

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

186 584

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 223/16

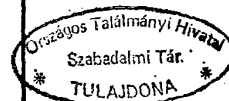
C 07 D 243/10

A bejelentés napja: (22) 82.05.18. (21) (1581/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 81.05.19.
(31) (P 31 19 874.0)

A közzététel napja: (41) (42) 83.10.28.

Megjelent: (45) 1989. 01. 23.



Feltaláló(k): (72)

dr. REIFFEN Manfred, dr. HAUER Norbert,
dr. AUSTEL Volkhard, dr. EBERLEIN Wolfgang,
dr. PIEPER Helmut, dr. KECK Johannes,
vegyszer, Biberach, DE dr. KRUGER Gerd,
vegyszer, Biberach, dr. HEIDER Joachim,
dr. NOLL Klaus vegyszer, Warthausen, DE
prof. dr. KOBINGER Walter, dr. LILLIE
Christian, farmakológusok, Wien, AT

Szabadalmaz: (73)

dr. Karl Thomae GmbH,
Biberach/Riss, DE

(54)

Eljárás új benzazepin-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány eljárás az I általános képletű új benzazepin-származékok és savaddíciós sóik előállítására. Ebben a képletben

A $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ vagy

R_7

$-\text{C}=\text{N}$ képletű csoportot jelent, az utóbbi képletben R_7 alkilcsoport, B metilén- vagy karbonilcsoport vagy

A $-\text{CO}-\text{CO}-$ csoport és B metilén- vagy karbonilcsoport,

E adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport, hidroxycsoporttal szubsztituált n-propilén-csoport vagy hidroxycsoporttal szubsztituált n-butilén-csoport,

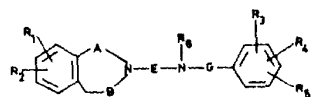
G adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált metilén- vagy etilén-csoport,

R_1 és R_2 hidroxil-, alkil-, alkoxi- vagy fenil-alkoxi-csoport vagy egyikük hidrogénatom vagy R_1 és R_2 együtt alkilén-dioxi-csoport,

R_3 és R_4 hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, vagy cianocsoport vagy egyikük nitrocsoport vagy R_3 és R_4 együtt alkilén-dioxi-csoport,

R_5 hidrogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy bisz(alkoxi-karbonil)-amino-csoport vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált metil-amino- vagy etil-amino-csoport és R_6 hidrogénatom, alkil-, fenil-alkil-, alkanoil-, alkoxi-karbonil- vagy alkenilcsoport.

Az új vegyületeknek szívfrekvenciát csökkentő hatásuk van.



A találmány tárgya eljárás új benzazepin-származékok és savaddíciós sóik, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az 1 584 844 számú nagybritanniai szabadalmi leírásban az (A) képletű vegyületet és annak fiziológiailag elviselhető savakkal képzett addíciós sóit írták le, amelyek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, enyhe vérnyomást csökkentő hatás mellett, különösen szelektív szívfrekvenciacsökkentő hatással.

Meglepő módon, most azt találtuk, hogy az I általános képletű új benzazepin-származékok a fentieket felülmúló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ugyanis hosszabb hatásidőtartammal és csekélyebb mellékhatásokkal, különösen erősebb szívfrekvencia csökkentő hatással.

A találmány tárgya tehát az I általános képletű benzazepin-származékok, azoknak savaddíciós sói, különösen fiziológiailag elviselhető szerves savakkal képzett addíciós sói előállítására szolgáló eljárások, és az azokat tartalmazó gyógyszerek előállítása.

A fenti I általános képletben

A $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$, $-CH_2-CO-$ csoportot 5 5
(a) általános képletű csoportot jelent, amelyben R_7 1-3 szénatomszámú alkilcsoportot jelent és B a metilén- vagy karbonilcsoport, vagy

A $-CO-CO-$ csoport és B metilén- vagy karbonilcsoport,

E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport, 2-helyzetben hidroxilcsoporttal szubsztituált n-propilén-csoport,

G metilén- vagy etilén-csoport,

R_1 és R_2 azonosak vagy különbözők lehetnek, hidroxilcsoportok, alkil-, alkoxi- vagy fenil-alkoxycsoportok – amelyekben minden egyes alkilrész 1-3 szénatomos – vagy R_1 és R_2 egyike hidrogénatom is lehet, vagy R_1 R_2 -vel együtt 1 vagy 2 szénatomos alkiléndioxycsoport,

R_3 és R_4 azonosak vagy különbözők lehetnek, hidrogén- vagy halogénatomok, hidroxilcsoportok, 1-4 szénatomszámú alkil- vagy alkoxycsoportok, trifluor-metil-, vagy ciánocsoportok vagy R_3 és R_4 egyike nitrocsoporthoz is lehet, vagy R_3 és R_4 együtt 1 vagy 2 szénatomos alkiléndioxycsoport,

R_5 hidrogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxi- karbonil-, amino- vagy bisz(alkoxikarbonil)-amino-csoport, amelyekben minden egyes alkilrész 1-3 szénatomos, vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált metil-amino- vagy etil-amino-csoport és

R_6 hidrogénatom, alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkoxikarbonilcsoport, amelyekben az alkilrész minden esetben 1-3 szénatomos, vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport.

Az R_1-R_6 , E és G definíciójánál említett csoportok például a következők lehetnek:

R_1 metil-, etil-, propil-, izopropil-, hidroxil-metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, benziloxi-, 1-fenil-etoxi-, 2-fenil-etoxi- vagy 3-fenil-propoxycsoport,
 R_2 hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, benziloxi-, 1-fenil-etoxi-, 2-fenil-etoxi-, 2-fenil-propoxi- vagy 3-fenil-propoxi-csoport,
 R_3 illetve R_4 azonosak vagy különbözőek, hidrogén-

atom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, hidroxil-, metoxi-etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-trifluor-metil- vagy ciánocsoport. R_3 vagy R_4 nitrocsoporthoz is lehet.

R_5 hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, amino-, dimetilamino-, dietilamino-, dipropil-amino-, metil-etilamino-, etil-propilamino-, metil-propilamino-, formilamino-, acetilamino-, propionil-amino-, etoxikarbonilamino-, propoxikarbonilamino-, izopropoxikarbonilamino-, bisz(etoxikarbonil)amino-vagy $\beta\beta\beta$ -trifluoretilaminocsoport,

R_6 hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, benzil-, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 3-fenil-propil-, allil-, butén-2-il-, butén-3-il-, pentenil-, formil-, acetil-, propionil-, metoxikarbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, vagy izopropoxi-karbonil-csoport,

R_1 és R_2 együtt és/vagy R_3 és R_4 együtt metiléndioxycsoport vagy etiléndioxycsoport.

E etilén-, n-propilén-, n-butilén-, 1-metiletilén-, 2-etil-etilén-, 1-propil-etilén-, 1-metil-n-propilén-, 2-metil-, 3-etil-n-propilén-, 2-propil-n-propilén-, 2-metil-n-butilén-, 2-hidroxi-n-propilén-csoport, és G metilén- vagy etilén-csoport.

A fenti I általános képletű vegyületek közül előnyben részesülnek mindazok, amelyekben

A $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$, $-CH_2-CO-$ vagy
 CH_3 5 5 5 5
C=N- 5

csoport és B metilén- vagy karbonilcsoport vagy

A $-CO-CO-$ csoport és B metilén-csoport,

E etilén-, n-propilén-, n-butilén-, 2-metil-n-propilén- vagy 2-hidroxi-n-propilén-csoport,

G metilén- vagy etilén-csoport,

R_1 metil-, hidroxil-, benziloxi-, vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoport,

R_2 hidrogénatom, metil-, hidroxil- vagy metoxycsoport vagy

R_1 és R_2 együtt metiléndioxycsoport,

R_3 hidrogén-, fluor-, klór-, vagy brómatom, trifluor-metil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport,

R_4 hidrogén-, klór vagy brómatom, metil-, metoxi- vagy ciánocsoport vagy R_3 és R_4 együtt metiléndioxycsoport,

R_5 hidrogénatom, hidroxil-, metoxi-, amino-, acetil-amino-, etoxikarbonil-amino-, bisz(etoxi-karbonil)-amino-, dimetilamino- vagy $\beta\beta\beta$ -trifluoretilaminocsoport és

R_6 hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, allil-, benzil-, acetil-, vagy etoxikarbonilcsoport és ezeknek savas addíciós sói, különösen fiziológiailag elviselhető szerves savakkal képzett savas addíciós sói.

Különösen előnyben részesítettek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben

A $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ vagy $-C=N-$ csoportot 5 5 5
tot és

B karbonilcsoportot vagy

A $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ vagy $-CO-CO-$ csoportot és 5 B metilén-csoportot,

E n-propilén-csoportot,

G etilén csoportot,
 R₁ metoxicsoprotot, vagy hidroxilcsoprotot,
 R₂ metoxicsoprotot,
 R₃ metoxi- vagy trifluormetilcsoprotot, klór- vagy
 brómatomot,
 R₄ metoxicsoprotot, hidrogénatomot, klór- vagy
 brómatomot,
 R₃ és R₄ együtt metiléndioxi-csoportot,
 R₅ hidrogénatomot, amino- vagy metoxicsoprotot
 és
 R₆ hidrogénatomot, metil-, etil-, n-propil- vagy allil-
 csoportot jelent, valamint ezek fiziológiailag el-
 viselhető szervetlen és szerves savakkal képzett
 savas addíciós sói.

