

62.569/SZE

75878

KIVONAT

*1. - melyben háralt aza- heterociklusos karbonsavak és esterok, az
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, eljárás és alkalmazásuk*
Heterociklusos vegyületek
és alkalmazásuk az idegrendszer működésének kezelésére

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Novo Nordisk A/S, BAGSVAERD, DÁNIA

A bejelentés napja: 1995. 01. 03.

Elsőbbségei: 1994. 01. 04. (0019/94) DÁNIA

1994. 11. 09. (1290/94) DÁNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK95/00002

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/18793

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészeti-
leg elfogadható sói, és ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, tri-
fluormetilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-
csoport;

Y jelentése $>\underline{N}$ -CH₂-csoport, $>\underline{CH}$ -CH₂-csoport vagy $>\underline{C}$ =CH-csoport, ahol az
aláhúzott atom a gyűrűrendszer része;

X jelentése oxigénatom, kénatom, -CR⁷R⁸- általános képletű csoport,
-CH₂CH₂-csoport, -CH=CH-CH₂-csoport, -CH₂-CH=CH-csoport,
-CH₂CH₂CH₂-csoport, -CH=CH-csoport, -NR⁹- általános képletű csoport,
-(C=O)-csoport, -O-CH₂-csoport, -(C=O)-csoport vagy -(S=O)-csoport, ahol
 R^7 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szén-
atomos alkilcsoport;

r jelentése 1, 2 vagy 3 egész szám;

m jelentése 1 vagy 2 egész szám; és

n jelentése 1, amennyiben m jelentése ugyancsak 1 egész szám, és

n jelentése 0, amennyiben m jelentése 2 egész szám;

R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy amennyiben m jelentése 2, együttesen egy kétszeres kötés; és

R^6 jelentése hidroxilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxicssoport.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak neurogén gyulladás kezelésére 
és ^agyógyszerészetben alkalmazhatók.

Buzsácz

Jellemző replot: (1)

1842/96

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

30 1 94

62.569/SZE

4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

N-substitált ara-heterociklusos karbonátok és esterei,
az estét tartalmazó gyógyszerkészítmények, eljárás előállítására
és az alkalmazásuk neurogen gyógyításra kiterjed.

Heterociklusos vegyületek

Novo Nordisk A/S, BAGSVAERD, DÁNIA

Feltalálók: Knud Erik ANDERSEN,	SMORUM, DÁNIA,
Uffe Bang OLSEN,	VALLENSBAEK, DÁNIA,
Hans PETERSEN,	VANLOSE, DÁNIA,
Frederik Christian GRONVALD,	VEDBAEK, DÁNIA,
Ursula SONNEWALD,	TRONDHEIM, NORVÉGIA,
Tine Krogh JORGENSEN,	HERLEV, DÁNIA,
Henrik Sune ANDERSEN,	KOBENHAVN, DÁNIA,

A bejelentés napja: 1995. 01. 03.

Elsőbbségei: 1994. 01. 04. (0019/94) DÁNIA

1994. 11. 09. (1290/94) DÁNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK95/00002

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/18793

A találmány tárgya új N-szubsztituált-aza-heterociklusos-karbonsavak és ezek észterei, amelyekben az N-szubsztituens esetében egy szubsztituált alkilcsoport található a vegyületben, illetve ezen vegyületek sói. További eljárás a fenti vegyületek előállítására, továbbá készítmények, amelyek a fenti vegyületeket tartalmazzák, illetve a fenti vegyületek alkalmazása fájdalom, fájdalmat okozó érzés és/vagy gyulladásos megbetegedések kezelésében, amely utóbbiakban a C-szálak pathofiziológia szerepet játszanak amiatt, hogy növelik a neurogén fájdalmat vagy gyulladást.

Az idegrendszer fontos szerepet játszik a gyulladásos megbetegedésekben. Az érzékelő idegek ellenirányú stimulálása a lokalizált értágulásban illetve megnövekedett érrendszeri permeabilitásban jelentkezik (Janecso és munkatársai Br. J. Pharmacol. 1967, 31, 138-151), hasonló válaszfüggvényt tapasztalnak, amennyiben az érzékelő idegekben ismertén jelenlevő peptideket injektálással alkalmaznak betegeken. A fenti és egyéb kísérleti adatok alapján kimutatták, hogy az érzékelő idegvégződésekből felszabaduló peptidek mediátor szerepet játszanak a gyulladásos betegség kialakulásában, különféle szövetekben, amelyek lehetnek bőr, ízület, vizelettraktus, szem, agyi szövetek, gasztrointesztinális szövetek, valamint légzőrendszer. Ebből következően, amennyiben az érzékelő idegvégződésekből felszabaduló peptid kibocsátást és/vagy aktivitást inhibiálják, ez alkalmas lehet különféle betegségek kezelésére, amelyek lehetnek pl. ízületi gyulladás, dermatitis, nátha, asztma, hólyaggyulladás, ínygyulladás, trombózis, vénagyulladás, glaukóma, gasztrointesztinális betegség vagy migrén.

A 4,383,999 számú és a 4,514,414 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben, valamint az EP 236342 számú és az EP 231996 számú európai szabadalmi bejelentésekben leírták, hogy bizonyos N-(4,4-di-

szubsztituált-3-butenil)-aza-heterociklusos-karbonsavak GABA felvételt inhibáló hatással rendelkeznek. Az EP 342635 számú és az EP 374801 számú szabadalmi bejelentésekben leírtak N-szubsztituált-aza-heterociklusos-karbonsavakat, amelyek oxim-éter-csoportot és vinil-éter-csoportot tartalmaznak az N-szubsztituensben, és ezekről a vegyületekről leírták, hogy a GABA felvételt inhibálják. Ezen túlmenően a WO 9107389 számú és a WO 9220658 számú szabadalmi bejelentésekben leírtak N-szubsztituált-aza-ciklusos-karbonsavakat, amelyekről kimutatták, hogy a GABA felvételt inhibálják. Az EP 221572 számú szabadalmi bejelentésben leírták, hogy az 1-ariloxi-alkil-piridin-3-karbonsavak a GABA felvételt inhibálják.

A fenti referenciákon túlmenően a 3,074,953 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírták a 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-4-fenil-4-piperidin-karbonsav etil-észtert és erről kimutatták, hogy ez pszichotrop hatású anyag. Hasonlóan az 1-szubsztituált-4-fenil-4-piperidin-karbonsav észter-származékokra, amelyek a fenti vegyületnek származékai a J. Med. Chem. 1967, 10, 627-635 és J. Org. Chem. 1962, 27, 230-240 közleményben leírták, hogy ezek fájdalomcsillapító, görcsoldó és pszichotrop hatással rendelkeznek. A JP 49032544 számú, a JP 48040357 számú, az FR 2121423 számú, a GB 1294550 számú és a DE 2101066 számú szabadalmi bejelentésekben leírták az 1-szubsztituált-4-dialkil-amino-4-piperidin-karboxamid vegyületeket, és ezekről kimutatták, hogy pszichotrop hatású anyagok, amelyek alkalmasak skizofrénia kezelésére, valamint gyulladásgátlóként történő felhasználásra.

A találmány tárgya új N-szubsztituált-aza-heterociklusos-karbonsav vegyületek és észtereik az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, tri-fluormetilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxilcsoport;

Y jelentése $>\underline{N}$ -CH₂-csoport, $>\underline{C}H$ -CH₂-csoport vagy $>\underline{C}$ =CH-csoport, ahol az aláhúzott atom a gyűrűrendszer része;

X jelentése oxigénatom, kénatom, -CR⁷R⁸- általános képletű csoport, -CH₂CH₂-csoport, -CH=CH-CH₂-csoport, -CH₂-CH=CH-csoport, -CH₂CH₂CH₂-csoport, -CH=CH-csoport, -NR⁹- általános képletű csoport, (C=O)-csoport, -O-CH₂-csoport, -(C=O)-csoport vagy -(S=O)-csoport, ahol R⁷, R⁸ és R⁹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

r jelentése 1, 2 vagy 3 egész szám;

m jelentése 1 vagy 2 egész szám; és

n jelentése 1, amennyiben m jelentése ugyancsak 1 egész szám, és

n jelentése 0, amennyiben m jelentése 2 egész szám;

R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy amennyiben m jelentése 2, együttesen egy kétszeres kötés; és

R^6 jelentése hidroxilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek geometriai és optikai izomer formában léteznek és a találmány tárgykörébe beleértjük valamennyi izomert illetve izomer keveréket. Az izomereket szokásos eljárásokkal választhatjuk

el egymástól, amely lehet például kromatográfia vagy frakcionált kristályosítás, amelyet a megfelelő sókkal végzünk.

Előnyösen a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egyes geometriai vagy optikai izomer formák.

A találmány szerinti vegyületeket kívánt esetben gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só formában vagy amennyiben a karbonsavcsoport nem észterezett, gyógyszerészetileg elfogadható fém só vagy kívánt esetben alkilezett-ammónium só formában is nyerhetjük.

Az ilyen fenti sók lehetnek például szervesetlen vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sók, mint például hidroklorid, hidrobromid, szulfát, foszfát, acetát, fumarát, maleát, citrát, laktát, tartarát, oxalát vagy hasonló gyógyszerészetileg elfogadható szerves vagy szervesetlen savakkal képzett savaddíciós sók, és bármely olyan só lehet, amelyet leírtak a Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) közleményben, mint gyógyszerészetileg elfogadható sókat. A közleményt referenciaként adjuk meg.

A „beteg” elnevezés alatt a leírásban bármely emlőst értünk, amely esetében a találmány szerinti vegyület alkalmazható neurogén gyulladásos megbetegedés kezelésében. Az elnevezés alatt különösen előnyösen embert értünk, azonban ez nem limitált.

