett, 7H, aromás gyűrű protonjai), 5,64 (triplett, J = 8,0 Hz, 1H, CH=), 5,15 (széles szingulett, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,07 (multiplett, 4H, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,75 (szingulett, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Analízis a C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNOxHCl képlet alapján:

60 számított: C 57,80 %, H 5,36 %, N 3,54 %;

talált: (Z-izomer) C 57,56 %, H 5,41 %, N 3,45 %.

c) (E)-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav – 7. számú vegyület

3-(9-Bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ildén)-N,N-dimetil-propil-amin 1:4 arányú E/Z izomer-elegyének 2,0 g (5,6 mmól) mennyiségét 100 ml vízmentes tetrahydrofuranban  $-70^{\circ}\text{C}$ -on 6,2 mmól hexános n-butil-lítiummal reagáltattuk, majd széndioxid gázzal kezeltük az 1. példa c) pontja szerint. A megfelelő karbonsav E és Z sztereoizomerjeinek 1:4 arányú elegyét kaptuk, amelyet fordított fázisú PRP-1 félpreparatív oszlopon kromatografáltunk, eluálószerként víz és acetonitril 85:15 arányú elegyét használva. Ilyen módon 0,06 g cím szerinti E-izomert kaptunk, amelynek sztereoizomer-tisztasága legalább 95 %-os,  $\text{C}_{18}$  oszlopon végzett nagynyomású folyadék-kromatográfias vizsgálat alapján. A termék halványsárga, üvegszerű anyag volt.

PMR spektrum (deutero-dimetilszulfoxid) delta-értékek:

7,83 (dublett,  $J \leq 1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7,79 (kettős dublett,  $J = 7,2$  és  $1,5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 6,69–7,39 (multiplett, 5H, aromás gyűrű protonjai), 5,85 (triplett,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5,22 (szingulett, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,81 (multiplett, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,61 (szingulett, 6H,  $\text{NMe}_2$ ).

Analízis a  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \times 2,8\text{ H}_2\text{O}$  képlet alapján:

számított: C 64,26 %, H 7,17 %, N 3,75 %;  
talált: C 64,23 %, H 6,84 %, N 3,76 %.

d) (Z)-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav – 8. számú vegyület 0,78 g (2,2 mmól) tiszta (Z)-3-(9-bróm-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-ildén)-N,N-dimetil-propil-amin 50 ml hideg ( $-70^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletű) vízmentes tetrahydrofuranban 2,4 mmól hexános n-butil-lítiummal, majd széndioxid gázzal kezeltünk a az 1. példa c) lépése szerinti eljárással. A terméket vízből átkristályosítva 0,15 g tiszta cím szerinti Z-izomert kaptunk, op.  $205^{\circ}\text{C}$  felett (bomlik), ahol  $210^{\circ}\text{C}$ -on olvadás volt megfigyelhető.

PMR spektrum (deutero-kloroform-deutériumoxid) delta-értékek:

7,84 (dublett,  $J = 1,8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7,81 (kettős dublett,  $J = 6,4$  és  $1,8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 6,94–7,35 (multiplett, 5H, aromás gyűrű protonjai), 5,78 (triplett,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5,25 (szingulett, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,20 (multiplett, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,80 (szingulett, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2,50–2,90 (multiplett, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Analízis a  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \times 0,33\text{ H}_2\text{O}$  képlet alapján:

számított: C 73,06 %, H 6,62 %, N 4,26 %;  
talált: C 72,92 %, H 6,59 %, N 4,13 %.

##### 5. példa

E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-(E)-akrilsav

a) (E)-6,11-Dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-akrilsav-etilészter

0,4 g (1,73 mmól) palládiumacetát, 0,9 g (3,46 mmól) trifenil-foszfín, 10 g (34,6 mmól) 2-bróm-6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin, 13 g (130 mmól) etil-akrilát és 7,7 g (57 mmól) tri-n-butil-amin elegyét 6 órán át hevítettük  $130\text{--}140^{\circ}\text{C}$ -on nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet megoszlásnak vetettük alá 100 ml dietiléter és 50 ml 0,1 n sósav-oldat között. Az étert csökkentett nyomáson lepároltuk, és a visszamaradó sárga szilárd anyagot szilikagél oszlopon (Waters Associates – Prep. 500) kromatogra-

fáltuk, eluálószerként hexán és etilacetát 8:2 arányú elegyét használva. 6,12 g cím szerinti (E)-akrilátot kaptunk. Az etilacetát és hexán elegyből történő átkristályosítással nyert analitikai minta  $113\text{--}114^{\circ}\text{C}$ -on olvadt.