A találmány szerint az új vegyületeket a követke-
 ző eljárásokkal állítjuk elő:

a) Egy II általános képletű vegyület reagáltatunk
 — amelyben A és B a fent megadott, R₁ és R₂ mind-
 egyike védőcsoporttal védett hidroxilcsoprot, például
 trimetil-sziloxi-acetoxi-, benziloxi- vagy tetrahidropi-
 raniloxicsoprot, vagy R₁ és R₂ a bevezetőben emlí-
 tett jelentésűek — egy III általános képletű vegyület-
 tel,
 — amelyben R₆ és E és G a fent megadott, R₃–R₅
 mindegyike védőcsoporttal védett hidroxilcsoprot;
 például trimetilsziloxi-, acetoxi-, benziloxi-, vagy
 tetrahidropiraniloxicsoprot vagy jelentésük azonos
 R₃–R₅ fent megadott jelentésével és Z nukleofil
 kilépőcsoportot, egy halogénatomot vagy szulfoxi-
 csoportot, például klór-, bróm- vagy jódatomot,
 metánszulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi- vagy etoxi-
 szulfoniloxi-csoportot jelent- vagy annak adott eset-
 ben a reakcióegyben lévő IIIa általános képletű
 belső kvaterner sójával
 — amelyben E, G, Z, R₃–R₅ és R₆ a fentiekben
 megadott —, és adott esetben ezt követően egy al-
 kalmazott védőcsoportot lehasítunk.

A reakciót kívánt esetben oldószerben vagy oldó-
 szerkeverékben, például acetonban, dimetil-forma-
 midban, aceton-dimetilformamid keverékében, dime-
 til-szulfoxidban vagy klór-benzolban és célszerűen
 — a Z általános képletű csoport reakcióképességének
 megfelelően — 0°–150°C hőmérsékleten, előnyösen
 azonban az alkalmazott oldószer forráshőmérséklet-
 tén hajtjuk végre. Előnyös egy savmegkötő szer-
 jelenléte, mint például egy alkoholáté- mint a ná-
 trium-metilát-, alkálihidroxidé — mint a nátrium-hi-
 droxid-, alkáli-karbonáté- mint a kálium-karbonát-,
 alkáliamidé, mint a nátrium-amid-, alkálihidridé-
 — mint a nátriumhidrid-, vagy tercier szerves bázisé-
 — mint a trietilamin vagy piridin: vagy reakciógyorsító,
 például a káliumjodid jelenléte.

Az alkalmazott védőcsoport lehasítását adott
 esetben előnyösen hidrolízissel valósítjuk meg vizes
 oldószerben, például vízben, izopropanol és víz,
 tetrahidrofuran, és víz vagy dioxán és víz keveréké-
 ben, sav, például sósav vagy kénsav jelenlétében vagy
 alkálihidroxid, így nátrium-hidroxid vagy kálium-
 hidroxid jelenlétében 0° és 100°C között, elő-
 nyösen a reakcióelegy forráshőmérsékletén. A benzil-
 csoport lehasítása azonban hidrogénezéssel is meg-
 valósítható például hidrogénnel palládium-szén katali-
 zátor jelenlétében, oldószerben, így metanolban, eta-
 nolban, etilacetátban vagy jégecetben, adott esetben
 sav, így sósav hozzáadása mellett 0° és 50°C között,
 előnyösen azonban szobahőmérsékleten és 1-7 bar

hidrogéngáz nyomásnál, előnyösen azonban 3-5
 bar nyomás mellett.

5 b) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására,
 amelyek képletében R₆ hidrogénatom, 3-5 szénato-
 mos alkenilcsoprot, 1-3 szénatomos alkilcsoprot
 vagy alkilrészében 1-3 szénatomot tartalmazó fenil-
 alkilcsoprot, egy IV általános képletű vegyületet
 10 reagáltatunk egy V általános képletű vegyülettel,
 — ezekben a képletekben A, B, E + G a bevezetőben
 megadottak, R₁–R₅ mindegyike védőcsoporttal vé-
 dett hidroxilcsoprot, például mindegyik trimetil-
 sziloxi-, acetoxi-, benziloxi- vagy tetrahidropiranil-
 oxi-csoport vagy R₁–R₅ a fent említett jelentésével
 15 azonosak,
 U vagy V egyike R₆ ·NH- általános képletű csoportot
 jelent, R₆ hidrogénatomot, 3-5 szénatomos alkenil-
 csoportot, 1-3 szénatomos alkil- vagy fenil-alkilcsop-
 rotot jelent,
 U vagy V másika nukleofil kilépő csoport, így halo-
 génotom vagy szulfoniloxicsoprot, például klór-,
 20 bróm- vagy jódatom, metánszulfoniloxi-, p-toluol-
 szulfoniloxi- vagy etoxi-szulfoniloxicsoprot vagy
 U az E általános képletű csoport β-állású hidrogén-
 atomjával együtt oxigénatom azaz epoxigyűrű és V
 R₆ ·NH-csoport, R₆ jelentése a fent definiált- és ezt
 25 követően adott esetben egy alkalmazott védőcsoport-
 tot lehasítunk.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószer-
 keverékben, mint acetonban, dietil-éterben, metil-
 formamidban, dimetil-formamidban, dimetil-szulf-
 oxidban, benzolban, klórbenzolban, tetrahidrofuran-
 30 ban, benzol és tetrahidrofuran keverékében, dioxán-
 ban, vagy a IV és/vagy V általános képletű vegyületek-
 nek a feleslegében és adott esetben savmegkötő szer-
 például alkoholáté, mint kálium-tercier-butilát, alkáli-
 hidroxid, mint nátrium- vagy kálium-hidroxid, al-
 káli-karbonát, mint kálium-karbonát, alkáli-amid,
 35 mint nátrium-amid, alkáli-hidrid, mint nátrium-
 hidrid, tercier szerves bázis, mint trietilamin, vagy
 piridin jelenlétében, miközben az utóbbiak egyidejű-
 leg oldószerként is szolgálhatnak — vagy reakció-
 gyorsító, így kálium-jodid jelenlétében a nukleofil
 40 kicserélhető csoportok reakcióképességének meg-
 felelően célszerűen 0° és 150° között, előnyö-
 sen 50°–120°C-on, például az alkalmazott oldó-
 szer forráshőmérsékletén hajtjuk végre. A reakciót
 azonban oldószer nélkül is megvalósíthatjuk. Külö-
 45 nösen előnyös azonban a reakciót szerves tercier
 bázis vagy az alkalmazott V általános képletű amin
 feleslegének jelenlétében végezni.

Ezt követően adott esetben az alkalmazott védő-
 csoport lehasítását, előnyösen hidrolitikus úton
 vizes oldószerben, például vízben, izopropanol-víz,
 tetrahidrofuran-víz, vagy dioxán-víz keverékében,
 50 sav, mint sósav vagy kénsav jelenlétében vagy al-
 káli-hidroxid, mint nátrium-hidroxid vagy kálium-
 hidroxid jelenlétében hajtjuk végre 0° és 100°C
 között, előnyösen a reakcióelegy forráshőmérsék-
 letén.

55 A benzilcsoprot lehasítása azonban hidrogénezés-
 sel is bekövetkezhethet, például hidrogéngázzal katali-
 zátor, mint palládium-szén jelenlétében, oldószerben,
 metanolban, etanolban, etilacetátban vagy jégecet-
 ben, adott esetben sav, így sósav hozzáadása mellett
 60 0° és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen azon-
 ban szobahőmérsékleten és 1-7 bar hidrogén gáz

nyomás mellett, előnyösen azonban 3-5 bar nyomáson.

c) Olyan I általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomot tartalmazó fenil-alkilcsoport, egy VI általános képletű vegyületet reagáltatunk,

– amelyben A, B, E, R_1 és R_2 a bevezetőben megadott, miközben az $E-CH_2-$ vagy CH_3- csoportjában két hidrogénatomot oxigénatom helyettesít – egy VII általános képletű aminnal, – amelyben G és R_3-R_5 a bevezetőben megadott jelentésű és R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy az alkilrészben 1-3 szénatomot tartalmazó fenil-alkilcsoport – redukálószer jelenlétében.

A reakciót célszerűen egy megfelelő oldószerben vagy oldószer keverékben, így metanolban, etanolban, etanol-etilacetát keverékében vagy dioxánban, 0° – $100^\circ C$ között, előnyösen azonban 20° és $80^\circ C$ között hajtjuk végre.