Kimutattuk, hogy az (I) általános képletű új találmány szerinti vegyületek inhibíálják a neurogén gyulladásos megbetegedést, amely olyan esetben alakul ki, amikor a perifériás és központi érzékelő C-szálak végéből neuropeptidek szabadulnak fel. A vegyületek hatásosságát állati modelleken formalin által indukált fájdalom vagy talp ödéma (pata ödéma) kiváltásának tesztvizsgálatával mutatható ki (Wheeler és Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264-269), a tesztvizsgálat ese-

tében a találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületek jelentős inhibáló hatást fejtettek ki. Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk valamennyi fájdalmas fájdalomérzetet kiváltó és/vagy gyulladásos megbetegedés kezelésében, amely betegségekben a C-szálak pathofiziológiai hatást fejtenek ki, mivel neurogén fájdalmat vagy gyulladást okoznak. Azaz a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók az alábbi fájdalommal járó betegségek kezelésében: migrén, operáció utáni fájdalom, égési sérülések, bőrsérülések, herpeszt követő fájdalom (Zoster) illetve akut gyulladással együttjáró általános fájdalom; krónikus, fájdalmas és/vagy gyulladásos betegségek, amelyek lehetnek például különféle neuropathia (diabetikus, traumát követő, toxikus), neuralgia, reumás ízületi gyulladás, csigolya gyulladás, köszvény, gyulladásos bélbetegség, prosztatagyulladás, rákos fájdalom, krónikus fejfájás, köhögés, asztma, krónikus hasnyálmirigy gyulladás, gyulladásos bőrbetegség, mint például psoriasis és autoimmun dermatózis, oszteoporózissal együtt járó fájdalom.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet az 1. reakcióvázlatnak megfelelő eljárással állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat

A reakcióvázlatban a (II) általános képletű vegyületben R^1 , R^2 , X, Y és r jelentése a fent megadott, és W jelentése alkalmas hasadócsoporthoz, mint például halogénatom, p-toluol-szulfonát-csoport vagy mezilátcsoporthoz. A (II) általános képletű aza-heterociklusos vegyülettel reagáltathatjuk, ahol az általános képletben R^4 , R^5 , R^6 , m és n jelentése a fent megadott. Az alkilezési reakciót oldószerben hajthatjuk végre, amely oldószer lehet aceton, dibutil-éter, 2-butanon, metil-

-etil-ke-ton, etilacetát, tetrahidrofurán (THF) vagy toluol, a reakciót valamely bázis jelenlétében végezzük, amelyek például kálium-karbonát, továbbá valamely katalizátort alkalmazhatunk, amely lehet például alkálifém-jodid. A reakció hőmérséklete az alkalmazott oldószer visszafolyatás melletti forráshőmérsékletéig terjedhet, és a reakció időtartama általában 1-120 óra közötti. Amennyiben észter formát állítunk elő, amelyben R^6 jelentése alkoxicsoport, az (I) általános képletű vegyületeket, ahol az általános képletben R^6 jelentése hidroxilcsoport, úgy nyerhetjük, hogy az észtercsoportot hidrolizáljuk. A hidrolízis előnyösen szobahőmérsékleten, alkálifém-hidroxid oldat és valamely alkohol, mint például metanol vagy etanol keverékben hajtjuk végre, és a reakció időtartama például körülbelül 0,5-6 óra közötti.

A (II) általános képletű és a (III) általános képletű vegyületeket a szakember által ismert eljárásokkal könnyen előállíthatjuk.

Bizonyos esetekben szükséges lehet, hogy az alkalmazott eljárásban a közbenső termékeket védőcsoporttal lássuk el, például olyan (III) általános képletű vegyületeket alkalmazzunk, amelyek megfelelő védőcsoportot tartalmaznak. A karbonsav csoportot például észtercsoporttá alakíthatjuk és így védelemmel láthatjuk el. Az ilyen védőcsoportok bevezetési illetve eltávolítási eljárásait leírták a „Protective Groups in Organic Chemistry” J.F.W. McOrnie ed. (New York, 1973) közleményben.

Farmakológiai eljárások

Az in vivo formalin által indukált fájdalom vagy ödéma inhibíciót mértük a találmány szerinti vegyületekkel kapcsolatban a Wheeler-Aceto és Cowan (Agents Action 1991, 34, 265-269) közleményben leírt eljárásnak megfelelően.

Körülbelül 20 g testtömegű NMRI nőtény egereket 20 µl 1%-os formalin oldattal injektáltunk a bal hátsó patába. Az állatokat ezt követően 31 °C hőmérsékletű melegített asztalra helyeztük és a fájdalom válaszfüggvényt mértük. 1 óra elteltével az állatokat elpusztítottuk és vérüket begyűjtöttük. A bal és a jobb hátsó patákat eltávolítottuk, majd ezek tömegkülönbségét mértük, és ezzel jeleztük a formalin injektált pata ödéma válaszfüggvényét.

A formalin indukált fájdalom érzet esetében az inhibíció mértékét az 1. táblázatban bemutatott vegyületek esetében mértük.

1. táblázat

0,1 mg/kg dózisú formalin által indukált fájdalomérzet inhibíciója

Példa szám	%-os fájdalom inhibíció
4	50
5	13
7	35
10	35
11	29

A fenti kísérletekben a dózis változhat az (I) általános képletű vegyület típusától illetve az adagolás útjától, valamint a kívánt terápia típusától függően. Általában megfelelő eredményt érhetünk el abban az esetben, amennyiben az (I) általános képletű vegyület körülbelül 0,5 mg - körülbelül 1,000 mg, előnyösen körülbelül 1 mg - körülbelül 500 mg dózisát alkalmazzuk. Általában ezt a dózist 1-5 napi alkalommal, kívánt esetben késleltetett vagy fenntartott hatóanyag kibocsátású formában adagoljuk. Általában az orális adagolásban adható dózis körülbelül 0,5 mg - körülbelül 1,000 mg, előnyösen körülbelül 1 mg - körülbelül 500 mg kö-

zötti (I) általános képletű találmány szerinti vegyület, amelyet gyógyszerészeti hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal elegyített formában adagolunk.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só vagy amennyiben lehetséges fém só vagy kis szénatomos alkil-ammónium só formában is. Az ilyen só formák körülbelül ugyanolyan nagyságrendű hatást fejtenek ki, mint a szabad bázis formák.

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény, amely az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza, továbbá általában hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti készítmények, amelyek a találmány szerinti vegyületet tartalmazzák, szokásos eljárásokkal állíthatók elő, és szokásos formák, mint például kapszula, tablettá, oldat vagy szuszpenzió alakok.

Az alkalmazott gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag bármely szokásos szilárd vagy folyékony hordozóanyag lehet. Szilárd hordozóanyagként alkalmazhatunk például laktózt, fehérőrdet, szukrózt, talkumot, zselatint, agar-agar, pektint, akáciát, magnézium-sztearátot és sztearinsavat. Folyékony hordozóanyagként alkalmazhatunk például szirupot, mogyoró olajat, olíva olajat és vizet.

Hasonlóan a hordozó- vagy hígítóanyag tartalmazhat bármely hatóanyag kibocsátást késleltető segédanyagot, amely lehet például gliceril-monosztearát vagy gliceril-disztearát, amelyeket önmagában vagy kevert formában viasszal elegyítetten alkalmazhatunk.

Amennyiben orális adagolás céljára szilárd hordozóanyagot alkalmazunk a készítmény tablettá formává alakítható, kemény zselatin kapszulába por formába tölthető, vagy labdac formában alkalmazható, illetve ezen túlmenően lehet pilula

vagy ostya forma is. A szilárd hordozóanyag mennyisége széles határértéken belül változhat, de általában körülbelül 25 mg - körülbelül 1 g közötti. Amennyiben hordozóanyagként folyékony anyagot alkalmazunk a készítmény lehet szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula vagy steril injektálható folyadék forma, amely utóbbi lehet vizes vagy nem vizes folyadékban készült szuszpenzió vagy oldat.

Általában a találmány szerinti vegyületeket egységdózis formában adagoljuk és osztjuk, amely egységdózis forma 50-200 mg aktív hatóanyagot tartalmazhat gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt egy-egy dózisban.

A találmány szerinti vegyületek dózisa 1-500 mg/nap, például körülbelül 100 mg/dózis lehet, amennyiben ezt betegeknek, mint például embernek hatóanyagként adagoljuk.

A jellemző tabletta forma, amelyet szokásos eljárásokkal állíthatunk elő az alábbi:

Mag:

Aktív hatóanyag (szabad bázis vagy só formában)	100 mg
Kolloid szilícium-dioxid (Areosil ^R)	1,5 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel ^R)	70 mg
Módosított cellulóz gumi (Ac-Di-Sol ^R)	7,5 mg
Magnézium-sztearát	

Bevonat:

HPMC	körülbelül	9 mg
*Mywacett ^R 9-40 T	körülbelül	0,9 mg

* Acilezett-monoglicerid, amelyet film bevonat készítésekor lágyítóként alkalmazunk.

Az adagolás útja bármely út lehet, amely az aktív hatóanyagot hatásosan eljuttatja a hatást kifejtő helyre, és lehet például orális vagy parenterális például rektális, transzdermális, szubkután, intranazális, intramuszkuláris, intravénás, intrauretális, szembe történő oldat vagy kenőcs forma adagolás, előnyös adagolási út az orális adagolás.

Példák

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezen vegyületeket tartalmazó készítmények előállítási eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk, a példák nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását.

A VRK elnevezés alatt vékonyréteg kromatográfiás eljárást, a THF elnevezés alatt tetrahidrofurán oldószert, a CDCl_3 alatt deuterio-kloroform oldószert és a DMSO-d_6 elnevezés alatt hexadeutero-dimetil-szulfoxid oldószert értünk. A találmány szerinti vegyületek szerkezetét elemanalízis vagy NMR spektrum segítségével azonosítottuk, ahol az utóbbiban a jeleket a címbeli vegyületre jellemző protonok esetében külön jelöltük. A ^1H -NMR spektrumban a δ_{H} kémiai eltolódásokat ppm értékben adtuk meg. Az o.p. elnevezés alatt olvadáspontot értünk, amely $^{\circ}\text{C}$ értékben megadott és nem korrigált. Az oszlopkromatográfiás analízist vagy elválasztást a W.C. Still és munkatársai J. Org. Chem. (1978) 43, 2923-2925 közleményben leírt eljárásnak megfelelően hajtottuk végre Merck szilikagél 60 abszorbensen (Art. 9385). A nagynyomású folyadékkromatográfiás analízist (HPLC) $5\text{ }\mu\text{m}$ C18 $4 \times 250\text{ mm}$ oszlopon végeztük, eluensként 20-80% 0,1%-os trifluor-ecetsav/acetonitril és 0,1% trifluorecetsav/víz gradiens eluenst alkalmaztunk, az eluciót 30 percen át $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten végeztük. Kiindulási anyagként

alkalmazott vegyületek, vagy ismert anyagok, vagy olyan vegyületek, amelyeket a szakirodalomban ismert eljárásokkal könnyen előállíthatunk.

1a. példa

(R)-1-(3-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-1-propil)- -3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Ciklopropil-magnézium-bromid száraz tetrahidrofuránban készült oldatát (amelyet 12,1 g, 0,10 mol ciklopropil-bromidból 2,45 g, 0,10 mol magnézium for-gácsból és 65 ml száraz tetrahidrofuránból állítunk elő) nitrogén atmoszférába helyezzük. Ezután az oldathoz hozzácepegtetjük 10,4 g (0,05 mol) 10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-on 25 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát. A becsepegtetés befejezése után az elegyet 30 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően a reakcióelegyet jeges für-dővel lehűtjük, majd óvatosan 50 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adago-lunk hozzá. Ezután a keveréket 2n sósav segítségével semlegesítjük, majd 2x200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 13,1 g nyers termék 5-ciklopropil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-olt nyerünk.