PMR spektrum (deutero-kloroform) delta-értékek:

8,39 (dublett,  $J = 2,4\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_1$ ), 7,88 (kettős dublett,  $J = 1,5$  és  $7,5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7,70 (dublett,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{ArCH}=\text{}$ ), 7,66 (kettős dublett,  $J = 2,2$  és  $8,6\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,46–7,60 (multiplett, 2H,  $\text{H}_8$  és  $\text{H}_9$ ), 7,38 (kettős dublett,  $J = 1,0$  és  $7,3\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,07 (dublett,  $J = 8,6\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6,42 (dublett,  $J = 16,0\text{ Hz}$ , 1H,  $=\text{CHCO}_2$ ), 5,23 (szingulett, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 4,26 (kvartett, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,34 (triplett, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Analízis a  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$  képlet alapján:

számított: C 74,01 %, H 5,23 %;

talált: C 73,90 %, H 5,28 %

20 b) E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2(E)-akrilsav – 9. és 10. számú vegyület

0,8 g (1,57 mmól) vízmentes 3-(dimetil-amino)-propil-trifenil-foszfónium-bromid-hidrobromidot 20 ml vízmentes tetrahydrofuranban szuszpendáltunk, és a szuszpenzióhoz  $0^{\circ}\text{C}$ -on nitrogén atmoszférában 10 perc alatt hozzásepegtettünk 1,8 ml 1,6 M hexános n-butil-lítium-oldatot. További 10 perc elteltével 5 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldott 0,34 g (1,1 mól) (E)-6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-akrilsav-etilésztert adtunk lassan a mélyvörös oldathoz, és a reakcióelegyet 18 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet az 1. példa d) lépésében megadott módon dolgoztuk fel. A nyers terméket 20 ml 1 n nátriumhidroxidban és 20 ml abszolút etanolban oldottuk, majd 18 órán át kevertük szobahőmérsékleten. 20 ml 1 n sósav-oldattal semlegesítettük, az oldatot szárazra pároltuk, és a maradékot PRP-1 oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként víz és acetonitril 78:22 arányú elegyét használva. Ilyen módon 0,015 g cím szerint Z-izomert kaptunk liofilizált szilárd anyagként, és 0,009 g cím szerinti E-izomert liofilizált por alakjában.

PMR spektrum (Z-izomer) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) delta-értékek:

7,29–7,38 (multiplett, 7H, aromás gyűrű protonjai és  $\text{ArCH}=\text{}$ ), 6,82 (dublett,  $J = 8,5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6,37 (dublett,  $J = 16,0\text{ Hz}$ , 1H,  $=\text{CHCO}_2$ ), 5,70 (triplett, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5,20 (igen széles szingulett, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 2,87 (multiplett, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,77 (multiplett, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,50 (szingulett, 6H,  $\text{NMe}_2$ ).

PMR spektrum (E-izomer) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) delta-értékek:

7,28–7,49 (multiplett, 7H, aromás gyűrű protonjai és  $\text{ArCH}=\text{}$ ), 6,72 (dublett,  $J = 8,5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6,35 (dublett,  $J = 16,0\text{ Hz}$ , 1H,  $=\text{CHCOO}$ ), 6,10 (triplett, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5,58 (nagyon széles szingulett, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 2,78 (multiplett, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,50 (multiplett, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,40 (szingulett, 6H,  $\text{NMe}_2$ ).

##### 6. példa

60 E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-ecetsav-hidroklorid

a) 6,11-Dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-ecetsav-metilészter

65 A 6,11-Dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-ecetsav-metilésztert a J. Med. Chem.19(7), 941 (1976)

közleményben leírt eljárással állítjuk elő: op. 78–79 °C (egyeznek az irodalmi adattal).