Különösen előnyös egy komplex-fém-hidrid, így litium- vagy nátrium-ciano-bór-hidrid jelenlétében történő redukatív aminálás, előnyösen 6-7 pH értékű és szobahőmérsékleten, vagy olyan I általános képletű vegyületek előállításához, amelyekben R_6 hidrogénatom, hidrogénező katalizátor, például hidrogén-gáz és palládium-szén jelenlétében 5 bar hidrogén-gáz nyomás mellett végzett redukció. Az adott esetben jelenlévő benzilcsoportokat egyidejűleg hidrogénezéssel lehasítjuk, és/vagy a kettős kötések hidrogénnel telítjük.

d) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomot tartalmazó fenil-alkilcsoport, egy VIII általános képletű vegyületet reagáltatunk,

– amelyben A, B, E, R_1 és R_2 a bevezetőben megadott jelentésű és R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomot tartalmazó fenil-alkilcsoport – egy XI általános képletű vegyülettel – amelyben R_3-R_5 és G a bevezetőben megadott jelentésű, miközben a G csoportban a G csoport két hidrogénatomja egy $-CH_2-$ vagy egy metilcsoportban oxigénnel van helyettesítve – redukálószer jelenlétében.

A reakciót célszerűen megfelelő oldószerben vagy oldószerkeverékben, így metanolban, etanolban, etanol-etilacetát keverékében vagy dioxánban hajtjuk végre 0° és $100^\circ C$ között, előnyösen azonban 20° és $80^\circ C$ között.

Különösen előnyös a redukatív aminálást egy komplex fémhidrid, mint litium- vagy nátrium-cian-bór-hidrid jelenlétében, előnyösen 6-7 pH érték mellett szobahőmérsékleten kivitelezni, vagy az olyan I általános képletű vegyületek előállításához

– amelyekben R_6 hidrogénatom – hidrogénező katalizátor jelenlétében, például hidrogén-gázzal palládium-szén jelenlétében 5 bar hidrogén-gáz nyomás mellett dolgozni. Eközben az adott esetben jelenlévő benzilcsoportokat egyidejűleg hidrogénezéssel lehasítják és/vagy a kettős kötések hidrogénezhetők.

e) Az olyan I általános képletű vegyületek előállí-

tásához, amelyben A $-NH-CO-$ csoport, E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén, n-propilén- vagy n-butilén-csoport és R_6 hidrogénatomtól eltérő, egy X általános képletű vegyületet

– amelyben B és G a bevezetőben definiált jelentésű, E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport, R_1-R_4 mindegyike védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, például trimetil-szililoxi-, acetoxi-, benziloxi-, vagy tetrahidropiranyiloxics csoport vagy R_1-R_4 a bevezetőben említett jelentésével bírnak, R_5 védőcsoporttal védett hidroxil-, aminocsoport, vagy az aminocsoport kivételével az R_5 -re a bevezetőben megadott jelentésű és R_6 hidrogénatom kivételével az R_6 -ra a bevezetőben megadott jelentéssel bír vagy az aminocsoport védőcsoportja – egy XI általános képletű szén-származékkal reagáltatunk

– amelyben W azonos vagy különböző lehet, és egy nukleofil kilepőcsoport, mint klór- vagy brómatom, adott esetben halogénatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkoxics csoport vagy imidazolil-(2)-csoport –, és adott esetben ezt követően az alkalmazott védőcsoportot lehasítjuk.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerkeverékben, mint metilénkloridban, széntetrakloridban, benzolban, tetrahidrofuranban, benzoltetrahidrofuran keverékében, dioxánban vagy acetonitrilben hajtjuk végre, célszerűen 0° és $150^\circ C$ között, előnyösen azonban az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletén, például 40° – $100^\circ C$ között és adott esetben savmegkötő szer mint a kálium-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, piridin vagy trietil-amin – jelenlétében, miközben az utóbbi egyidejűleg oldószerként is szolgálhat. A reakció oldószer nélkül is kivitelezhető. Ha a XI általános képletű vegyületben legalább az egyik X csoport egy 1-4 szénatomos alkoxics csoportot jelent, úgy a reakciót előnyösen az alkalmazott észternek a feleslegében hajtjuk végre, ami egyidejűleg oldószerként is szolgálhat.

Az adott esetben ezt követő védőcsoport lehasítása előnyösen hidrolízissel történik vizes oldószerben, például vízben, izopropanol és víz, tetrahidrofuran és víz, vagy dioxán és víz elegyében, sav, mint sósav vagy kénsav jelenlétében, vagy alkáli-hidroxid mint nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében 0° és $100^\circ C$ között, előnyösen a reakcióelegy forráspontján. A benzilcsoport lehasítása azonban hidrogénezéssel is történhet, például hidrogén-gázzal katalizátor, mint a palládium-szén jelenlétében, oldószerben, így metanolban, etanolban, etilacetátban vagy jégecetben, adott esetben sav, mint sósav hozzáadása mellett 0° és $50^\circ C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten és 1-7 bar hidrogén-gáz nyomás mellett, előnyösen azonban 3-5 bar nyomáson.

f) Az olyan I általános képletű vegyületek előállításához, amelyekben A $-CH_2-CH_2-$ csoport, R_1 és R_2 nem benziloxics csoport, R_3 és R_4 nem nitrocs csoport és R_6 nem benzil- vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport, egy XII általános képletű vegyületet hidrogénezünk,

– amelyben R_1-R_5 , B és G a bevezetőben definiált jelentésű, miközben R_3 vagy R_4 nem lehet nitrocs csoport, azon esetben, ha R_5 aminocsoport.

A hidrogénezést oldószerben vagy oldószerkeverékben, mint metanolban, etanolban, etilacetátban vagy jégecetben katalitikusan gerjesztett hidrogénnel, például hidrogéngázzal, platina- vagy palládium-szén jelenlétében, 1-7 bar hidrogéngáz nyomás mellett, előnyösen azonban 3-5 bar nyomáson és 0° és 75° C között, előnyösen azonban 20° és 50° C között hajtjuk végre. Ha a XII általános képletű vegyületben R_6 benzilcsoport, úgy ezt egyidejűleg hidrogénatommal helyettesítjük, vagy ha R_1 és/vagy R_2 benziloxicsoport, úgy ezeket a hidrogénezés során mindig hidroxicsoporttá alakítjuk át.

g) Egy XIII általános képletű vegyületet,

– amelyben R_1 – R_4 , A, B, E és G a bevezetőben megadott jelentésű, miközben az R_1 – R_4 csoport közül legalább egyik hidroxilcsoport, R_5 hidroxilcsoport, aminocsoport vagy R_6 -nak hidrogénatomnak kell lennie – egy XIV általános képletű vegyülettel reagtatunk.

– amelyben R_8 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoportot is jelent, ha R_6 hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport fenilcsoporttal szubsztituálva, ha R_1 vagy R_2 hidroxilcsoport és/vagy R_6 hidrogénatomot jelent, és X nukleofil kilepőcsoport, így halogénatom vagy szulfoniloxi-csoport, például klór-, bróm- vagy jódatom, metán-szulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- vagy metoxi-szulfoniloxi-csoport, vagy abban az esetben, ha az R_1 – R_5 csoportok közül legalább egy hidroxilcsoportot jelent, X az R_8 csoport α -helyzetű hidrogénatomjával együtt diazo-csoport, vagy abban az esetben is, ha R_6 hidrogénatom vagy R_5 aminocsoportot képvisel, oxigénatomot jelent.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerkeverékben, így dietil-éterben, metanolban, acetonban, tetrahidrofuranban, dioxánban, acetonitrilben, piridinben vagy dimetil-formamidban hajtjuk végre, adott esetben bázis, így káliumkarbonát, kálium-hidroxid, kálium-tercier-butilat vagy nátrium-hidrid jelenlétében 0° és 150° C között, előnyösen 20° és 120° C közötti hőmérsékleten.

Ha X nukleofil kilepőcsoport, úgy a reakciót előnyösen alkilezőszerrel, így metil-jodiddal, dimetil-szulfáttal, etil-jodiddal, dietilszulfáttal, propil-bromiddal, allil-bromiddal, benzil-kloriddal, fenil-etil-bromiddal vagy p-toluolszilfonsav-izopropilészterrel savmegkötő szer jelenlétében 20° és 80° C között hajtjuk végre. A reakció lebonyolítható oldószer nélkül is.

Ha X az R_8 csoport α -helyzetű hidrogénatomjával együtt diazocsoport, úgy a reakciót előnyösen diazometánnal vagy diazoetánnal hajtjuk végre, 0 és 30° C között, vagy ha oxigénatom, úgy a nitrogénatom alkilezéséhez a reakciót redukálószer jelenlétében 0° és 120° C közötti hőmérsékleten, például hangyasavval 80° és 110° C közötti hőmérsékleten vagy nátrium-ciano-bórhidriddel szobahőmérsékleten és 6-7 pH érték mellett végezzük.

h) Az olyan I általános képletű vegyületek előállításához, amelyben A nem $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, R_3 klór- vagy brómatom és R_5 aminocsoport, egy XV általános képletű vegyületet halogénezünk – R_1 , R_2 , R_4 , R_6 , B, E, és G a bevezetőben definiált jelentésű, A' a $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport kivételével az A csoportra bevezetőben megadott jelentéssel bír és R_5 amino-csoport.