A fenti 13,1 g nyers termék alkoholt 150 ml diklórmétánban oldjuk, majd az oldathoz hozzácepegtetjük 9,2 g (0,06 mol) trimetil-szilil-bromid 50 ml diklórmé-tánban készült oldatát. A beadagolás befejezése után az elegyet 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml vizet adagolunk hozzá. Ezt követően a fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist 2x50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfáton megszáritjuk,

majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk 16,5 g szilárd nyers termék 5-(3-brom-1-propilidén)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptent nyerünk.

A fenti nyers termék bromid 6,3 g (20 mmol) mennyiségét 4,7 g (30 mmol) etil-(R)-3-piperidin-karboxilátot, 5,5 g (40 mmol) kálium-karbonátot és 50 ml acetont elegyítünk. Az elegyet 124 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a keveréket leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az olajos maradékot szilikagélen (200 g) etil-acetát/n-heptán 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 4,4 g olajos (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észtert nyerünk.

$R_f=0,38$ (SiO_2 ; etilacetát/n-heptán 1:1).

4,4 g (11 mmol) fenti észtert 40 ml etanolban oldunk és az oldathoz 8,3 ml 4n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 7 órán át erősen keverjük. Ezt követően a keverékhez 700 ml diklórmétánt adagolunk, majd annyi 2,5n sósavat adunk, hogy pH értéke 1 értéket érjen el. Ezután a fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot kétszer acetonnal újra bepároljuk, majd a kapott újabb maradékot aceton és dietil-éter eleggyel eldolgozzuk. A kapott szilárd anyagot leszűrjük, majd levegőn szárítjuk, 2,2 g szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 206-208 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, HCl képlet alapján:

számított: C: 72,4%; H: 7,1%; N: 3,5%;

mért: C: 72,1%; H: 7,3%; N: 3,3%.

Az 1a. példa szerinti eljárásnak megfelelően az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1b. példa

(S)-1-(3-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-
-3-piperidin-karbonsav dihidroklorid

O.p.: 216-218 °C.

¹H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1,43 (sz s, 1H), 1,78 (sz s, 2H), 1,96 (sz s, 1H), 2,5 (sz d, 1H, CH-COOH), 2,84 (sz m, 2H), 3,16 (sz s, 2H), 3,26 (sz s, 4H), 3,34 (s, 4H), 5,78 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H, C=CH-CH₂), 7,12-7,29 (m, 7H).

1c. példa

1-(3-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-1,2,5,6-
-tetrahidro-3-piridin-karbonsav hidroklorid

O.p.: 140-145 °C.

Elemanalízis a C₂₄H₂₅NO₂, HCl, C₃H₆O képlet alapján:

számított: C: 71,4%; H: 7,1%; N: 3,1%;

mért: C: 71,5%; H: 6,9%; N: 3,1%.

1d. példa

(R)-1-(3-(fluoren-9-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

O.p.: 217-219 °C.

Elemanalízis a C₂₂H₂₃NO₂, HCl, ¹/₄ H₂O képlet alapján:

számított: C: 70,6%; H: 6,5%; N: 3,7%; Cl: 9,5%;

mért: C: 70,8%; H: 6,6%; N: 3,5%; Cl: 9,4%.

1e. példa

(R)-1-(3-(3-Metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

O.p.: 218-221 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{29}NO_2$, HCl képlet alapján:

számított: 72,87%; H: 7,35%; N: 3,40%;

mért: 72,60%; H: 7,58%; N: 3,24%.

2. példa

1-(3-(5H-Dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav nátrium só

Ciklopropil-magnézium-bromid száraz tetrahidrofuránban készült oldatát (amelyet 8,0 g, 0,067 mol ciklopropil-bromidból, 1,3 g, 0,053 mol magnézium forráscsóból és 35 ml száraz tetrahidrofuránból állítunk elő) nitrogén atmoszféra helyezzük. Ezt követően az oldathoz hozzácsepegtetjük 6,0 g (0,028 mol) 5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-on 15 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát. Az adagolás befejezése után az elegyet 30 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet ezt követően jeges fürdő segítségével lehűtjük, majd 35 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adagolunk hozzá. Az óvatos beadagolás után az elegyet 50 ml vízzel hígítjuk, majd 2x50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 8,6 g nyers termék 5-ciklopropil-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-olt nyerünk.

A fent kapott 8,6 g nyers termék alkoholt 60 ml jégcettel elegyítjük. Az elegyet ezután jeges fürdőn lehűtjük, majd 30 ml jégcet és 15 ml 47%-os hidro-

gén-bromid elegyét adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd 300 ml vízbe öntjük. A kapott keveréket 2x100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot dietil-éter oldószerből átkristályosítjuk, 6,8 g szilárd 5-(3-bróm-1-propilidén)-5H-dibenzo[a,d]cikloheptent nyerünk.

O.p.: 88-89 °C.

5,0 g (16 mmol) fent nyert bromid, 3,2 g (20 mmol) etil-3-piperidin-karboxilát, 7,3 g (53 mmol) kálium-karbonát és 150 ml aceton elegyét 15 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyet leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott olajos maradékot etilacetátban (60 ml) oldjuk, majd az oldatot 2x30 ml 2n sósav oldattal mossuk. A szerves fázist ezt követően megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot 25 ml acetonban oldjuk, majd az oldatot hidrogén-klorid gázzal kezeljük, és a kapott elegyet ezután 120 ml dietil-éterrel hígítjuk. Az oldószert dekantáljuk, majd az olajos maradékot vákuumban megszáritjuk, 5,6 g amorf szilárd 1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter hidrokloridot nyerünk.

4,5 g (11 mmol) fenti észtert 80 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz 180 ml 32%-os nátrium-hidroxid oldatot adagolunk. Az elegyet 1 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyet lehűtjük, majd a kapott keverékhez diklórmétánt és etilacetátot adagolunk. A fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist aktív szénnel derítjük, és 0,22 µm szűrőn leszűrjük. Az oldószert ezután a szűrletből vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot víz és diklórmétán 1:3 elegyben oldjuk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist

magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot vízben oldjuk, majd fagyasztva szárítjuk, 3,0 g amorf, szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO-d_6) δ 5,47 (t, 1H); 6,94 (s, 2H)

3. példa

1-(3-(tioxanten-9-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Ciklopropil-magnézium-bromid száraz tetrahidrofuránban készült oldatát (amelyet 18,2 g 0,15 mol ciklopropil-bromidból, 2,9 g, 0,12 mol magnézium forráscsóból és 80 ml száraz tetrahidrofuránból állítunk elő) nitrogénatmoszférába helyezzük. Az elegyhez hozzácsepegtetjük 12,7 g (0,06 mol) tioxanten-9-on 70 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát. A becsepegtetés befejezése után az elegyet 20 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyet jeges fürdővel lehűtjük, majd 70 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adagolunk hozzá. Az óvatos beadagolás után a keveréket 100 ml vízzel hígítjuk, majd 2x100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk, és ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 25,2 g nyers termék 9-ciklopropil-9H-tioxanten-9-ol terméket nyerünk.

25,2 g fent nyert nyers alkohol vegyülethez 120 ml jégcetet adagolunk. Az elegyet jeges fürdővel lehűtjük, majd ezután 60 ml jégcet és 30 ml 47%-os hidrogén-bromid oldat elegyét adagoljuk hozzá. A keveréket 30 percen át keverjük, majd 600 ml vízbe öntjük, és a kapott elegyet 3x200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk,

és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 19,5 g nyers termék 9-(3-bróm-1-propilidén)-9H-tioxantént nyerünk.

$R_f=0,35$ (SiO_2 ; tetrahidrofurán/heptán=1:9).

2,0 g (6,3 mmol) fent nyert nyers termék bromid 1,2 g (7,5 mmol) etil-3-piperidin-karboxilát, 2,9 g (21 mmol) kálium-karbonát és 60 ml acetonelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 16 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Az elegyet ezt követően leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az olajos maradékot szilikagélen diklórmétán/metanol 98:2 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 1,3 g olajos 1-(3-(tioxanten-9-ildén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

$R_f=0,21$ (SiO_2 ; diklórmétán/metanol= 98:2).

0,74 g (1,8 mmol) fent nyert észtert 25 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz 6 ml 40%-os nátrium-hidroxid oldatot adagolunk. Az elegyet ezután 1 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyhez 25 ml 10%-os sósavat adunk és végül a keverékhez 150 ml diklórmétánt adagolunk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist vízzel mossuk. Ezután a szerves oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 0,6 g szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 150-160 °C.

A termék mintáját acetoneban oldjuk, majd dietil-éter segítségével csapadékként leválasztjuk. A szilárd anyagot leszűrjük és vákuumban megszáritjuk.

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$, HCl , $1/2 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 64,3%; H: 6,1%; N: 3,4%;

mért: C: 64,0%; H: 6,2%; N: 3,5%.

^1H -NMR spektrum (CDCl_3) δ 5,74 (t, 1H).

4. példa

(R)-1-(3-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin- -karbonsav hidroklorid

8,1 g (0,040 mol) 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin 60 ml dibutil-éterben (száraz) készült oldatához nitrogén atmoszférában óvatosan hozzáadagolunk 1,6 g (0,040 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk 80 °C hőmérsékletre hűlni. Ezt követően a keverékhez 10,7 g (0,048 mol) 3-brom-1-propil-tetrahidro-2-piránil-étert adagolunk, majd a kapott reakcióelegyet 16 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük, majd 20 ml vizet adunk hozzá és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázisból az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot 150 ml metanol és 50 ml 4n sósav oldat elegyében oldjuk. A keveréket ezután 15 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez ezt követően 250 ml vizet adagolunk, majd 2x200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot kromatográfia segítségével szilikagélen (200 g) n-heptán/etilacetát 3:2 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 5,5 g olajos 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanolt nyerünk.

R_f : 0,30 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

3,0 g (12 mmol) fent nyert alkoholt 100 ml toluol és 4,0 ml trietilamin elegyében oldjuk. Ezt követően az elegyhez hozzácsepegtetünk 1,5 g (19 mmol) metánszulfonil-kloridot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Ezután az elegyhez vizet adagolunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A

szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a kapott maradékot 50 ml acetonban oldjuk, majd az oldathoz 5,4 g (18 mmol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter-tartarátot és 4,1 g (30 mmol) kálium-karbonátot adagolunk. A kapott reakcióelegyet 3 napon át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyet hagyjuk lehűlni, majd leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot dietil-éterben oldjuk. A kapott elegyet 2x100 ml 5%-os bórkősav vizes oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumot dietil-éterrel mossuk, majd pH értékét kálium-karbonát oldat segítségével 7-8 értékre állítjuk be. A semleges vizes elegyet 2x200 ml etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített etilacetátos extraktumot vízzel, ezután telített sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a kapott maradékot dietil-éterben oldjuk. Az oldatot szilikagélen leszűrjük, 2,8 g olajos (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-étert nyerünk.