PMR spektrum (dimetil-szulfoxid-d<sub>6</sub>) delta-értékek:

7,89 (duplett, J = 2,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,43–7,76 (multiplett, 5H, aromás H), 7,07 (duplett, J = 8,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,29 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3,74 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,63 (szingulett, 3H, -CH<sub>3</sub>).

Analízis a C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C 72,63 %, H 5,00 %;

talált: C 72,33 %, H 5,03 %.

b) E/Z-11-[3-(Dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-ecetsav-hidroklorid

Vízmentes 3-(dimetil-amino)-propil-trifenil-foszfónium-bromid-hidrobromidot 4,0 g (7,9 mmól) mennyiségben 21 mmól n-butillítium hexános oldatával és 1,8 g (6,1 mmól) 6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-ecetsav-metilészterrel reagáltatunk 100 ml vízmentes tetrahidrofuranban, az 1. példa d) szakaszában leírt eljárással. A kapott reakcióterméket 10 ml 10 %-os nátrium-hidroxid-oldat és 90 ml metanol elegyében hidrolizáljuk, és így a cím szerinti E/Z-izomerelegyet kapjuk.

A kapott izomerelegyet fordított fázisú PRP-1 fél-preparatív oszlopon kromatografáljuk víz és acetonitril 84:16 térf. - arányú elegyével, és így 0,05 g tiszta Z-izomert kapunk, világosbarna üvegszerű termék alakjában.

PMR spektrum (CD<sub>3</sub>OD) delta-értékek:

7,27–7,33 (multiplett, 4H, aromás H), 7,16 (duplett, J = 2,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,07 (kettős duplett, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6,77 (duplett, J = 7,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,64 (triplett, 1H, CH=), 5,16 (széles szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 4,43 (szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,30 (multiplett, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 2,86 (szingulett, 6H, -NMe<sub>2</sub>), 2,70–2,80 (multiplett, 2H, CH<sub>2</sub>C=).

További terméként 0,006 g tiszta E-izomert kapunk világosbarna üvegszerű termék alakjában.

PMR spektrum (CD<sub>3</sub>OD) delta-értékek:

7,28–7,45 (multiplett, 4H, aromás H), 7,24 (duplett, J = 2,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,07 (kettős duplett, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6,69 (duplett, J = 8,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6,02 (triplett, 1H, CH=), 5,20–5,50 (széles szingulett, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3,43 (multiplett, 2H, ArCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,30 (multiplett, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 2,79 (szingulett, 6H, -NMe<sub>2</sub>), 2,65 (multiplett, 2H, CH<sub>2</sub>C=).

Analízis a C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>xHCl képlet alapján:

számított: C 67,46 %, H 6,47 %, N 3,75 %.

talált

(Z-izomer): C 67,24 %, H 6,75 %, N 3,69 %.

a C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>x3/2 HClx3/2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C 60,18 %, H 6,61 %, N 3,34 %;

talált

(E-izomer): C 60,26 %, H 6,22 %, N 3,02 %.

#### 6. példa

##### Antihisztamin aktivitás

##### A. In vitro antihisztamin aktivitás

250–400 g közötti testtömegű, hím, Hartley tengerimalacok érintetlen ileumából elkülönítettük a hosszirányú izmot, és szervfürdőbe helyeztük 300 mg feszítés mellett. Hagytuk, hogy 1 óra alatt egyen-

súly jöjjön létre, majd meghatároztuk a hisztaminnal szembeni kumulatív koncentráció – reakálás görbékét [Van Rossum, J.M., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143, 299–330 (1963)]. Mosás után a szöveteket 1 óráig inkubáltuk a vizsgált vegyülettel, majd ismét meghatároztuk a hisztaminnal szembeni koncentráció – reakálás görbét. A primer izom koncentráció – reakálás görbétől jobbra történő, az antagonisták hatására bekövetkező eltolódásokat felhasználva Schild-függvények felállítására [Arunlakshana, O. és Schild, H.O., Br. J. Pharmacol., 14, 48–58 (1959)]. A log (dr-1) regressziója log [B]-vel, ahol dr az azonos mértékű reakálás az antagonisták jelenlétében és távollétében, [B] az antagonisták mólkoncentrációja, lehetővé tette pA<sub>2</sub> meghatározását. pA<sub>2</sub> az antagonisták koncentrációjának negatív logaritmusával, amely kétszeres értékre tolja el az eredeti hisztamin koncentráció – reakálás görbét jobbra.