A reakciót halogénezőszerszel, például klórgázzal, brómmal, tribrómfenollal vagy fenil-jód-dikloriddal, előnyösen oldószerben vagy oldószerkeverékben hajtjuk végre, például 50–100%-os ecetsavban vagy tetrahidrofuranban, terciér szerves bázis jelenlétében, adott esetben nehézfém-vegyület, így higany(II)-oxid jelenlétében és célszerűen 0° és 50° C közötti hőmérsékleten. A XV általános képletű vegyület egy móljára – amely mint bázis vagy sóként használható fel, például mint mono-, di- vagy trihidroklorid – célszerűen egy vagy két mól halogénezőszert vagy csekély, felesleget alkalmazunk. Ha a reakció során a hidroklorid só keletkezik, ezt, mint ilyent közvetlenül izoláljuk vagy kívánt esetben a bázison keresztül tovább tisztítjuk.

i) Olyan I általános képletű vegyület előállításához, – amelyben A-COCO-csoport, E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport és B- CH_2 -csoport, egy XVI általános képletű vegyületet, – amelyben R_1 – R_6 , E és G a bevezetőben megadott jelentésű – oxidálunk.

Az oxidációt előnyösen oxidálószerrel, így kálium-permanganáttal, szelén-dioxiddal vagy nátrium-bikromáttal megfelelő oldószerben vagy oldószerkeverékben, így vízben, víz-dioxán elegyben, jégecetben, víz-ecetsav elegyben vagy ecetsav-anhidridben hajtjuk végre 0° és 100° C között, előnyösen 20° és 80° C közötti hőmérsékleten.

Ha a találmány szerint olyan I általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében B karbonil-csoport, úgy ezt redukció során olyan I általános képletű vegyületté alakítjuk át, amelyben B metilén-csoportot jelent, és/vagy

ha olyan I általános képletű vegyületet kapunk – amelyben A nem $-\text{CH}=\text{CH}-$, R_7 $-\text{C}=\text{N}-$ csoport és R_6 benzil- vagy 1-fenil-etilcsoport – úgy ezt katalitikus hidrogénezéssel olyan I általános képletű, megfelelő vegyületté alakítjuk át, amelyben R_6 hidrogénatom, és/vagy

ha olyan I általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_3 és R_4 nitrocsoport, úgy ezt redukcióval alakítjuk át olyan I általános képletű, megfelelő vegyületté, amelyben R_5 aminocsoport és/vagy

ha olyan I általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_6 hidrogénatom és/vagy R_5 aminocsoport, úgy ezt acilezéssel, olyan I általános képletű, megfelelő vegyületté alakítjuk, amelyben R_6 alkanoil- vagy alkoxi-karbonilcsoport és/vagy R_5 alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy bisz(alkoxi-karbonil)aminocsoport, miközben az alkilrész mindig 1-3 szénatomos és/vagy ha olyan I általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_5 aminocsoport, R_6 nem hidrogénatom, R_3 és R_4 sohasem ciano-csoport, úgy ezt a diazóniumsón keresztül olyan I általános képletű, megfelelő vegyületté alakítjuk át, amelyben R_5 hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy alkoxicsoport vagy R_5 hidrogénatom és R_3 halogénatom vagy cianocsoport.

Az utólagos redukciót előnyösen fémhidriddel, így litium-alumínium-hidriddel vagy diboránnal oldószerben, így dietil-éterben, tetrahidrofuranban vagy dioxánban 0° és 100° C között, előnyösen azonban 30° és 85° C között hajtjuk végre.

Az utólagos redukálást, illetve katalitikus hidrogénezést oldószerben, így metanolban, etanolban

etilacetátban vagy jégecetben hidrogéngázzal katalizátor, így platina vagy palládium-szén jelenlétében 1-7 bar hidrogéngáz nyomás mellett, előnyösen azonban 3-5 bar nyomáson és 0° és 75°C hőmérsékleten, előnyösen azonban 20° és 50°C között hajtjuk végre. Eközben a jelenlévő nitro- és cianocsoportok egyidejűleg szintén redukálódnak.

Az utólagos acilezést például acetilkloriddal, ecetsavanhidriddel, propionsavanhidriddel vagy a megfelelő klór-hangyasav-észterrel, például klór-hangyasav-etilészterrel, – amely egyidejűleg oldószerként is szolgálhat – adott esetben oldószerben, így víz és tetrahidrofuran keverékében, dietil-éterben, tetrahidrofuranban vagy metilén-kloridban hajtjuk végre, adott esetben bázis, így trietilamin vagy piridin jelenlétében, miközben a tercier-amin egyidejűleg oldószerként is szolgálhat, 0° és 100°C hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőfokon. A reakció oldószer nélkül is végbemegy.

A diazóniumsónak utólagos reakcióját, például a fluoro-borátnak kénsavban a hidrokloridnak, a hidroszulfátnak vagy a hidrojodidnak szükség esetén réz vagy a megfelelő réz(I)-só, így réz(I)klorid-só, réz(I)-bromid-brómhidrogénsav vagy trinátrium-réz(I)-cianid jelenlétében 7 pH értéknel, enyhén emelt hőmérsékleten, például 15° és 100°C között hajtjuk végre, az utólagos reakciót foszforsavval, előnyösen –5–0°C-on hajtjuk végre. Az ehhez szükséges diazónium-sót, előnyösen megfelelő oldószerben, például sósavas vízben, sósavas metanolban, sósavas etanolban vagy sósavas dioxánban, a megfelelő aminovegyület nitrítel, például nátrium-nitrítel vagy salétromsav-észterrel történő diazotálásával alacsony hőmérsékleten –10° és 5°C között állítjuk elő.

A kapott I általános képletű vegyületek a további akban savaddíciós sóikká, különösen fiziológiailag elviselhető szerves savakkal képzett savaddíciós sóikká alakíthatók. Savként szóba jönnek például a sósav, a hidrogénbromid, a kénsav, a foszforsav, az ecetsav, a tejsav, a citromsav, a borkősav, a borostyánkősav, a maleinsav, vagy a fumar-sav.

A kiindulási vegyületként alkalmazott II–XVI általános képletű vegyületek részben ismertek a szakirodalomból, illetve önmagában ismert eljárásokkal állíthatók elő. Így például a IV és VIII általános képletű kiindulási vegyületeket például a megfelelő benzazepinnek a megfelelő halogén vegyülettel történő reakciójával és adott esetben ezt követően a megfelelő aminnal végbemenő reakciójával nyerjük. Az ehhez szükséges II általános képletű benzazepint a megfelelő vegyület ciklizálásával, például a XVII általános képletű vegyület ciklizálásával nyerjük vagy a megfelelő o-aminovegyület gyűrűzárásával és adott esetben ezt követő katalitikus hidrogénezéssel és/vagy a karbonilcsoport redukciójával, például nátrium-bór-hidriddel, ecetsavban (0.007,070 számú európai szabadalmi bejelentés) és/vagy oxidációval, például szelén-dioxiddal.

A VI általános képletű kiindulási vegyületet, például a megfelelő benzazepinnek a megfelelő halogén-acetáttal végbemenő reakciójával és az ezt követő hidrolízissel nyerjük.

A X általános képletű kiindulási anyagként használt vegyületet például a megfelelő nitrovegyület redukciójával nyerjük.

A kiindulási vegyületként használt XII, XIII, XV vagy XVI általános képletű vegyületeket, előnyösen a megfelelő halogén-vegyületeknek a megfelelő aminnal végbemenő reakciójával és adott esetben a védőcsoportoknak ezt követő hasításával nyerjük, amelyeket a hidroxilcsoportok megvédésére alkalmazunk.

Mint már a bevezetőben megemlítettük, az I általános képletű új vegyületek és azoknak fiziológiailag elviselhető szerves savakkal alkotott savaddíciós sói, értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, különösen csekély a mellékhatásuk, például csekély antimuszkarin-hatás mellett, hosszantartó szívfrekvenciacsökkentő hatással, valamint a szív oxigén-szükségletét csökkentő hatással.

Például a következő vegyületek hatását vizsgáltuk részletesebben:

- A = [7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-dihidroklorid,
 B = 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-[N-metil-N-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,
 C = 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-il]-3-[N-metil(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,
 D = 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán,
 E = 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,
 F = 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2/4-amino-3,5-diklór-fenil/-etil)-amino]-propán,
 G = 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2/4-metoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,
 H = 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2/4-metoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,
 I = 1-[7,8-metiléndioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepinon-3-il]-3-AN-metil-N-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,
 J = 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-allil-N-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid és
 K = [7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2/3,4-metiléndioxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid,

és összehasonlításként:

- L = 1-[7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il]-3-[N-metil-N-(2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil)-amino]-propán-hidroklorid.

1) A szívfrekvenciára gyakorolt hatás macskák esetén

A vizsgálandó anyagoknak a szívfrekvenciára gyakorolt hatását dózisonként 7–7, mindkét nemű, 2,5–3,5 kg átlagos súlyú macskákon vizsgáltuk. Ehhez a macskákat bembutállal (30 mg/kg i. p.) és kloralóz-uretánnal (40 mg/ml kloralóz + 200 mg/ml uretán szükség szerint) narkozáltunk. A vizsgálni kívánt anyagot vizes oldatban a ven saphena-ba, illetve a doudenumba injekcióban adtuk be.