2,8 g (7,1 mmol) fent nyert észtert 10 ml etanol és 5,3 ml 4n nátrium-hidroxid elegyében oldjuk. Az elegyet 10 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd tömény sósav segítségével pH értékét 1 értékre állítjuk be. A kapott keveréket 300 ml diklórmétánnal extraháljuk, majd a szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszáritjuk. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a habos maradékot acetonnal újból bepároljuk, 2,3 g amorf szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

Elemanalízis a $C_{23}H_{28}N_2O_2$, HCl, H_2O képlet alapján:

számított: C: 65,9%; H: 7,5%; N: 6,7%;

mért: C: 66,1%; H: 7,6%; N: 6,2%.

5. példa

(R)-1-(4-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butyl)-3-piperidin- -karbonsav hidroklorid

16,2 g (0,083 mol) 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin 120 ml dibutil-éterben készült oldatához nitrogén atmoszférában óvatosan hozzáadagolunk 3,2 g (0,08 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk 80 °C hőmérsékletre hűlni. Ezt követően az elegyhez 18,5 g (0,096 mol) 4-klór-1-butyl-tetrahidro-2-piranyl-étert adagolunk, és a keveréket 16 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Az elegyet ezt követően szobahőmérsékletre hűtjük, majd 40 ml vizet adagolunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist szárazra pároljuk. A maradékot 300 ml metanol és 100 ml 4n sósav elegyében oldjuk. Az oldatot 15 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 500 ml vizet adagolunk, és a keveréket 6x200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert elpárologtatjuk.

A kapott maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (400 g) n-heptán/etilacetát 3:2 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 13,1 g olajos (59% termés) 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butanolt nyerünk, a termék hűtőszekrényben való lehűtésekor éjszakán át megszilárdul.

R_f : 0,34 (SiO_2 : n-heptán/etilacetát=1:1).

5,4 g (0,02 mol) fenti alkoholt oldunk 160 ml toluolban, majd az oldathoz 7 ml trietilamint adagolunk. Ezt követően az elegyhez 2,5 ml (0,032 mol) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk. A becsepegtetés után a reakcióelegyet 2 órán át ke-

verjük. Ezt követően az elegyhez vizet adagolunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot 85 ml acetonban oldjuk. A kapott oldathoz 9,0 g (0,03 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter-tartarátot és 7,0 g (0,051 mol) kálium-karbonátot adagolunk. A kapott elegyet 16 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd Celite szűrési segédanyagon leszűrjük, és a szűrletből az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot 100 ml dietil-éterben oldjuk, majd az oldatot 3x125 ml 5%-os bórkősav oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumot dietil-éterrel mossuk, majd pH értékét kálium-karbonát oldat segítségével 7-8 közötti értékre állítjuk be. A semlegesített vizes elegyet 4x200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített etilacetátos extraktumot vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, és ezt követően magnézium-szulfáton megszáritjuk. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és így 2,6 g (32% termelés) olajos 1-(4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butyl)-3-piperidin-karbonsav etil-észtert nyerünk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (65 g) diklórmétán/metanol 99,2:0,8 eluens alkalmazásával tisztítjuk.

R_f : 0,20 (SiO_2 ; N-heptán/etilacetát=1:1).

1,5 g (0,0037 mol) fent nyert észtert 10 ml etanolban oldunk, majd 0,52 g nátrium-hidroxid 2 ml vízben készült oldatát adagoljuk hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyhez tömény sósavat adagolunk, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéket ér el (2 ml). A kapott keverékhez 75 ml diklórmétánt, majd ezt követően 50 ml vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Ezt követően a maradékhoz 15 ml acetont adagolunk, majd újra

bepároljuk. A száraz, fehér termékhez ezután 30 ml acetont adagolunk, majd leszűrjük és a szilárd anyagot megszáritjuk, 1,3 g (84% termelés) fehér, szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 222-224 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}N_2O_2$, HCl képlet alapján:

számított: C: 69,47%; H: 7,53%; N: 6,75%;

mért: C: 69,26%; H: 7,88%; N: 6,50%.

6. példa

(R)-1-(2-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil)-3-piperidin- -karbonsav hidroklorid

Mágneses keverővel, hőmérővel és adagoló tölcsérrel, valamint visszafolyatási hűtővel ellátott 500 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 19,5 g (0,10 mol) 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepint és 100 ml száraz toluolban oldjuk. Ezt követően az oldathoz lassan hozzáadagolunk 13,6 g (0,12 mol) klór-acetil-kloridot. A reakcióelegyet 30 percen át 95 °C hőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután az elegyhez keverés közben 50 ml 0,2n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk. Az elegyhez ezután 100 ml toluolt adunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 3x50 ml 0,2n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, amíg pH értéke nagyobb mint 10 értéket ér el. Ezután az elegyet 3x50 ml vízzel, majd 50 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. Olajos maradékot nyerünk, amely éjszakán át állás közben megszilárdul. A termék kvantitatív hozamú és a következő reakciólépésben tisztítás nélkül alkalmazzuk.

20,0 g (0,074 mol) fent nyert nyers amidot 150 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk és nitrogén atmoszférában az oldatot 5 °C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez ezután 2,3 g (0,06 mol) nátrium-bórhidridet adagolunk, majd ezután lassú ütemben 9,4 ml (0,076 mol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük. Ezt követően az elegyhez további 2,0 g (0,053 mol) nátrium-bórhidridet és 6 ml (0,049 mol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oldatot adunk, a keverést éjszakán át folytatjuk. A kapott reakcióelegyhez hozzácsepegtetünk 20 ml metanolt, majd a kapott keveréket 1 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 80 ml vizet adunk, hogy a kivált só feloldjuk. A kapott oldathoz 100 ml etilacetátot adunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 2x100 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 4x100 ml vízzel, majd 100 ml telített sóoldattal mossuk. Ezután a szerves oldatból az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot kétszer toluollal ismét bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (400 g) diklórmétán eluens alkalmazásával tisztítjuk, 15,0 g (79% termelés) 5-(2-klór-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin terméket nyerünk.

R_f : 0,70 (SiO_2 ; diklórmétán).

10,0 g (0,039 mol) fent nyert kloridot 175 ml acetonban oldunk, majd 3,3 g kálium-jodidot adagolunk az oldathoz. A kapott elegyhez 18,0 g (0,06 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot és 14,0 g (0,12 mol) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 72 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd Celite szűrési segédanyagon leszűrjük. A szűrletből az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (300 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 1,6 g (11% termelés) olajos (R)-1-(2-(10,11-

-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

R_f: 0,34 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

1,28 g (0,0034 mol) fent nyert észtert 10 ml etanolban oldunk, majd 0,52 g nátrium-hidroxid 2 ml vízben készült oldatát adagoljuk hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a keverékhez tömény sósavat adagolunk, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéket ér el (2 ml). Ezután az elegyhez 75 ml diklórmétánt adunk, majd 50 ml vízzel elegyítjük. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékhoz 15 ml acetont adagolunk, majd az oldatot újra bepárologjuk. Ezután a száraz fehér termékhez 30 ml acetont adunk és a terméket leszűrjük, majd megszáritjuk, 1,1 g (80% termelés) fehér, szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 246-248 °C.

Elemanalízis a C₂₂H₂₆N₂O₂, HCl, ¹/₄ H₂O képlet alapján:

számított: C: 67,44%; H: 7,02%; N: 7,15%;

mért: C: 67,72%; H: 7,23%; N: 7,01%.

7. példa

(R)-1-(3-(3-klór-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Mágneses keverővel, hőmérővel, nitrogén bevezetővel és csepegtető tölcserrel ellátott 100 ml térfogatú gömblombikba oldunk 1,3 g (0,0056 mol) 3-klór-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepint 30 ml száraz toluolban. Ezt követően az oldathoz nitrogén atmoszférában 1,01 g (0,0067 mol) etil-malonil-kloridot adago-

lunk. Az adagolást lassú ütemben végezzük, majd a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd keverés közben az elegyhez 2,5 ml 0,2n nátrium-hidroxid oldatot és 30 ml vizet adagolunk. Ezt követően az elegyhez 100 ml toluolt adunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 3x50 ml vízzel, majd 50 ml telített sóoldattal mossuk. Ezt követően a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd a szerves fázist vákuumban bepároljuk. Olajos maradékot nyerünk, amely kvantitatív termeléssel a terméket szolgáltatja, és ezt a terméket a következő reakciólépésben tisztítás nélkül alkalmazzuk.

250 ml térfogatú hőmérővel, mágneses keverővel és adagoló tölcserrel ellátott háromnyakú gömblombikba száraz körülmények között 920 mg (0,024 mol) lítium-alumínium-hidridet (LiAlH_4) mérünk, majd nitrogén atmoszférában a redukálószerhez 40 ml száraz toluolt adagolunk. Ezután az elegyhez lassú ütemben 4 ml tetrahidrofuránt adagolunk. A hőmérsékletet eközben 15-25 °C közötti értéken tartjuk jeges vizes fürdő alkalmazásával. A fenti reakciólépésben előállított 2,1 g (0,0061 mol) amidot 12 ml száraz tetrahidrofuránban oldjuk, majd az oldatot lassan hozzáadagoljuk a lítium-alumínium-hidrid szuszpenzióhoz. A hőmérsékletet az adagolás során 20-25 °C közötti értéken tartjuk. Ezt követően a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez ezután 1 ml vizet csepegtetünk, majd 1 ml 4n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk, végül 3 ml vizet adunk. A kapott csapadékot Celite szűrési segédanyagon leszűrjük, majd a toluolos oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (75 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,9 g (50% termelés) olajos 3-(3-klór-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-

-5-il)-1-propanol terméket nyerünk.

R_f: 0,36 (SiO₂; N-heptán/etilacetát=1:1).

870 mg (0,003 mol) fent előállított alkoholt 25 ml toluolban oldunk, majd az oldathoz 1 ml trietilamint adagolunk. Ezt követően az elegyhez 0,5 ml (0,006 mol) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk, a reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 100 ml vizet adunk, majd további 100 ml toluolt adagolunk. Ezt követően a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot 50 ml metil-etil-
-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,4 g (0,0047 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-
-észter tartarátot adunk, ezután a keverékhez 1,0 g (0,0072 mol) kálium-karboná-
tot adagolunk, és ezt 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre me-
legítjük. Az elegyet végül 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a ke-
veréket Celite szűrési segédanyag alkalmazásával leszűrjük, majd az oldószert
elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (100
g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 1,0 g (79% termelés)
olajos (R)-1-(3-(3-klór-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pipe-
ridin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

R_f: 0,34 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

500 mg (0,0012 mol) fent előállított észtert oldunk 4 ml etanolban, majd az oldathoz 0,2 g nátrium-hidroxid 1 ml vízben készült oldatát adagoljuk. A kapott reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd tömény sósavat adagolunk hozzá, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéket ért el (0,75 ml). Ezután az elegyhez 75 ml diklórmétánt, majd 50 ml vizet adagolunk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vá-
kuumban elpárologtatjuk. A maradékot etilacetát adagolással kristályosítjuk és

leszűrjük, majd megszáritjuk, 0,4 g (68% termelés) fehér, szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 135-138 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{27}N_2O_2$, HCl, $\frac{3}{4} H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 61,48%; H: 6,57%; N: 6,23%;

mért: C: 61,35%; H: 6,67%; N: 5,70%.