#### I. táblázat

Antihisztamin aktivitás in vitro vizsgálatnál a (IIA') képletű vegyületek származékainak felhasználásával

Vegyület száma	Vegyület	pA <sub>2</sub>
-	Doxepin <sup>a</sup>	9,7
1	Z-2-COOH	8,3
2	E-2-COOH	8,3
6	Z-8-COOH	6,7
7	E-9-COOH	9,2
8	Z-9-COOH	7,8

<sup>a</sup>A vizsgált Doxepin minta Z/E aránya 4:1 volt.

##### B. In vivo antihisztamin aktivitás

300–350 g testtömegű, hím, Hartley tengerimalacokat 20 óráig koplaltattunk, majd perorálisan vagy intraperitoneálisan beadtuk az állatoknak a vizsgált vegyületet. A vegyület beadása után 1 órával az állatok külön-külön egy-egy átlátszó műanyagkamrába helyeztük. A kamrákat telítettük és folyamatosan el-láttuk 0,25 % hisztaminnal egy aeroszolporlasztóból. Megfigyeltük a tengerimalacokon a hisztaminnal szembeni allergiás reakció esetleges tüneteit (ilyenek például a következők: köhögés, tüszentés, erős hasi mozgások, cianózis vagy a felállás képességének elvesztése). A vizsgálat körülményei között a kontroll csoportba tartozó állatok átlagosan 33 másodpercen belül összeestek. A hisztaminnal szembeni védelemre vonatkozó ED<sub>50</sub> értékeket probitos analízissel számítottuk ki. Ennél a vizsgálatnál az ED<sub>50</sub> értékek mutatják, hogy az illető dózisonál az állatok 50 %-a teljesen védve van a hisztamin behatásával szemben a vizsgálat időpontjában (1 órával a beadás után). Tökéletes védelemnek azt tekintettük, amikor 6 percig nem jelentkeztek a hisztamin behatásával kapcsolatos tünetek az aeroszol kamrában (ez az idő mintegy tízszerese a kontroll csoportba tartozó állatok összeeséséhez szükséges időnek).

**II. táblázat**  
Az antihisztamin hatás in vivo vizsgálatának eredményei

Vegyület <sup>a</sup>	ED <sub>50</sub> <sup>b</sup> (mg/kg, p.o.) 4 órával a beadás után
Doxepin (E:Z=4:1)	>>9
Z-2-COOH (1. számú vegyület)	0,15

<sup>a</sup> A vegyületek tisztasága 96 % feletti volt.

<sup>b</sup> Az állatok száma legalább 40 volt.

A fenti vizsgálati eredményeken túlmenően azt tapasztaltuk, hogy az 1. számú vegyület igen hosszú ideig tartó antihisztamin hatást biztosíthat.

**Anafilaktoid aktivitás**

180–300 g testtömegű, nem koplaltatott Wister patkányoknak i.p. vagy p.o. adtuk be a vizsgált vegyületet 2 órával a 48/80 számú vegyülettel történő kezelés előtt. 1 órával ez utóbbi kezelést megelőzően 5 mg/kg propranololt adtunk be az állatoknak i.p. Az anafilaxist kiváltó szert, a 48/80 számú vegyületet – amely a farmakológiájában jól ismert – intravénásan adtuk be 2 mg/kg dózisban, majd megfigyeltük a légzésnehézség tüneteit.

Az adatokat probitos meghatározásokkal analizáltuk, és az állatok reagálását oly módon alakítottuk számszerű értékekké, hogy megállapítottuk a vizsgált vegyületnek azt a dózist, amely az állatok 50 %-át megvédte az elpusztulástól egy adott időpontban.

A fenti kísérleti metodika nem ad pozitív eredményeket a szelektív antihisztaminokra. A patkányok nem is reagálnak a hisztamin i.v. beadására anafilaxis tünetekkel. Azokat az anyagokat, amelyek a 48/80 számú vegyület hatásait blokkolják, általában az anafilaxiás közvetítők inhibitorainak vagy az anafilaxiás közvetítők felszabadulását gátlóknak tekintik.