A szívfrekvenciát az anyag beadása előtt és után

Grass-Tachográf segítségével az elektrokardiogrammból (mellkas elvezetés) Grass-Polygráfra regisztráltuk:

Az alábbi táblázat tartalmazza a megállapított értékeket:

Anyag	Adag mg/kg, i. v.	Szívfrekvencia csökkenés	Félérték idő (percek)
A	1,0	-55%	120
B	1,0	-45%	120
C	1,0	-44%	90
D	1,0	-41%	80
E	1,0	-45%	90
F	1,0	-51%	120
L	1,0	-8,2%	13

2) Tengerimalac-pitvarok, szívfrekvenciájára gyakorolt hatás

Mindkét nemű, 300–400 g-os testsúlyú tengerimalacoknak spontán vér izolált pitvarait Tyrode-oldat szervfűrdőben vizsgáltuk. A tápoldatot karbongénnel (95% O₂ + 5% CO₂) telítettük és állandóan 30°C-on tartottuk. A kontrakciókat izometriásan nyulásmérőszalaggal Grass-Polygráfon regisztráltuk. A vizsgálandó anyagokat a szervfűrdőhöz 60 perccel keresztlül adtuk hozzá különböző koncentrációban.

A koncentrációgörbék maximális effektusaiból állapítottuk meg és az ezekhez tartozó koncentrációból határoztuk meg, hogy melyik csökkentette 30%-kal az ütésfrekvenciát (=EC-60₃₀).

Az alábbi táblázat tartalmazza az adatokat:

Anyag	EC-60 ₃₀ [μg/ml]
A	0,030
C	0,097
D	0,058
E	0,066
F	0,014
G	0,014
H	0,0079
I	0,063
J	0,050
K	0,014

3. Akut toxicitás

A vizsgálandó anyagok akut toxicitását egereken (vizsgálati idő: 14 nap) intravénás és orális adagolás esetén határoztuk meg:

Anyag Toxicitás (LD₅₀)

A 89 mg/kg i. v. 1 350 mg/kg p. o.

A farmakológiai vizsgálatok alapján a találmány szerint előállított vegyületek alkalmasak különböző eredetű szívritmuszavarok kezelésére és ischémiás szívbetegedések megelőzéséhez és gyógyításához.

A szükséges adagolás a megfelelő hatás eléréséhez célszerűen 0,03–0,4 mg/kg testsúly egyszer-kétszer naponta, előnyösen 0,07–0,25 mg/kg testsúly. Ehhez a találmány szerint előállított I általános képletű vegyületek, valamint fiziológiailag elviselhető szeretlen és szerves savakkal képzett savaddíciós sói, adott esetben más hatóanyagokkal kombinálva, egy vagy több inert szokásos vízóanyagokkal és/vagy hígítóanyagokkal, például kukoricakeményítővel, tejszínnyal, nádcukorral, mikrokristályos celulózzal, magnézium-sztearáttal, polivinilpirrolidon-

nal, citromsavval, borkősavval, vízzel, vizes etanollal, vizes glicerinnel, vizes szorbittal, vizes polietilén-glikollal, propilén-glikollal, karboximetilcellulózzal vagy zsírtartalmú anyagokkal, mint keményszírral vagy megfelelő keverékekkel együtt, a szokásos galenikus kiszerelésekben, így tablettákként, drázsékként, kapszulaként, poralakban, szuszpenzióként, cseppformában, ampullákban, szirupként vagy kúpoként dolgozzuk fel.

A következő példák a találmányt közelebbről szemléltetik:

A kiindulási vegyületek előállítás:

A példa

7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on

a) 3,4-dimetoxi-fenilecetsav-klorid

549,4 g 3,4-dimetoxi-fenilecetsav 600 ml metilén-kloriddal készült szuszpenziójához 2 óra alatt keverés mellett 600 ml tionil-kloridot csepegtetünk. A gázfejlődés befejeződése után (16 óra) még egy órán át forraljuk. A könnyen illó komponensek eltávolítása után, a maradékot vákuumban desztilláljuk. Kitermelés: 486 g (80,8%)

Forráspont: 134–136°C/1,95 m bar

b) N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dimetoxi-fenilacetamid

485,2 g 3,4-dimetoxi-fenilecetsav-klorid 1,1 l metilén-kloriddal készült oldatát jégűtés mellett, 15–20°C-on 246,2 ml amino-acetaldehid-dimetilacetál és 315 ml trietilamin 2,2 l metilén-kloriddal készült oldatához csepegtetjük és ezután egy órán át 16–18°C-on keverjük. Ezt követően vízzel többször extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A kapott olaj lassan kristályosodik ki. Kitermelés: 608 g (95%)

Olvadáspont: 66–69°C

c) 7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on

600,6 g N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dimetoxi-fenilacetamid 3 l koncentrált sósavval készült oldatát 3 l jégecettel elegyítjük. 17 órán át hagyjuk szobafő-fokon állni, majd jégre öntjük. A kivált kristályokat leszívjuk, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 350 g (75,4%)

Olvadáspont: 234–237°C

B példa

7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on

21,9 g (0,1 mol) 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on és 1,5 g palládium-szén (10%-os) 200 ml jégecettel készült szuszpenzióját 50°C-on 5 bar hidrogén gáz nyomás mellett hidrogénezük. A katalizátor leszűrése után az oldószert vákuumban távolítjuk el és a maradékot metilén-kloriddal vesszük fel. Nátrium-hidrogén-karbonát oldattal történő extrakció és vizes mosás után magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk és metilén-kloriddal szilikagéllel (10%-ig) tisztítjuk.

Kitermelés: 12,6 g (57%)

Olvadáspont: 188–181°C

C példa

7,8-Dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

1,3 g (6 mmol) 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on és 1,1 g (3 mmol) nátrium-bornohidrid 20 ml dioxánnal készült szuszpenziójához 1,8 g jégecet 10 ml dioxánnal készült oldatát

csepegtetjük, 3 órán át forraljuk, bepároljuk és vízzel elegyítjük. Az elegyet kétszer kirázzuk metilénkloriddal, az extraktumot bepároljuk és a maradékot éterben vesszük fel. Szűrés után az étert vákuumban távolítjuk el.

Kitermelés: 1,1 g (92,7%)

Olvadáspont: 86–89°C

D példa

N-[3-[N-Metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-acetamid

500 ml metanolban oldott 33,3 g (0,07 mól) N-[3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-nitro-4,5-dimetoxi-fenil)-acetamidot 25°C-on 5 bar hidrogén nyomás mellett 8 órán át 10%-os palládium-szén jelenlétében hidrogénezünk. A katalizátor eltávolítása után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.

Kitermelés: 31,5% (100%) viszkózus olaj.

E példa

6,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on

2,0 g (0,007 mol) N-(2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetoxifenil-acetamidot 3 ml polifoszorsavval öntünk le és 60 percig 90°C-on keverjük. Ezt követően jeles vízzel elegyítjük, a kivált terméket leszivatjuk és megszáritjuk.

Kitermelés: 0,98 g (64%)

Olvadáspont: 188–191°C

F példa

7,8-Dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on

Az E példával analóg módon állítjuk elő N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dimetil-fenilacetamidból és polifoszorsavból.

Kitermelés: 41,0%

Olvadáspont: 220–224°C

G példa

7,8-Dimetoxi-5-metil-1,3-dihidro-3,4-benzodiazepin-2-on

19,2 g (0,082 mol) 2-acetil-4,5-dimetoxi-fenil-acetsavat 200 ml etanolban szuszpendálunk, 8,2 ml 98%-os hidrazinhidráttal elegyítjük és 6 órán át forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és szilikagél oszlopon metilénkloriddal és 1% etanolal, mint eluálószerrel, tisztítjuk.

IR-spektrum (metilénklorid):

3300 cm⁻¹ (NH),
2830 cm⁻¹ (OCH₃),
1650 cm⁻¹ (CO)

H példa

7,8-Dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dion

a) 7,8-Dimetoxi-2-amino-4-bróm-1H-3-benzazepin-hidrobromid

3,7 g (0,017 mol) 3,4-dimetoxi-o-fenilén-diacetonitrilt 10 ml jégecetben szuszpendálunk és 20°C-on 12 ml 30%-os brómhidrogénsavval jégecetben elegyítjük. 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a kivált csapadékot leszivatjuk jégecetrel és ezt követően acetonnal és éter elegyével mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 5,3 (82,8%)

Olvadáspont: 210–211°C (bomlik)

b) 7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dion

5,3 g (0,014 mol) 7,8-dimetoxi-2-amino-4-bróm-1H-3-benzazepin-hidrobromidot 100 ml 85°C-os meleg vízben oldunk, 1,3 g vízmentes nátrium-acetáttal elegyítjük és egy órán át 90°C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, leszivatjuk, hideg vízzel mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 2,9 g (88%)

Olvadáspont: 235°C (bomlik)

10

I példa

N-[3-(7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilamin-hidroklorid

A B példa analógiájára állítjuk elő 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-(N-benzil-metilamino)-propánból katalitikus hidrogénezéssel.