8a. példa

(R)-1-(3-(10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

4,0 g (0,02 mol) fenotiazin 100 ml száraz dimetil-formamidban készült oldatát nitrogén atmoszférába helyezzük, majd az oldatot óvatosan 1,0 g (0,025 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet adagolunk. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük. Ezt követően az elegyhez 8,0 g (0,05 mol) 1-bróm-3-klór-propánt adagolunk, a reakcióelegyet éjszakán át keverjük. Ezt követően az elegyhez 2,0 g (0,04 mol) ammónium-kloridot adunk, majd a keverést 30 percen át folytatjuk. Az oldatot ezután 300 ml vízbe öntjük, majd a keveréket 2x200 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (250 g) n-heptán/etilacetát 9:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 4,4 g (80% termelés) olajos 10-(3-klór-propil)-10H-fenotiazin terméket nyerünk.

R_f : 0,55 (SiO_2 ; n-heptán/etilacetát=1:1).

10,0 g (0,06 mol) kálium-jodidot oldunk 100 ml metil-etil-ketonban, majd az oldatot 1 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. 2,64 g (0,09 mol) fent előállított kloridot 10 ml metil-etil-ketonban oldunk, majd az oldatot

az előállított keverékhez adagoljuk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet 60 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 2,64 g (0,009 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav eti-észter tartarátot és 2,0 g (0,014 mol) kálium-karbonátot adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet Celite szűrési segédanyagon leszűrjük, majd a szűrletből az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélén (150 g) heptán/etilacetát 6:4 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 2,5 g (87% termelés) olajos (R)-1-(3-(10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

R_f: 0,20 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

1,7 g (0,0043 mol) fent előállított észtert 15 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz 0,63 g nátrium-hidroxid 2,5 ml vízben készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd tömény sósavat adagolunk hozzá, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéket ér el (2,5 ml). A kapott elegyhez 100 ml diklórmetánt adunk és ezt követően 50 ml vizet adagolunk. Ezután a fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot dietil-éter adagolással, majd kis mennyiségű diklórmetán hozzáadásával kristályosítjuk. Ezután a szilárd anyagot leszűrjük és szárítjuk, 0,3 g (18% termelés) fehér, szilárd címbeli vegyületet nyerünk. A szűrletet ezután ismét bepároljuk és további 1,08 g (62% termelés) terméket nyerünk.

O.p.: 123-128 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{25}N_2O_2S$, HCl , $\frac{5}{4} H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 58,95%; H: 6,43%; N: 6,55%;

mért: C: 59,19%; H: 6,52%; N: 6,17%.

A 8a. példa szerinti eljárásnak megfelelően az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

8b. példa

(R)-1-(3-(2-trifluor-metil-10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-
-karbonsav hidroklorid

O.p.: 198-200 °C.

1H -NMR spektrum (200 MHz, $DMSO-d_3$) δ_H 1,45 (sz s, 1H), 1,79-2,13 (sz m, 4H), 2,76-3,44 (sz m, 8H), 4,06 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,12-7,42 (m, 6H).

8c. példa

(R)-1-(3-(5-oxo-10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav
hidroklorid

2 g (0,007 mol) 10-(3-klór-propil)-10H-fenotiazint oldunk 40 ml jégecetben, majd az oldathoz 2,25 ml (0,022 mol) 30%-os vizes hidrogén-peroxid oldatot adagolunk. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában 48 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet éjszakán át állni hagyjuk. A kivált kristályos anyagot leszűrjük, majd 2x20 ml vízzel, 2x50 ml dietil-éterrel mossuk, és végül vákuumban megszárítjuk. 1,38 g (64% termelés) 10-(3-klór-propil)-10H-fenotiazin-5-oxid halványbarna kristályos terméket nyerünk.

O.p.: 171-173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,35 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,61 (dt, 2H), 8,09 (dd, 2H).

A 10-(3-klór-propil)-10H-fenotiazin helyett 10-(3-klór-propil)-10H-fenotiazin-5-oxid alkalmazásával a címbeli vegyületet állítjuk elő a 8a. példa szerinti eljárásnak megfelelően.

O.p.: $>280^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 1,46 (sz d, 1H), 1,84 (sz s, 2H), 2,01 (sz d, 1H), 2,28 (sz s, 2H), 2,89 (bd, 2H), 3,39 (sz m, 2H), 3,54 (sz d, 1H), 4,39 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 7,41 (m, 2H), 7,79 (d, 4H), 8,03 (d, 2H), 10,95 (sz s, 1H), 12,85 (sz s, 1H).

9. példa

(R)-1-(3-(10H-fenoxazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

3,7 g (0,02 mol) fenoxazin 100 ml száraz dimetil-formamidban készült oldathoz nitrogén atmoszférában óvatosan hozzáadagolunk 1,2 g (0,03 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd az elegyhez 8,0 g (0,05 mol) 1-bróm-3-klór-propánt adagolunk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd az elegyhez 2,0 g (0,04 mol) ammónium-kloridot adunk. A kapott elegyet 30 percen át keverjük, majd az oldatot 300 ml vízbe öntjük. Az elegyet ezután 2x200 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Kvantitatív termeléssel olajos 10-(3-klór-propil)-10H-fenoxazint nyerünk, amelyet a következő reakciólépésben tisztítás nélkül alkalmazunk.

R_f : 0,68 (SiO_2 ; N-heptán/etilacetát=1:1).

10,0 g (0,06 mol) kálium-jodidot 100 ml metil-etil-ke-tonban oldunk, majd az oldatot 1 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az oldathoz 5,2 g (0,02 mol) fent előállított klorid 10 ml metil-etil-ke-tonban készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyet kb. 60 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 5,3 g (0,0018 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot adagolunk hozzá. Ezután az elegyhez 4,0 g (0,028 mol) kálium-karbonátot adunk. A kapott reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd további 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott keveréket Celite szűrési segédanyag alkalmazásával leszűrjük, majd a szűrletből az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (250 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 5,2 g (67%) (R)-1-(3-(10H-fenoxazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter olajos terméket nyerünk.

R_f: 0,25 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

2,34 g (0,006 mol) fent előállított észtert 25 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz hozzáadagoljuk 0,9 g nátrium-hidroxid 3,5 ml vízben készült oldatát. Az elegyet ezt követően 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott keverékhez tömény sósavat adagolunk, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéke ér el (3,5 ml). A kapott keverékhez 150 ml diklórmétánt, majd 70 ml vizet adunk. Ezután a fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 1,8 g (77% termelés) terméket nyerünk. A terméket tisztítjuk és dietil-éterrel, majd etilacetáttal és ezt követően acetonnal mossuk, így 1,2 g (50% termelés) címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 217-220 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{24}N_2O_3$, HCl képlet alapján:

számított: C: 64,86%; H: 6,48%; N: 7,20%;

mért: C: 64,56%; H: 6,70%; N: 6,89%.

10. példa

(S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin- -karbonsav hidroklorid

8,1 g (0,040 mol) 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin 60 ml száraz dibutil-éterben készült oldatához nitrogén atmoszférában óvatosan hozzáadagolunk 1,6 g (0,04 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk 80 °C hőmérsékletre hűlni. Ezután az elegyhez 10,7 g (0,048 mol) 3-bróm-1-propil-tetrahidro-piranil-éter adagolunk, majd a kapott reakcióelegyet 16 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 20 ml vizet adagolunk hozzá és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist szárazra pároljuk, a maradékot 150 ml metanol és 50 ml 4n sósav elegyében oldjuk. A kapott keveréket 15 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd ezután 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyhez 250 ml vizet adagolunk, majd a kapott keveréket 2x200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (200 g) n-heptán/etilacetát 3:2 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 5,5 g (54% termelés) 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanol olajos terméket nyerünk. A termék éjsza-

kán át hűtőszekrényben kristályosodik.

R_f: 0,30 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

2,5 g (0,0099 mol) fent előállított alkoholt 20 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk, majd az oldathoz 2,0 ml trietilamint adagolunk, az adagolást nitrogén atmoszférában végezzük. Ezt követően az elegyhez 0,77 ml (0,0099 mol) metán-szulfonil-kloridot csepegtetünk. A becsepegtetést követően a reakcióelegyet 45 percen át keverjük, majd ezután leszűrjük. Ezután a szűrlethez 3,4 ml trietilamint adagolunk, az elegyhez ezt követően 4,55 g (0,015 mol) (S)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot adunk. A reakcióelegyet 48 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 7 napon át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet Celite szűrési segédanyagon leszűrjük, majd a szűrletből az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (200 g) diklórmétán/metanol 9:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 0,4 g (9% termelés) (S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter olajos terméket nyerünk.

R_f: 0,30 (SiO₂; diklórmétán/metanol=9:1).

0,35 g (0,89 mmol) fent előállított észtert 3 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz 0,26 ml 12n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk. Az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd annyi 4n sósavat adagolunk hozzá, hogy pH értéke kisebb mint 1 értékre álljon be (1 ml). Ezután a keverékhez 50 ml diklórmétánt adunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot kétszer aceton alkalmazásával újra bepároljuk, így szárítás után 0,2 g (62% termelés) fehér, amorf címbeli vegyületet nyerünk.

HPLC (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis) retenciós idő = 1,36 perc.

Elemanalízis a $C_{23}H_{28}N_2O_2$, HCl , $\frac{3}{4} H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 66,65%; H: 7,42%; N: 6,76%;

mért: C: 66,99%; H: 7,48%; N: 6,36%.

11. példa

1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidin- -ecetsav hidroklorid

A 10. példában leírt 2,0 g (0,0079 mol) 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepin-5-il)-1-propanolt 25 ml száraz tetrahydrofuranban nitrogén atmoszféra alatt oldunk. Ezt követően az oldathoz 2,75 ml trietilamint adagolunk. A kapott elegyhez hozzátsepegtetünk 0,61 ml (0,0079 mol) metánszulfonil-kloridot, majd a becspegetés után a keveréket 45 percen át elegyítjük. Ezután az elegyet leszűrjük, majd a kapott szűrlethez 2,4 g (0,012 mol) 3-pirrolidin-ecetsav metil-észtert adagolunk. A kapott reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 2,2 ml trietilamint adunk, majd a kapott keveréket 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (125 g) diklórmétán/metanol 9:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 0,9 g (27% termelés) 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidin-ecetsav metil-észter olajos terméket nyerünk. R_f : 0,15 (SiO_2 ; diklórmétán/metanol/ecetsav=20:2:1).