**III. táblázat**  
A 48/80 számú vegyülettel kiváltott anafilaktoid reakció gátlása

Vegyület	ED <sub>50</sub> <sup>a,b</sup>
Tripolidin	>30
Doxepin	0,15
Z-2-COOH (1. számú vegyület)	1,1

<sup>a</sup> A vizsgált vegyület p.o. dózisa, amely 50 %-os védelmet biztosít a 48/80 számú vegyülettel kiváltott elhullással szemben.

<sup>b</sup> Legalább 50 állatot használtunk minden egyes vizsgálathoz.

Az 1. számú vegyület (1. példa) LD<sub>50</sub> értéke patkányon i.p. 210 mg/kg, p.o. 500 mg/kg-nál nagyobb volt.

**7. példa**

**Gyógyászati készítmények**

A példában ismertetett gyógyászati készítményekben a hatóanyag (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propili-

dén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav, azaz az 1. számú vegyület.

**A) Injekciós oldat**

Komponens: Mennyiség ampullénként:  
5 hatóanyag 1,0 mg  
víz (injekciókészítésre alkalmas) 1,0 ml térfogatig

A finomra őrölt hatóanyagot az injekciókészítésre alkalmas vízben oldjuk, az oldatot szűrjük és autoklávban történő kezeléssel sterilizáljuk.

**10 B) Kúp**

Komponens: Mennyiség kúponként:  
hatóanyag 1,0 mg  
kakaóvaj vagy Wecobee<sup>(R)</sup> 2,0 g mennyiségig  
(Wecobee<sup>(R)</sup> megjelölés védjegyzett, és hidrogénezett zsírsavra vonatkozik.)

15 A finomra őrölt hatóanyagot összekeverjük a megolvasztott kúpalapanyaggal (amely vagy kakaóvaj vagy Wecobee<sup>(R)</sup>), öntőformákba töltjük, és hagyjuk, hogy lehűljön.

**20 C) Szirup**

Komponens: Mennyiség milliliterenként:  
hatóanyag 1,0 mg  
etanol 0,3 mg  
szacharóz 2,0 mg  
25 metilparaben 0,5 mg  
nátriumbenzoát 0,5 mg  
csesznye aroma a szükséges mennyiségben  
színezőanyag a szükséges mennyiségben  
víz 5,0 ml térfogatig

30 A teljes vízmennyiség 70 %-ához hozzáadjuk az etanolt, a szacharózt, a nátriumbenzoátot, a metilparabent és az ízesítő szert. A fennmaradó vízmennyiségben oldjuk a hatóanyagot és a színezőanyagot, majd a két oldatot összekeverjük és szűrjük.

**35 D) Tabletta**

Komponens: Mennyiség tablettánként:  
hatóanyag 1,0 mg  
laktóz 110,0 mg  
búzakeményítő, előgélesített 2,5 mg  
40 burgonyakeményítő 12,0 mg  
magnéziumsztearát 0,5 mg

A hatóanyagot alaposan megőröljük és jól összekeverjük a segédanyagokkal: laktózzal, búzakeményítővel, burgonyakeményítővel és magnéziumsztearáttal.

45 A keveréket ezután 126 mg-os tablettává préseljük.

**E) Kapszula**

Komponens: Mennyiség kapszulánként:  
hatóanyag 1,0 mg  
laktóz 440,0 mg  
50 magnéziumsztearát 5,0 mg

A finomra őrölt hatóanyagot összekeverjük az elporított laktózzal és magnéziumsztearáttal, majd a keveréket zselatin kapszulákba töltjük.

**F) Tabletta**

55 Komponens: Mennyiség tablettánként:  
hatóanyag 1,0 mg  
pszeudoefedrin-hidroklorid 60,0 mg  
laktóz 62,5 mg  
burgonyakeményítő 14,0 mg  
60 magnéziumsztearát 1,0 mg  
zselatin 2,8 mg

A fenti D) pontban leírt módon készítünk tablettát a felsorolt komponensekből

65

## G) Szirup

Komponens:	Mennyiség 5 milliliterenként:
hatóanyag	1,0 mg
pszeudoefedrin-hidroklorid	30,0 mg
kodein-foszfát	10,0 mg
gvajfenezin	100 mg
metilparaben	0,5 mg
nátriumbenzoát	0,5 mg
ízesítő anyag	a szükséges mennyiségben
glicerin	500 mg
szacharóz	2000 mg
víz, tisztított	5 ml-ig

Hasonló módon járunk jel, mint a fenti C) pontban, és egy olyan szirupot kapunk, amely az (I) általános képletű vegyület mellett további hatóanyagokat is tartalmaz.