Kitermelés: 87%

Olvadáspont: 110°C (bomlik)

15

J példa

1-Klór-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

a) 3-[N-Metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propanol

2,1 g (0,011 mol) N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin és 0,9 g (0,011 mol) akrilsav-metilészter keverékét egy éjszakán át állni hagyjuk. Az eközben keletkező addíciós terméket 40 ml éterben oldjuk és 15 perc alatt keverés közben 0,3 g (0,008 mol) litium-alumínium-hidridnek 20 ml éterrel készült szuszpenziójához csepegtetjük. 5 órás forralás után lehűtjük és ezt követően 30 ml telített nátrium-szulfát oldatot csepegtetünk hozzá. A kivált csapadékot szilikagéllel leszivatjuk és a szűrletet metilénkloriddal kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk.

Kitermelés: 3 g (89,7%)

30

IR-spektrum (metilénklorid): 3600, 3230 cm⁻¹ (OH)

m/e = 253 (C₁₄H₂₃NO₃, 253,35)

b) 1-Klór-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

4 g 3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propanolhoz 2,75 g benzolszulfonsav-kloridot adunk. 1/2 órai állás után metilénkloridban oldjuk, 30%-os nátrium-hidroxid oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluálószer: metilén-klorid-etanol elegye), szintelen olajat kapunk.

Kitermelés: 1 g (17%)

Elemi összetétel: C₁₄H₂₂ClNO₂ (271,8)

számított: C 61,86, H 8,15, N 5,15%,

talált: C 62,00, H 8,00, N 34,63%.

35

40

45

50

K példa

N-Metil-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-azetidinium-bromid

3 g (0,011 mol) 3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propanolt 15 ml metilénkloridban oldunk és 0°C–5°C között 2 ml foszfor(III)brómidot 5 ml metilénkloriddal készült oldatát csepegtetjük hozzá. A szobahőmérsékletre való felmelegedés után két órán át forraljuk. Szárazra pároljuk, ezt követően metilénkloridban oldjuk, 2 n nátrium-hidroxiddal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyers termék szilikagél oszlopon történő tisztítása után (eluálószer: metilénklorid-etanol = 100 : 5 arányú elegye), a ma-

55

60

radékot még 40 percig 60–70°C-on melegítjük.
Kitermelés: 1,8 g (48%)
Olvadáspont: 175–180°C

L példa

7,8-Dimetoxi-2,3-dihidro-1H-benzazepin

0,8 g litium-alumínium-hidridnek 100 ml abszolút dioxánban készült, forrásban lévő szuszpenzióját 2,2 g (0,01 mol) 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnal elegyítjük és ezt követően 3 óra hosszat forráshőmérsékleten tartjuk. Jeges-vizes hűtés mellett 10%-os ammónium-klorid oldattal elegyítjük és a kivált csapadékot leszivatjuk. A szűrletet vákuumban körülbelül 20 ml térfogatúra pároljuk be, a kivált, fehér csapadékot leszivatjuk és kevés dioxánnal mossuk.

Kitermelés: 0,9 g (43,8%)

Olvadáspont: 162–163°C

A végtermék előállítása:

1. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino]-propán-hidroklorid

a) 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán

131,5 g (0,6 mol) 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on 900 ml dimetil-szulfoxidban szuszpendálunk és keverés közben 80,8 g (0,72 mol) kálium-tercier-butilláttal elegyítjük. 10 perc múlva a kapott, jeges vízzel lehűtött oldatot 77 ml (0,72 mol) 1-bróm-3-klór-propánnak 300 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához csepegtetjük. Egy óra múlva jeges vízre öntjük. Rövid idő múlva a kenőcsös kiválás kikristályosodása megkezdődik. A csapadékot leszivatjuk, acetonnal oldjuk, vízzel még egyszer leválasztjuk, leszivatjuk és szárítjuk.

Kitermelés: 155,5 g (87,3%)

Olvadáspont: 101–103°C

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

5,9 g (0,02 mol) 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánt és 11,7 g (0,06 mol) N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamint három órán át 100°C-on melegítjük, lehűtjük és etil-acetát-víz elegyében oldjuk. A szerves fázist elválasztjuk, háromszor 1%-os ecetsavval mossuk, és kétszer 2 n sósavval kirázzuk. A sósavas extraktumot ammóniával bázikus kémhatására állítjuk be és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumból az oldószert vákuumban távolítjuk el, a maradékot acetonnal oldjuk és sósavas étterrel kicsapjuk a hidrokloridot.

Kitermelés: 6,9 (70,3%)

Olvadáspont: 190–191°C (bomlik).

2. példa

1-[7,8-Dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3,5-benzodiazepin-2,4-dion-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

4,6 g (0,01 mol) N-[3-[N-metil-N'-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-acetamidot és 3,6 g (0,022 mol) N,N-karbonil-diimidazolt 100 ml acetonitrilben 33 óra hosszát forralunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot alumínium-oxidon (Alumina

Woelm N, Akt. III.) metilénkloriddal és 15% acetonnal, mint eluálószerrel tisztítjuk. A frakciókat vákuumban bepároljuk, a maradékot acetonnal oldjuk és sósavas étterrel kicsapjuk.

Kitermelés: 1,1 g (21,7%)

Olvadáspont: 125–130°C

5

3. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2-amino-3,5-diklórfenil)-amino)-propán

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból N-[2-(2-amino-3,5-diklórfenil)-etil]-metilaminnal.

U.V. spektrum (etanol)

max. 240 nm (0,34)

285 nm (0,14)

306 nm (0,10)

20

IR-spektrum (diklórmétán)

2810 cm⁻¹ (N-alkil)

2840 cm⁻¹ (O-CH₃)

1655 cm⁻¹ (C=O)

1520 és 1620 cm⁻¹ (C=C)

25

4. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

30

5,8 g (0,0127 mol) 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 60 ml jégcetben oldunk, szobahőmérsékleten 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 5 bar hidrogén gáz nyomás mellett hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot metilénklorid – félig telített kálium-karbonát oldat elegyével vesszük fel. A szerves fázist aktív szén és derítőföld keverékével kezeljük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Ezt követően a maradékot acetonnal oldjuk és sósavas étterrel a dihidrokloridot kicsapjuk.

35

Kitermelés: 6,2 g (92%)

Olvadáspont: 137°C (bomlik).

40

5. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

45

a) 1-(7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán

Az 1/a. példával analóg módon állítjuk elő a 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onnak az 1-bróm-3-klóropropánnal való reakciójával. (Kitermelés: 50%) vagy a 4. példával analóg módon katalitikus hidrogénezéssel 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból. (Kitermelés: 88%). Olvadáspont: 84–85°C.

50

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

55

Az 1/b. példával analóg módon előállítva az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal.

60

Kitermelés: 75,2%. Olvadáspont: 135–137°C (bom-

lik).

6. példa

1-[7,8-Dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

2,7 g (6 mmol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 100 ml abszolút éter és 100 ml abszolút tetrahidrofuran elegyében feloldunk, 0,25 g litium-alumínium-hidriddel elegyítjük és 3,5 órán át forraljuk. Lehűlés után hűtés mellett 10%-os ammónium-klorid oldatot adunk hozzá, leszivatjuk és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon metilénkloriddal tisztítjuk. A frakciókat bepároljuk, a maradékot acetonban oldjuk és sósavas metanollal a dihidrokloridot kicsapjuk.

Kitermelés: 1,5 g (48,5%)

Olvadáspont: 270–271°C (bomlik).

7. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-amino)-propán-dihidroklorid]

Az 1/b példával analóg módon 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(4-metoxi-fenil)-etilaminnal való reakciójával állítjuk elő.

Kitermelés: 76,2%

Olvadáspont: 139–142°C

8. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

A 4. példával analóg módon katalitikus hidrogénezéssel állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 73,3%

Olvadáspont: 175–177°C

9. példa

1-[7,8-Metiléndioxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

a) 1-[7,8-Metiléndioxi-1,3-dihidro-2H-benzazepin-2-on-3-il]-3-klór-propán

Az 1/a példával analóg módon állítjuk elő a 7,8-metiléndioxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnak (olvadáspont: 195°C, (bomlik)) 1-bróm-3-klór-propánnal végbemenő reakciójával.

Kitermelés: 72,1%

Olvadáspont: 75–79°C

b) 1-[7,8-Metiléndioxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

Az 1/b példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-metiléndioxi-1,3-dihidro-2H-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végbemenő reakcióval.

Kitermelés: 77,2%

Olvadáspont: 185–187°C.

10. példa

1-[7,8-Metiléndioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

A 4. példával analóg módon katalitikus hidrogénezéssel állítjuk elő az 1-[7,8-metiléndioxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 77,3%

Olvadáspont: 210–212°C

11. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

0,22 g (0,5 mmol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán, 0,5 ml 37%-os formalin oldat, 2 ml acetonitril és 0,1 g nátrium-ciano-bórhidrid elegyéhez szobahőfokon 0,05 ml jégecet adunk. 2 óra múlva további 0,05 ml jégecet adunk hozzá és 1/2 óra hosszat még keverjük. A feldolgozás lépései: bepárlás, metilénkloriddal való felvétel, mosás 2 n nátrium-hidroxiddal és vízzel. A nátrium-szulfáton szárított szerves fázist bepároljuk és szilikagélen tisztítjuk.