0,85 g (0,0022 mol) fent előállított észtert 6 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz 0,5n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk. Ezután 0,25n nátrium-hidroxid oldat adagolásával az elegy pH értékét 3 napon át körülbelül 12 értéken tartjuk.

Ezt követően az elegyhez körülbelül 1n töménységű híg sósavat adagolunk, amíg pH értéke 7 értéket ér el. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (50 g) diklórmétán/metanol/ecetsav 20:2:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd bepároljuk és ezután diklórmétánnal elegyítjük és bepároljuk. Így 0,04 g (3,8% termelés) 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepin-5-il)-1-propil-3-pirrolidin-ecetsavat nyerünk, amely amorf anyag.

HPLC (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis) retenciós idő = 21,66 perc.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1,68 (1H, m), 2,01 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,63 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,95 (2H, m), 3,13 (6H, m), 3,80 (2H, t), 6,92 (2H, t), 7,01 (2H, m), 7,06-7,18 (4H, m).

12. példa

(R)-1-(3-(11H-10-Oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Mágneses keverővel, hőmérővel és adagoló tölcsérrel ellátott 500 ml térfogatú lombikban 4,0 g (0,02 mol, a J. Med. Chem., 7, (1964) 609 közleményben leírt eljárással előállított) 5,11-dihidro-10-oxo-5-aza-dibenzo[a,d]cikloheptent oldunk 50 ml száraz toluolban. Ezt követően az oldathoz lassan hozzáadagolunk 4,2 g (0,024 mol) 3-bróm-propionil-kloridot. A reakcióelegyet 30 percen át 95 °C hőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután az elegyhez keverés közben 10 ml 0,2n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk, a kapott keverékhez további 50 ml toluolt adunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 3x20 ml 0,2n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, amíg pH értéke nagyobb mint 10 értéket ér el. Ezután a kapott keveréket 3x20 ml vízzel, majd ezt követően

20 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Olajos maradékot kapunk, amely kvantitatív termelésű, és ezt a következő reakciólépésben tisztítás nélkül alkalmazzuk.

3,5 g (0,01 mol) fent előállított amidot 20 ml száraz tetrahidrofuránban nitrogén atmoszférában oldunk, az oldatot 5 °C hőmérsékletre hűtjük. Majd 0,31 g (0,008 mol) nátrium-bórhidridet adagolunk hozzá, ezt követően a reakcióelegyhez lassan hozzácsepegtetünk 2,0 ml (0,016 mol) bór-trifluorid-éterátot, a reakcióelegyet éjszakán át keverjük. Ezt követően az elegyhez további 1,2 g (0,032 mol) nátrium-bórhidridet, és 5 ml (0,040 mol) bór-trifluorid-éterátot adagolunk, a keverést éjszakán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyhez vizet adagolunk, hogy a kivált sót feloldjuk, majd 100 ml etilacetátot adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, majd a vizes fázist 2x100 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 4x100 ml vízzel, majd 100 ml telített sóoldattal mossuk. Ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (200 g) diklórmétán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,8 g (13% termelés) terméket nyerünk, amely 3-bróm-1-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-propán.

R_f: 0,62 (SiO₂; diklórmétán).

3,0 g (0,018 mol) kálium-jodidot oldunk 50 ml metil-etil-keetonban, majd az elegyet 30 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Az előző reakciólépésben nyert bromidból 0,8 g mennyiséget (0,0025 mol) oldunk 20 ml metil-etil-keetonban, majd ezt az előző oldathoz adagoljuk. A kapott reakcióelegyet 90 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután

az elegyet körülbelül 60 °C hőmérsékletre hűtjük, és 0,8 g (0,0027 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot, valamint 0,62 g (0,0053 mol) kálium-karbonátot adagolunk az elegyhez. A kapott reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az oldatot leszűrjük Celite szűrési segédanyag segítségével, majd a szűrletből az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlop-kromatográfia segítségével szilikagélen (100 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,4 g (37% termelés) (R)-1-(3-(11H-10-oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter olajos terméket kapunk.

R_f: 0,17 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

0,37 g (0,00094 mol) fenti észtert oldunk 5 ml etanolban, majd az oldathoz 0,13 g nátrium-hidroxid 0,5 ml vízben készült oldatát adagoljuk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd annyi tömény sósavat adagolunk hozzá, hogy pH értéke kisebb mint 1 értékre álljon be (0,5 ml). Ezután a kapott keverékhez 50 ml diklórmétánt, majd 10 ml vizet adagolunk. A kapott oldatban a fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot acetonnal kétszer ismét bepároljuk, majd egyszer etilacetátból bepároljuk. Ezután a szilárd anyagot megszáritjuk és 0,3 g (77% termelés) amorf címbeli vegyületet nyerünk.

HPLC (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis) retenciós idő = 22,57 perc.

Elemanalízis a C₂₂H₂₆N₂P₃, HCl, 1/2 C₄H₈O₂ képlet alapján:

számított: C: 64,49%; H: 6,99%; N: 6,27%;

mért: C: 64,32%; H: 7,05%; N: 5,99%.

13. példa1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetra-
hidro-3-piridin-karbonsav hidroklorid

1,75 g (0,0069 mol, 4. példa szerinti eljárással előállított) 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanolt oldunk 20 ml tetrahidrofuránban és az oldatot nitrogén atmoszférába helyezzük. Ezután az elegyhez 1,44 ml trietilamint adagolunk, a kapott keverékhez hozzátsepegtetünk 0,54 ml (0,0069 mol) metán-szulfonil-kloridot. A beadagolás befejeződése után a reakcióelegyet 45 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és hozzáadagolunk 1,99 g (0,01 mol) 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin-karbonsav etil-észter hidrokloridot, valamint 2,4 ml trietilamint. A kapott keveréket 9 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután további tetrahidrofuránt adagolunk az elegyhez, majd a reakcióelegyet leszűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (100 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 2,1 g (78% termelés) 1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin-karbonsav etil-észter olajos terméket nyerünk.

R_f: 0,25 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

1,7 g (0,0044 mol) fenti észtert oldunk 10 ml etanolban, majd az elegyhez hozzáadagolunk 2,7 ml 4n nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyhez 3,8 ml 4n sósavat adagolunk. Ezután a keveréket 100 ml diklórmetánnal hígítjuk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 1,3 g (76% termelés) fehér, amorf címbeli vegyületet nyerünk. HPLC (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis) retenció idő = 21,16 perc.

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}N_2O_2$, HCl, H_2O képlet alapján:

számított: C: 66,26%; H: 7,01%; N: 6,72%;

mért: C: 66,57%; H: 7,21%; N: 6,33%.

14. példa

(R)-1-(3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Mágneses keverővel, hőmérővel és adagoló tölcsérrel ellátott 100 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 2,1 g (0,01 mol, a Chem. Pharm. Bull., 26, (1978), 942 közleményben leírt eljárással előállított) 5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo[b,g]azocint. Az azocin vegyületet 60 ml száraz toluolban oldjuk, majd az oldathoz lassan hozzáadagolunk 2,0 g (0,013 mol) etil-malonil-kloridot. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután az elegyhez keverés közben 5 ml 0,2n nátrium-hidroxid oldatot és 60 ml vizet adagolunk. A keveréket 100 ml toluollal hígítjuk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 3x75 ml vízzel, majd 75 ml telített sóoldattal mossuk. Ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 3,1 g (95% termelés) olajos 3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-3-oxo-propionsav etil-észter terméket nyerünk.

Hőmérővel és mágneses keverővel, valamint adagoló tölcsérrel ellátott száraz 250 ml térfogatú, háromnyakú gömblombikba bemérünk 1,4 g (0,037 mol) lítium-alumínium-hidridet ($LiAlH_4$). A lombikot nitrogén atmoszférába helyezzük, majd bemérünk 60 ml száraz toluolt és további 6 ml tetrahidrofuránt, amelynek adagolását lassan végezzük. A hőmérsékletet eközben 15-25 °C közötti értéken tartjuk vizes jeges fürdő segítségével. A kapott elegyet 30 percen át keverjük,

majd az előző reakciólépésben előállított 3,0 g (0,0093 mol) amid 18 ml száraz toluolban készült oldatát lassan hozzáadagoljuk a lítium-alumínium-hidrid szuszpenzióhoz, az adagolást 20-25 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Ezután a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez lassan, sorrendben hozzáadagolunk 1,5 ml vizet, 1,5 ml 4n nátrium-hidroxid oldatot és végül 4,5 ml vizet. A kivált csapadékot szűrési segédanyagon (Celite) leszűrjük, majd a toluolos oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyers maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (75 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,4 g (48% termelés) olajos 3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propanol terméket nyerünk. R_f : 0,37 (SiO_2 ; N-heptán/etilacetát=1:1).

1,2 g (0,0045 mol) fenti reakciólépésben előállított alkoholt oldunk 25 ml toluolban, majd az oldathoz 1,5 ml trietilamint adagolunk. Ezután az elegyhez 0,75 ml (0,009 mol) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk, majd a reakcióelegyet 2 órán át keverjük. A reakcióelegyhez ezután 100 ml vizet, majd ezt követően további 100 ml toluolt adunk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot 75 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 2,1 g (0,007 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot és 1,5 g (0,011 mol) kálium-karbonátot adagolunk. A kapott reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet 8 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a keveréket leszűrjük, Celite szűrési segédanyag alkalmazásával, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (75 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazá-

sával tisztítjuk, 1,1 g (61% termelés) olajos (R)-1-(3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]-azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

R_f: 0,29 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

500 mg (0,0012 mol) fenti reakciólépésben előállított észtert oldunk 7 ml etanolban, majd az oldathoz 0,2 g nátrium-hidroxid 1,5 ml vízben készült oldatát adagoljuk. A kapott reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd tömény sósavat adagolunk hozzá, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéket ér el (0,75 ml). A kapott keverékhez 100 ml diklórmétánt, majd ezt követően 50 ml vizet adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot acetonnal újból bepároljuk, majd a kapott maradékhoz etilacetátot adunk és a terméket leszűrjük, majd dietil-éter segítségével mossuk. A kapott szilárd anyagot megszáritjuk és így 0,4 g (71% termelés) amorf címbeli vegyületet nyerünk.

HPLC (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis) retenciós idő = 22,70 perc.

Elemanalízis a C₂₄H₃₀N₂O₂, HCl, ¹/₄ C₄H₈O₂ képlet alapján:

számított: C: 68,72%; H: 7,56%; N: 6,41%;

mért: C: 69,12%; H: 7,94%; N: 6,12%.