## H) Orr spray

Komponens:	Mennyiség 100,0 ml-ben:
hatóanyag	1 g
nátriumklorid	0,8 g
tartósítószer	0,5 g
tisztított víz	100,0 ml térfogatig

A tartósítószer feloldjuk meleg tisztított vízben, lehűtjük az oldatot 25–30 °C-ra, majd hozzáadjuk a nátriumkloridot és az (I) általános képletű hatóanyagot. A pH-t, 5,5–6,5 közötti értékre állítjuk be, és tisztított víz hozzáadásával 100,0 ml végső térfogatot állítunk be.

## I) Szemészeti oldat

Komponens:	Mennyiség 100,0 ml-ben:
hatóanyag	0,1 g
nátriumklorid	0,8 g
tartósítószer	0,5 g

víz (injekciókészítésre alkalmas)

100,0 ml térfogatig

A szemészeti oldatot hasonló módon állítjuk elő, mint az orr spray-t.

## J) Helyi kezelésre alkalmas kenőcs

Komponens:	Mennyiség 100,0 g-ban:
hatóanyag	0,1 g
emulgeáló viasz	15,0 g
ásványolaj	5,0 g
fehér vazelin	5,0 g
tartósítószer	0,25 g
tisztított víz	100,0 g mennyiségig

A tartósítószer mintegy 50 g mennyiségű, meleg, tisztított vízben oldjuk, lehűtjük 25–30 °C-ra, és hozzáadjuk az (I) általános képletű vegyületet. Egy másik edényben alaposan összekeverjük az emulgeáló viaszt, az ásványolajat és a fehér vazelin, és 70–82 °C-ra melegítjük. Az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó vizes oldatot hozzáadjuk a fenti meleg elegyhez erőteljes keverés közben, és 25 °C-ra hűtjük. További tisztított vízmennyiséget adunk hozzá keverés közben, amíg a kenőcs össztelege 100,0 g nem lesz.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – ahol

R<sup>1</sup> jelentése -CH<sub>2</sub>-O- vagy -O-CH<sub>2</sub>- képletű csoport; 60

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése, egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése egyszerű vegyértékkötés, vagy 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport;

5 n értéke 1, 2 vagy 3 – előállítására, azzal jellemezve, hogy előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (III) általános képletű vegyületet – ahol R<sup>1</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal

10 – egy alkalmas Wittig-reagenssel reagáltatunk; vagy b) Az R<sup>4</sup> helyén egyes vegyértékkötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek – ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>

és n jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal – előállítása esetén valamely (V) általános képletű vegyületet – ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és n jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal

15 – ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és n jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal – a karboxilcsoport kialakítására alkalmas reagenssel, előnyösen alkilifém-alkillal és ezt követően széndioxiddal reagáltatunk.

20 2. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás R<sup>5</sup> helyén egyes vegyértékkötést vagy -CH=CH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű, ugyancsak a (I) általános képlet fenti meghatározásának körébe eső vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárással.

25 3. Az 1. pont szerinti eljárás (Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav,