Kitermelés: 104 mg (45,5%) viszkozus olaj

IR-spektrum (metilénklorid):

1645 cm⁻¹ (CO)

1510 cm⁻¹ (C=C)

A dihidroklorid olvadáspontja: 137°C (bomlik).

12. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

22 g (0,075 mol) N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilamint 7,2 g (0,036 mol) 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-kloriddal 20 órán keresztül 140°C-on melegítjük. A reakcióterméket metilénkloridban oldjuk, az oldatot egyszer 2 n nátrium-hidroxiddal és kétszer vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk (szemcsenagyság: 0,063–0,2 mm, eluálóelegy, metilénklorid-metanol 10 : 1 arányú elegye). Az így kapott terméket acetonban oldjuk és sósavas éterrel a dihidrokloridot kicsapjuk.

Kitermelés: 8,0 g (45%)

Olvadáspont: 135–136°C (bomlik)

13. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-acetilamino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

3 g (0,0063 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán 0,7 g (0,007 mol) trietilamint tartalmazó, 50 ml kloroformmal készült oldatához forráshőmérsékleten, részletekben, összesen körülbelül 0,8 ml acetilkloridot adunk és több órán át főzzük. Szobahőmérsékletre hűlés után, vízzel mossuk. A vizes fázist 2 n nátrium-hidroxiddal erősen meglúgosítjuk és metilénklorid-

dal extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist nátrium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Az így kapott nyersteget kromatográfiásan szilikagélén tisztítjuk. (Szemcsenagyság: 0,063–0,2 mm, eluálóelegy: metilénklorid-metanol = 8 : 1).
Olvadáspont: 144–146°C

14. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-dibrom-fenil)-etil)-amino]-propán

1 g (0,0025 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(4-amino-fenil)-etil)-amino]-propán 20 ml 95%-os ecetsavval készült oldatához 0,8 g (0,005 mol) brómot csepegtetünk szobahőfokon keverés mellett. Körülbelül 60 perc után az oldószert rotációs szűrés készüléket eltávolítjuk. A maradékot 2 n nátrium-hidroxid és metilénklorid között osztjuk meg. A metilénkloridos fázist egyszer vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk és ezt követően vákuumban bepároljuk. A kapott olajos maradékot szobahőmérsékleten kristályosítjuk és további tisztítása abszolút alkoholtól való átkristályosítással történik. Olvadáspont: 105–110°C

15. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

0,22 g (0,5 mmol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 0,2 ml 37%-os formalin oldattal és 0,2 ml 100%-os hangyasavval 20 percig 90–100°C-on melegítjük. A feldolgozás módja analóg a 11. példával ismertetettel. Viszkózus olaj. IR-spektrum (metilénklorid):

1645 cm⁻¹ (CO)

1510 cm⁻¹ (aromás C=C)

A dihidroklorid olvadáspontja: 137°C (bomlik).

16. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

3,29 g (10,0 mmol) N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilamin-hidroklorid és 1,8 g (10,0 mmol) 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetaldehid 40 ml etanollal készült oldatához 1,26 g (20 mmol) nátrium-ciano-bórhidridet adunk, miközben 2 n sósav adagolásával ügyelünk arra, hogy a pH értéket 6 és 7 között tartsuk. Ennél a pH értéknél még további 48 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az oldat bepárlása után a maradékot hígított sósavval vesszük fel és éterrel kétszer extraháljuk. Ezt követően a vizes fázist meglúgosítjuk, metilénkloriddal háromszor extraháljuk, a szerves fázist bepároljuk és szilikagélén tisztítjuk. Olaj. IR-spektrum (metilénklorid):

1645 cm⁻¹ (CO)

1510 cm⁻¹ (aromás C=C)

A dihidroklorid olvadáspontja: 137°C (bomlik)

17. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-

-amino]-propán

2,77 g (10 mmol) 3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propionaldehid és 1,95 g (10 mmol) N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamin- 40 ml metanollal készült oldatához 1,26 g (20 mmol) nátrium-ciano-bórhidridet adunk, miközben sósav hozzáadásával a pH értéket 6 és 7 közé állítjuk be. Ezt követően még 50 órán át keverjük szobahőfokon ennél a pH-nál. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot hígított sósavval felvesszük és éterrel háromszor extraháljuk. Ezután a vizes fázist meglúgosítjuk, metilénkloriddal háromszor extraháljuk, a szerves fázist bepároljuk és szilikagélén tisztítjuk. Enyhén sárgás, viszkózus olajat kapunk. IR-spektrum (metilénklorid):

1645 cm⁻¹ (CO)

1510 cm⁻¹ (aromás C=C)

A dihidroklorid olvadáspontja: 137°C (bomlik).

20

18. példa

1-[8-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

a) 1-(8-Metoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán

25

Az 1/a. példával analóg módon állítjuk elő a 8-metoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onból (Olvadáspont: 189–190°C) 1-bróm-3-klórpropánnal. Kitermelés: 23%

IR-spektrum (metilénklorid): 1655 cm⁻¹ (CO)

30

b) 1-(8-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klórpropán

A 4. példával analóg módon állítjuk elő hidrogénezéssel az 1-(8-metoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból.

Kitermelés: 65%

35

IR-spektrum (metilénklorid): 1645 cm⁻¹
c) 1-[8-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klórpropánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végbemenő reakciójával.

Kitermelés: 14%

Olvadáspont: 118–121°C

45

19. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3-klór-fenil)-etil)-amino]-propán

A 12. példával analóg módon állítjuk elő az N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilaminból és 2-(4-amino-3-klór-fenil)-etilbromidból. Olaj.

50

IR-spektrum (metilénklorid):

3380, 3480 cm⁻¹ (NH₂)

1645 cm⁻¹ (CO)

UV-spektrum (etanol):

λ max. 238 nm (0,16)

280–290 nm (0,05)

55

20. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-etil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

60

A 12. példával analóg módon állítjuk elő az N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-etilaminból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etilkloridból. Olaj.

IR-spektrum (metilénklorid):
3390, 3480 cm^{-1} (NH_2)
1650 cm^{-1} (CO)

UV-spektrum (etanol):
 λ max: 240 nm (0,13)
280–290 nm (0,05)

21. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

A 12. példával analóg módon állítjuk elő az N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilaminból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etilkloridból.
Olvadáspont: 94–104°C.

22. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-dibrom-fenil)-etil)-amino]-propán

A 12. példával analóg módon állítjuk elő az N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilaminból és 2-(4-amino-3,5-dibrom-fenil)-etilkloridból.
Olvadáspont: 108–112°C

23. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-etoxikarbonil-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

A 13. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propánból és klórhangyasavetilészterből. Olaj.

3410 cm^{-1} (NH)
1650 cm^{-1} (CO-N)
1735 cm^{-1} (CO-O)
1800 cm^{-1} (CO-O)

UV-spektrum (etanol):
 λ max: 240 nm (0,08, váll)
180–290 nm (0,03)

24. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-bisz(etoxikarbonil)-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

A 13. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propánból és klórhangyasavetilészterből. Olaj.

IR-spektrum (metilénklorid):
1650 cm^{-1} (CO-N)
1730 cm^{-1} (CO-O)
1760 cm^{-1} (CO-O)
1800 cm^{-1} (CO-O)

UV-spektrum (etanol):
 λ max: 228 nm (0,15, váll)
282 nm (0,03)

25. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-etoxikarbonil-amino-3-cián-5-fluor-fenil)-etil)-amino]-propán

A 13. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3-cián-5-fluor-fenil)-etil)-amino]-propánból és klórhangyasavetilészterből trietilamin jelenlétében.

IR-spektrum (metilénklorid):
3400 cm^{-1} (NH)
2830 cm^{-1} (OCH_3)
1730, 1650, 1510 cm^{-1} (CO)

15

26. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-dimetilamino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

20

A 11. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propánból, paraformaldehidből és nátrium-ciano-bórhidridből metanolban. Olaj.

IR-spektrum (metilénklorid):
1650 cm^{-1} (CO)
UV-spektrum (etanol):
 λ max: 227 nm (0,16, váll)
280 nm (0,12)

30

27. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

Az 1/b példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-metil-etilaminból. Olaj.

35

IR-spektrum (metilénklorid):
3390, 3480 cm^{-1} (NH_2)
1655 cm^{-1} (CO)

UV-spektrum (etanol):
 λ max: 238 nm (0,25, váll)
280 nm (0,1)
303 nm (0,12)

40

28. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán

45

A 4. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propánból és a hidrogénből jégcetben palládium-szén jelenlétében.

50

Olvadáspont: 94–104°C

29. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-etil-N-(2-(4-amino-3,5-dibrom-fenil)-etil)-amino]-propán

55

A 5/b példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3,5-dibrom-fenil)-N-etilaminból. Olaj.