15. példa

(R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Mágneses keverővel, hőmérővel és adagoló tölcserrel ellátott 50 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 0,8 g (0,02 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet és ezt nitrogén atmoszférában száraz toluolban szuszpendáljuk. Ezt követően a szuszpenzióhoz hozzáadagoljuk 3,0 g (0,014 mol, a J. Med. Chem.,

6, (1963) 251 közlemény szerinti eljárással előállított) 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-karbonitril 15 ml száraz toluolban készült oldatát. A reakcióelegyet ezután 30 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 150 percen át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet körülbelül 50 °C hőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadagoljuk 4,5 g (0,02 mol) 3-bróm-propil-tetrahydro-piránil-éter 6 ml száraz toluolban készült oldatát. Az adagolást becsepegtetéssel végezzük, ezután a reakcióelegyet 5 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, és ezt követően éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután leszűrjük, majd a kapott oldatot 100 ml 1n sósavval mossuk, és 100 ml további toluollal hígítjuk, végül vízzel mossuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 7,2 g (99% termelés) 5-(3-(tetrahydro-pirán-2-iloxi)-1-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-karbonitril terméket nyerünk.

100 ml térfogatú háromnyakú gömblombikba bemérünk nitrogén atmoszférában 3,5 g (0,045 mol, 50%-os toluolos szuszpenzió) nátrium-amidot. Az előző reakciólépésben előállított 4,0 g (0,011 mol) nitrilt 50 ml száraz toluolban oldjuk, majd a fenti nátrium-amidhoz adagoljuk. A reakcióelegyet 16 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd óvatosan 100 ml vizet adagolunk hozzá. Ezután a keverékhez további toluolt adagolunk, majd a szerves fázist elválasztjuk és híg sósavval mossuk. Ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 3,0 g (81% termelés) olajos nyerterméket 2-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propiloxi)-tetrahydro-piránt nyerünk.

3,0 g (0,009 mol) fent előállított tetrahidropiránt oldunk 30 ml metanolban, majd az oldathoz 10 ml 4n sósavat adagolunk. A reakcióelegyet 15 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyhez 50 ml vizet adagolunk, majd a vizes fázist 3x75 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (100 g) n-heptán/etilacetát 2:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,6 g (24% termelés) olajos 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propanol terméket nyerünk.

R_f: 0,37 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

0,55 g (0,002 mol) fent előállított alkoholt oldunk 25 ml toluolban, majd az oldathoz 1 ml trietilamint adagolunk. Ezután az elegyhez hozzácsepegtetünk 0,5 ml (0,006 mol) metánszulfonil-kloridot, a kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd 75 ml vizet és ezt követően további 100 ml toluolt adagolunk hozzá. A kapott fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot 50 ml metil-etil-etonban oldjuk. Az oldathoz hozzáadagolunk 1,0 g (0,0033 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot, valamint 0,75 g (0,0055 mol) kálium-karbonátot. Ezután az elegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 72 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott keveréket szűrési segédanyagon (hyflo) leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (50 g) heptán/

/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk, 0,25 g (29% termelés) olajos (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

R_f: 0,21 (SiO₂; n-heptán/etilacetát=1:1).

240 mg (0,00061 mol) fent előállított észtert oldunk 4 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadagoljuk 0,1 g nátrium-hidroxid 1 ml vízben készült oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd tömény sósavat adagolunk hozzá, amíg pH értéke kisebb mint 1 értéket ér el (0,4 mol) Ezután az elegyhez 100 ml diklórmétánt, majd 50 ml vizet adagolunk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot acetonnal újra bepároljuk, majd etilacetátot adunk hozzá és a terméket leszűrjük. A kapott terméket dietil-éterrel mosuk, majd megszáritjuk, 0,2 g (73% termelés) amorf, címbeli vegyületet nyerünk. MS (EI) spektrum 363,2 (M⁺-HCl, 15%).

Elemanalízis a C₂₄H₂₉NO₂, HCl, ³/₂ H₂O képlet alapján:

számított: C: 67,52%; H: 7,74%; N: 3,28%;

mért: C: 67,70%; H: 7,77%; N: 3,44%.

16. példa

(R)-1-(3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

Mágneses keverővel, hőmérővel, hidrogéngáz bevezetővel és adagolóval tölcserrel ellátott 100 ml térfogatú gömblombikban oldunk 1,2 g (0,0053 mol) 3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepint 30 ml száraz toluolban. Nitrogén atmoszférában az oldathoz lassan hozzáadagolunk 1,0 g (0,0067 mol) etil-malo-

nil-kloridot, a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután keverés közben hozzáadagoljuk 2,5 ml 0,2n nátrium-hidroxid 30 ml vízben készült oldatát. Az elegyhez ezt követően további 100 ml toluolt adagolunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 3x50 ml vízzel, majd 50 ml telített sóoldattal mossuk. Ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk olajos maradékot nyerünk. A termelés kvatitativ és a terméket további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő reakciólépésben.

Mechanikus keverővel, hőmérővel és adagoló tölcsérrel ellátott 250 ml térfogatú, száraz, háromnyakú gömblombikba bemérünk 800 mg (0,021 mol) lítium-alumínium-hidridet (LiAlH_4). Nitrogén atmoszférában a hidridhez hozzáadagolunk 40 ml száraz toluolt, majd ezt követően lassú ütemben 4 ml tetrahidrofuránt. A hőmérséklet értékét 15-25 °C között tartjuk, vizes jeges fürdő alkalmazásával. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd a fent előállított amid (1,96 g, 0,0053 mol) 10 ml száraz toluolban készült oldatát adagoljuk lassan a lítium-alumínium-hidrid szuszpenzióhoz, az adagolás közben a hőmérsékletet 20-25 °C közötti értéken tartjuk. A reakcióelegyet ezután éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd sorrendben 1 ml vizet csepegtetünk hozzá, és ezután 1 ml 4n nátrium-hidroxid oldatot, majd végül 3 ml vizet adagolunk a keverékhez. A kapott csapadékot szűrési segédanyagon (Celite) leszűrjük, majd a toluolos oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyers maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (75 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,9 g (61% termelés) olajos 3-(3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propanol terméket nyerünk.

R_f : 0,25 (SiO_2 ; n-heptán/etilacetát=1:1).

900 mg (0,0032 mol) fent előállított alkoholt 25 ml toluolban oldunk, majd 1,1 ml trietilamint adunk az oldathoz. Ezután az elegyhez hozzátsepegtetünk 1,0 ml (0,013 ml) metánszulfonil-kloridot, a kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd 100 ml vizet adagolunk hozzá, és ezt követően 100 ml toluollal hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 50 ml metil-etil-ke-tonban oldjuk. Az oldathoz hozzáadagolunk 1,44 g (0,0048 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarátot és 1,1 g (0,008 mol) kálium-karbonátot. A reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, majd 72 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet szűrési segédanyagon (hyflo) leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (50 g) heptán/etilacetát 1:1 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,2 g (14% termelés) olajos 1-(3-(3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észter terméket nyerünk.

R_f : 0,15 (SiO_2 ; n-heptán/etilacetát=1:1).

190 mg (0,00045 mol) fenti észtert oldunk 4 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadagoljuk 0,1 g nátrium-hidroxid 1 ml vízben készült oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd tömény sósavat adagolunk hozzá, ameddig pH értéke kisebb mint 1 értéket ér el (0,4 ml). Ezután az elegyhez 100 ml diklórmétánt, majd ezt követően 50 ml vizet adagolunk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot acetonnal újra bepároljuk, majd etilacetátot adagolunk hozzá, és a terméket leszűrjük, majd dietil-éterrel mossuk. Szárítás után 0,13 g (67% termelés) amorf, címbeli vegyületet nyerünk.

HPLC (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis) retenciós idő = 22,25 perc.

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}N_2O_3$, HCl, $2H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 61,74%; H: 7,50%; N: 6,00%;

mért: C: 61,83%, H: 7,51%; N: 5,98%.

17. példa

(R)-1-(3-(10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav hidroklorid

10 g (0,048 mol, Synthesis, (1985), 550) 11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin 100 ml dimetil-formamidban készült oldatához nitrogén atmoszférában hozzáadagolunk 2,1 g (0,052 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük, majd lassan hozzáadagolunk 3,27 ml (0,052 mol) jód-metánt, a hőmérsékletet az adagolás során 30 °C érték alatt tartjuk, majd az elegyet éjszakán át keverjük. A reakciót ezután 20 ml telített ammónium-klorid oldat adagolásával leállítjuk, majd az elegyet 300 ml jeges vízbe öntjük. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, majd sok vízzel mossuk, és megszárítjuk. Így 10,4 g nyerste termék, 10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepint nyerünk, a terméket 200 ml metanolból átkristályosítjuk és így 6,7 g (63% termelés) 10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepint nyerünk.

O.p.: 210-211 °C.

1H -NMR spektrum (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H 3,37 (s, 3H, N-CH₃), 6,90 (t, 1H), 6,97-7,14 (m, 4H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,91 (sz s, 1H, NH).

5 g (0,022 mol) 10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepint oldunk 50 ml száraz tetrahidrofuranban és nitrogén atmoszférában az

oldathoz lassan jeges fürdővel történő hűtés mellett hozzáadagolunk 9,1 ml (0,025 mol, 23%-os hexános oldat) n-butil-lítiumot. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd hozzáadagoljuk lassú ütemben, szobahőmérsékleten 6,28 g (0,027 mol) 2-(3-bróm-1-propiloxi)-tetrahydro-2H-piran 10 ml száraz tetrahydrofuránban készült oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át 60 °C hőmérsékletre melegítjük, majd éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakciót 20 ml telített vizes ammónium-klorid oldat adagolásával leállítjuk, és a keveréket 200 ml jeges vízre öntjük. Az elegyet 3x150 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2x80 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 9,8 g maradékot nyerünk, amelyet oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (900 ml) diklórmétán/etilacetát 6:1 eluens alkalmazásával tisztítunk. 5,7 g (69% termelés) olajos 10-metil-5-(3-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on terméket nyerünk.

R_f: 0,57 (SiO₂; diklórmétán/etilacetát=8:2).

5,6 g (0,015 mol) 10-metil-5-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ont oldunk 40 ml jégcet és 20 ml tetrahydrofurán, valamint 10 ml víz elegyében, az elegyet 6 órán át 45 °C hőmérsékletre melegítjük, majd ezt követően 200 ml vizet adagolunk hozzá. A keveréket 4x100 ml etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot 4x100 ml vízzel mossuk. Ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 5,3 g maradékot nyerünk, amelyet oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen (500 ml) etilacetát/n-heptán 3:1 eluens alkalmazásával tisztítunk. 2,3 g (53% termelés)

fehér kristályos 10-metil-5-(3-hidroxi-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-ont nyerünk.

R_f: 0,34 (SiO₂; etilacetát/n-heptán=3:1).

O.p.: 177-178 °C.

2 g (0,007 mol) 10-metil-5-(3-hidroxi-1-propil)-5,10-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ont oldunk 50 ml száraz tetrahidrofuránban és az oldathoz 3 ml trietilamint adagolunk nitrogén atmoszférában. Ezután az elegyhez hozzácsepegtetjük 0,69 ml (0,009 mol) metánszulfonil-klorid 10 ml tetrahidrofuránban készült oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyert maradékot 200 ml diklórmétánban oldjuk, majd a szerves oldatot 3x50 ml vízzel mossuk, ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 3,0 g szirupos 3-(11-oxo-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil-metánszulfonátot nyerünk.