(E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-karbonsav,

(E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-3-karbonsav,

(Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-3-karbonsav,

(E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-8-karbonsav,

(Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-8-karbonsav,

(E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav,

(Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-9-karbonsav,

(E)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-akrilsav,

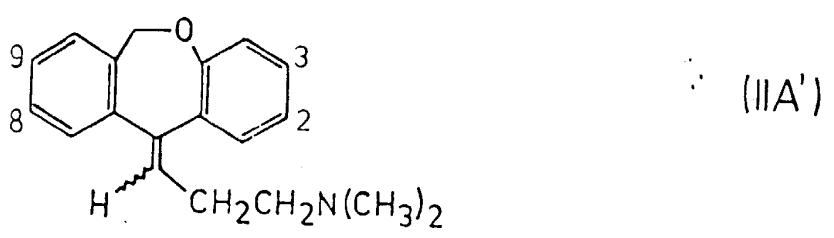
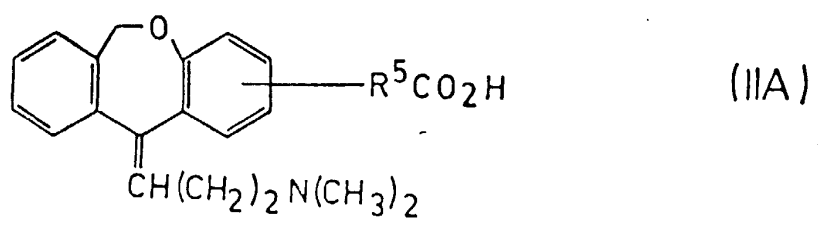
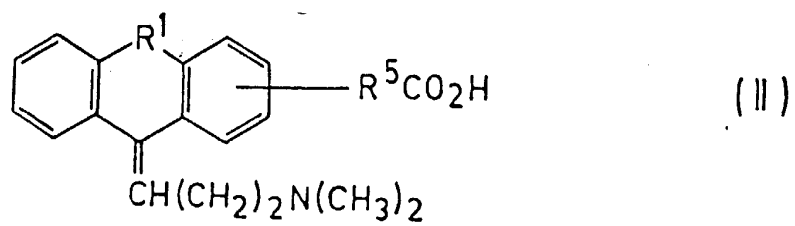
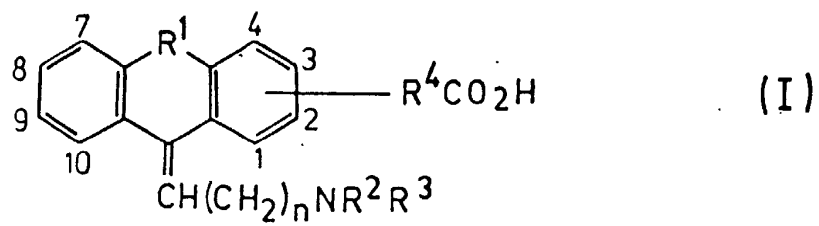
(Z)-11-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-akrilsav

40 előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő szubstitueneket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

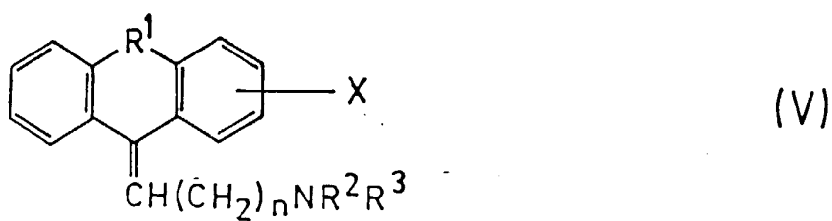
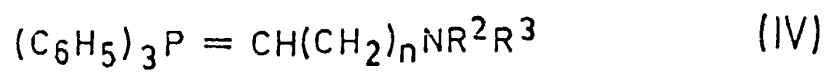
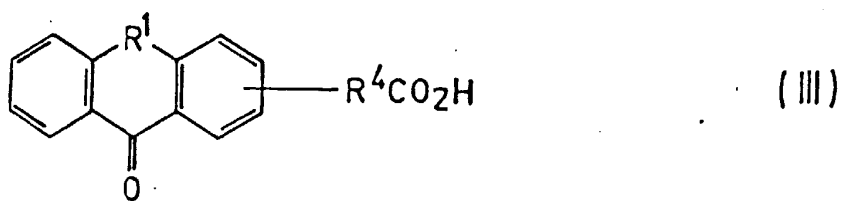
45 4. Eljárás főként antihisztamin-hatású és/vagy asztmaellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> és n jelentése egyezik az 1. igénypont tárgyi körében megadottal – gyógyszerészeti szempontból elfogadható vivőanyaggal és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverve

50 55 gyógyszerészeti készítménnyé alakítunk.

60



2/2



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
 A kiadásért felel: Dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető  
 SZÜV LASER GYÓR  
 Felelős vezető: a Számítóközpont igazgatója