2,5 g (0,007 mmol) fenti metánszulfonát 2,56 g (0,0083 mol) (R)-3-piperidin-karbonsav etil-észter tartarát és 5,81 g (0,042 mol) száraz kálium-karbonát 50 ml metil-etil-etonban készült elegyét 60 órán át nitrogén atmoszférában visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, majd a szűrőlepenyt nagymennyiség etilacetáttal mossuk. Az egyesített szerves oldatot 1x100 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal, 2x100 ml vízzel, 1x50 ml telített sóoldattal mossuk, ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 3,13 g nyers-termék (R)-1-(3-(10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav etil-észtert nyerünk, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk a következő reakciólépésben.

2,5 g (0,006 mol) fent előállított észtert oldunk 20 ml etanol és 10 ml víz elegyben. Ezután az oldathoz 0,3 g (0,007 mol) nátrium-hidroxidot adagolunk, majd a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 300 ml vizet adunk, majd a kapott keveréket 2x100 ml dietil-éterrel és 1x100 ml etilacetáttal mossuk. A vizes fázist tömény sósav (2,2 ml) segítségével megsavanyítjuk, majd ezután 3x100 ml diklórmétánnal mossuk. Ezután a vizet elpárologtatjuk és habos maradékot nyerünk, amelyet aceton/2-propanol 1:1 eleggyel eldolgozunk (3x50 ml). Ezután ezt az eldolgozó oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml aceton és 30 ml 2-propanol elegyében oldjuk. Ezután az oldathoz 100 ml dietil-étert adagolunk, majd az elegyet éjszakán át keverjük. A kivált csapadékot leszűrjük, majd dietil-éterrel mossuk, és vákuumban megszáritjuk, 1,14 g (45% termelés) fehér, kristályos címbeli vegyületet nyerünk.

O.p.: 204-206 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{27}N_3O_3$, HCl, $\frac{7}{4} H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 59,86%; H: 6,88%; N: 9,11%;

mért: C: 59,93%; H: 6,97%; N: 8,97%.

18. példa

(R)1-(3-(9(H)-oxo-10H-akridin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav

hidroklorid

15 g (0,077 mol) akridon 200 ml száraz dimetil-formamidban készült oldathoz nitrogén atmoszférában négyrészletben hozzáadagolunk 3,7 g (0,092 mol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet keverjük, amíg a gázfejlődés megszűnik. Ezután az elegyhez hozzácsepegtetjük 21,7 g (0,092 mol) 2-(3-bróm-1-propiloxi)-tetrahydro-2H-pirán 100 ml száraz dimetil-formamid-

ban készült oldatát. A reakcióelegyet 4 órán át 80 °C hőmérsékletre melegítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 800 ml jeges vízbe öntjük, majd a kapott keveréket 4x200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített etilacetátos extraktumot 3x300 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot 150 ml dietil-éterben oldjuk és az át nem alakult kiindulási anyagot leszűrjük. Ezután a szűrletből az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 150 ml 96%-os etanol oldószerből kristályosítjuk. A kapott kristályos anyagot leszűrjük, majd 30 ml 96%-os etanollal és 50 ml dietil-éterrel mossuk. Az eljárást kétszer megismételjük és így 8,5 g (33% termelés) sárgás kristályos 10-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)-akridin-9-ont nyerünk.

O.p.: 140,5-141,5 °C.

¹H-NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1,50-2,00 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,53 (dt, 2H), 4,63 (t, H), 7,24-7,32 (dd, 2H), 7,61-7,76 (m, 4H), 8,58 (dd, 2H).

10-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-propil)-akridin-9-ont reagáltatunk és átalakítunk a címbeli vegyületté a 17. példa szerinti eljárásnak megfelelően.

O.p.: > 280 °C.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1,48 (sz s, 1H), 1,89 (sz m, 2H), 2,02 (sz d, 1H), 2,30 (sz s, 2H), 2,98 (sz d, 2H), 3,42 (sz m, 4H), 3,62 (sz s, 1H), 4,57 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-), 7,37 (t, 2H), 7,86 (dt, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (dd, 2H), 11,00 (sz s, 1H), 12,85 (sz s, 1H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, és ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, tri-fluormetilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;

Y jelentése $>\underline{N}$ -CH₂-csoport, $>\underline{CH}$ -CH₂-csoport vagy $>\underline{C}$ =CH-csoport, ahol az aláhúzott atom a gyűrűrendszer része;

X jelentése oxigénatom, kénatom, $-CR^7R^8$ - általános képletű csoport, $-CH_2CH_2$ -csoport, $-CH=CH-CH_2$ -csoport, $-CH_2-CH=CH$ -csoport, $-CH_2CH_2CH_2$ -csoport, $-CH=CH$ -csoport, $-NR^9$ - általános képletű csoport, $(C=O)$ -csoport, $-O-CH_2$ -csoport, $-(C=O)$ -csoport vagy $-(S=O)$ -csoport, ahol R^7 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

r jelentése 1, 2 vagy 3 egész szám;

m jelentése 1 vagy 2 egész szám; és

n jelentése 1, amennyiben m jelentése ugyancsak 1 egész szám, és

n jelentése 0, amennyiben m jelentése 2 egész szám;

R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy amennyiben m jelentése 2, együttesen egy kétszeres kötés; és

R^6 jelentése hidroxilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxicssoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely az alábbi anyag lehet:

(R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin-karbonsav;

(R)-1-(3-(fluorén-9-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

1-(3-(5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

1-(3-(tioxantén-9-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-butyl)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(3-klór-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(10H-fenoxazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(S)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-pirrolidin-ecetsav;

(R)-1-(3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-ilidén)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(2-trifluor-metil-10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(5-oxo-10H-fenotiazin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(11H-10-Oxa-5-aza-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridin-karbonsav;

(R)-1-(3-(6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,g]azocin-12-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciklohepten-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-5-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

(R)-1-(3-(9(H)-oxo-10H-akridin-10-il)-1-propil)-3-piperidin-karbonsav;

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) a (II) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R^1 , R^2 , X, Y és r jelentése a korábban megadott, és W jelentése alkalmas hasadócsoporthoz, mint például halogénatom, p-toluol-szulfonát-csoport vagy mezilát-csoport, a (III) általános képletű vegyülettel, ahol az általános képletben R^4 , R^5 , R^6 , m és n jelentése az (I) általános képletre megadott, reagáltatjuk; vagy

b) az (I) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R^6 jelentése 1-8 szénatomos alkoxicsoporthoz, hidrolizáljuk, és így az (I) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R^6 jelentése hidroxilcsoport állítjuk elő.

4. Gyógyszerkészítmény, amely aktív hatóanyagként az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmaz.

5. Gyógyszerkészítmény, amely alkalmas neurogén gyulladás kezelésére, és amely az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmaz.

6. A 4. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amely 0,5 mg - 1,000 mg közötti 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz egy egységdózisban.

7. Eljárás ilyen kezelést igénylő betegben neurogén gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

8. Eljárás ilyen kezelést igénylő betegben neurogén gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény adagoljuk.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, amely alkalmas neurogén gyulladás kezelésére.

A meghatalmazott

Ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 141.
t. 34-24-950, Fax: 34-24-323

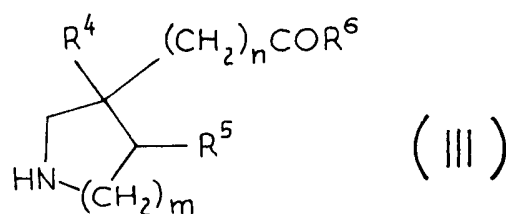
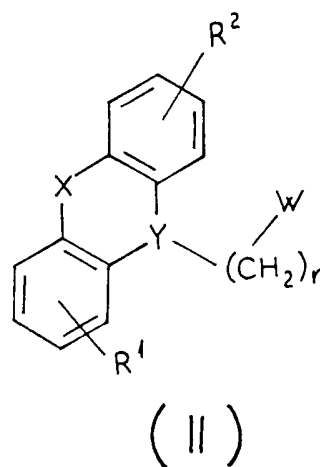
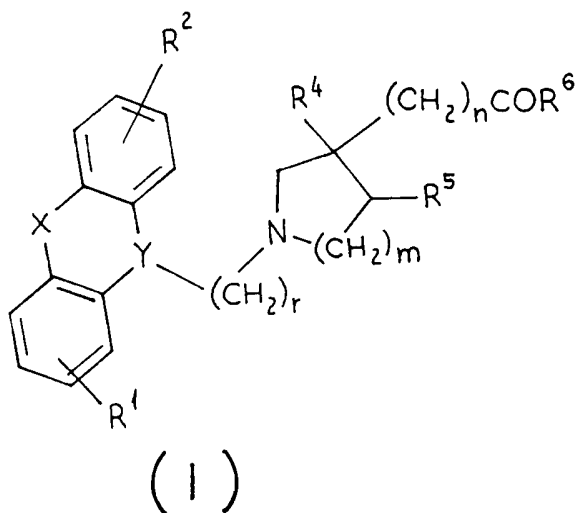
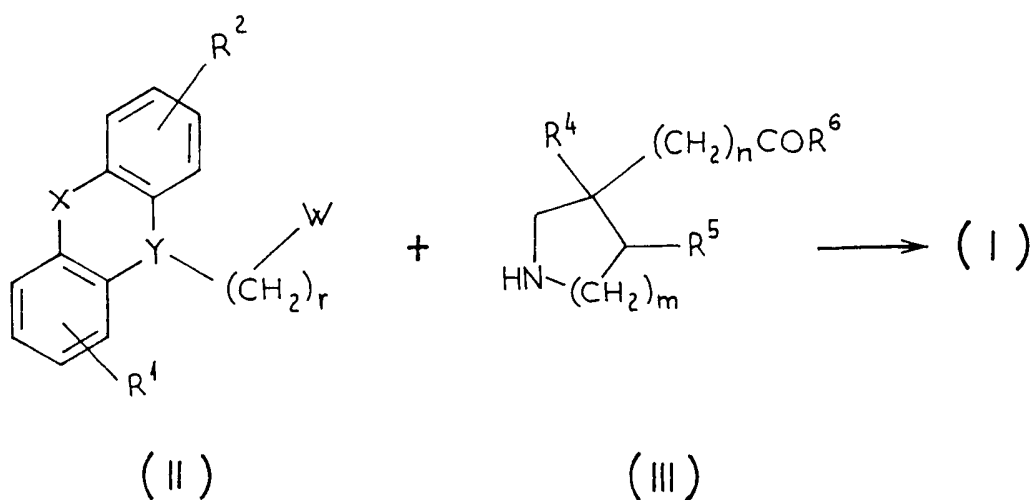
szabadalmi

Szentpéteri

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/1

75878

1. Reakcióvázlat

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Nemzetközi

Szabadalmi Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Tel.: 34-24-950, Fax: 34-24-323