60

IR-spektrum (metilénklorid):

3380, 3480 cm^{-1} (NH_2)
 1645 cm^{-1} (CO)
 UV-spektrum (etanol)
 λ max: 240 nm (0,13 váll)
 280–290 nm (0,04)

30. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-metil-etilaminból. Olvadáspont: 94–104°C.

31. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-izopropil-N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-izopropil-etilaminból.
 A hidroklorid olvadáspontja: 90°C (zsugorodás 70°C-tól)
 IR-spektrum (metilénklorid):
 3390, 3480 cm^{-1} (NH_2)
 1650 cm^{-1} (CO)
 UV-spektrum (etanol):
 λ max: 238 nm (0,13)
 280–290 nm (0,05)

32. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(1-metil-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-1-metil-N-metil-etilaminból. Olvadáspont: 118–128°C (bomlik).

33. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etilaminból.
 Olvadáspont: 236–241°C.

34. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3-klór-5-metil-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3-klór-5-metil-fenil)-N-metil-etilaminból. Olvadáspont: 60°C (zsugorodás, olvadás 73°C-nál)
 IR-spektrum (metilénklorid):
 3390, 3490 cm^{-1} (NH_2)
 1650 cm^{-1}
 UV-spektrum (etanol):
 λ max: 237 nm (0,14)
 280–290 nm (0,05)

35. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,5-diklór-4-hidroxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-2-il)-3-klór-propánból és a 2-(3,5-diklór-4-hidroxi-fenil)-N-metil-etilaminból. Olvadáspont: 225°C.

36. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3-klór-5-fluor-4- β,β -trifluoretiamino-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és a 2-(3-klór-5-fluor-4- β,β -trifluorometilamino-fenil)-N-metil-etilaminból.
 $m/e = 545/547$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$) 546,03

37. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3-klór-5-fluor-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3-klór-5-fluor-fenil)-N-metil-etilaminból.
 $m/e = 463/465$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_3$, 463,99)

38. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-N-metil-etilaminból. Olaj.

IR-spektrum (metilénklorid):
 3410, 3510 cm^{-1} (NH_2)
 1650 cm^{-1} (CO)
 1610, 1520 cm^{-1} (C=C)
 2800 cm^{-1} (N-alkil)
 2830 cm^{-1} (OCH_3)
 UV-spektrum (etanol)
 λ max 241 nm (0,33)
 285 nm (0,10)
 310 nm (0,08)

39. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3-ciáno-5-fluor-fenil)-etil)-amino]-propán
 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és N-metil-[2-(4-amino-3-ciáno-5-fluor-fenil)-etil]-aminból.
 IR-spektrum (metilénklorid):
 3400, 3490 cm^{-1} (NH_2)
 2830 cm^{-1} (OCH_3)
 2220 cm^{-1} (CN)
 1650 cm^{-1} (CO)

40. példa
 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-benzil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-benzil-etilaminból.

Kitermelés: 51%.

Olvadáspont: 102°C (bomlik).

41. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-metiléndioxi-fenil)-N-metil-etilaminból).

Kitermelés: 48%.

Olvadáspont: 160–162°C

42. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-(N-benzil-metilamino)-propán-hidroklorid

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és N-metil-benzil-aminból.

Kitermelés: 92%

Olvadáspont: 208–209°C

43. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-4-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-bután-hidroklorid

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-4-klór-butánból és N-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilaminból.

Kitermelés: 85%

Olvadáspont: 162–164°C

44. példa

1-[8-Propoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etán-hidroklorid

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(8-propoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-2-klór-etánból és N-metil-2-(3,4-metoxi-fenil)-etilaminból.

Kitermelés: 31%

Olvadáspont: 155–157°C

45. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-4-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-bután-hidroklorid

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-4-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-bztánból.

Olvadáspont: 192–194°C

46. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-metiléndioxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-metiléndioxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 72%

Olvadáspont: 191–193°C

47. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-benzil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-propánból.

Kitermelés: 81%

Olvadáspont: 152–154°C

48. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-allil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

3,1 g (0,007 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 1,0 g (0,007 mol) kálium-karbonáttal és 0,6 ml (0,007 mol) allilbromiddal 21 órán át 100 ml kloroformban forralunk. A szerves fázist ezt követően vízzel extraháljuk. Szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a kapott maradékot alumínium-oxid oszlopon (300 g, semleges, aktivitás III) tisztítjuk. (Eluálófolyadék: 2% acetont tartalmazó metilénklorid). Ezt követően a hidrokloridot kicsapjuk.

Kitermelés: 40%

Olvadáspont: 153–155°C

49. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-propol-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 48. példához hasonló módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból és 1-brómpropánból.

Kitermelés: 53%

Olvadáspont: 80°C (bomlik)

50. példa

Az 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2- és 4-nitro-fenil)-etil)-amino]-propánnak az izomkeveréke.

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból és N-metil-2-(4- és 2-nitro-fenil)-etilaminból.

Kitermelés: 70%

IR-spektrum (metilénklorid):

1655 cm⁻¹ (CO)

1510 és 1345 cm⁻¹ (NO₂)

NMR-spektrum (CDCl₃/D₂O):

δ = 8,10 ppm, d (J = 9 Hz), 2H (aromás),

(4-nitro-vegyület),

δ = 7,83 ppm, d (J = 7 Hz), 2H (aromás),

(2-nitro-vegyület).

51. példa

Az 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2-amino- és 4-amino-fenil)-etil)-amino]propán-hidroklorid izomkeveréke

A 4. példával analóg módon állítjuk elő, az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2- és 4-nitro-fenil)-etil)-amino]-pro-

60

pán izomkeverékének katalitikus redukciójával.

Kitermelés: 34%

Olvadáspont: 100°C (bomlik).

IR-spektrum (metilénklorid): 1660 cm⁻¹ (CO)

C₂₄H₃₁N₃O₃ x HCl (446,0)

számított: C 64,34 H 7,65 N 9,38 Cl 7,91

talált: C 63,60 H 7,20 N 9,28 Cl 7,94

52. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2-acetilamino-fenil)-amino)-propán és 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2-acetilamino-fenil)-etil)-amino]-propán

Az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2- és 4-amino-fenil)-etil)-amino]-propán izomerkeverék 1,8 g-ját (0,004) 10 ml jégecet és 10 ml ecetsavanhidrid keverékében egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően vízzel elegyítjük, nátriumhidrogén-karbonáttal semlegesítjük és metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítás után bepároljuk vákuumban és a maradékot alumínium-oxidon (200 g, semleges, aktivitás IV) kromatografáljuk. (Eluálódlat; metilénklorid + 1% metanol).

A 2-acetilaminovegyület kitermelése: 0,24 g (14%)

Olvadáspont: 62–66°C

A 4-acetilaminovegyület kitermelése: 0,5 g (28%)

Olvadáspont: 69–72°C.

53. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

a) N-[3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-etilamin, N-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-acetamidot 100 ml tetrahidrofuranban oldunk és nitrogéngáz atmoszférában 60 ml 1 mólos tetrahidrofuranos díborán oldattal elegyítünk. A tiszta oldatot két napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk és azután 20 ml koncentrált sósavval hűtés közben elegyítjük. A tetrahidrofuránt vákuumban ledesztilláljuk és a megmaradó sósavas maradékot koncentrált nátrium-hidroxiddal hűtés közben meglúgosítjuk. A kivált olajat metilénkloriddal vesszük fel, a szerves oldatot elválasztjuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélén 1% metanolt tartalmazó metilénkloriddal tisztítjuk.

Kitermelés: 2,9 g (67,2%).

IR-spektrum (metilénklorid):

2830 cm⁻¹ (OCH₃)

2800 cm⁻¹ (N-alkil)

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

A 2. példával analóg módon állítjuk elő N-[3-(N'-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-etilaminnak N,N-karbonil-diimidazollal végzett reakciójával.

Kitermelés: 0,9 g (61,6%)

Olvadáspont: 116–117°C

54. példa

1-[7,8-Dimetoxi-5-metil-1,3-dihidro-2H-3,4-benzodia-

zepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

5

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-5-metil-1,3-dihidro-2H-3,4-benzodiazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 24,2%

Olvadáspont: 106°C.

10

55. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-hidroxi-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

15

a) 1-(7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-2,3-epoxi-propán

Az 1/a példával analóg módon állítjuk elő a 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnak epiklórhidrinnel végzett reakciójával.

Kitermelés: 94,5%

20

IR-spektrum (metilénklorid):

2830 cm⁻¹ (OCH₃)

1600 cm⁻¹ (CO)

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-hidroxi-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

25

8,25 g (0,03 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2,3-epoxi-propánt 100 ml metanolban oldunk, 5,85 g (0,03 mol) N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal elegyítünk és 3 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot szilikagél oszlopon 1% etanolt tartalmazó metilénkloriddal tisztítjuk.

Kitermelés: 7,8 g (55,2%)

IR-spektrum (metilénklorid):

3600 cm⁻¹ (OH)

1650 cm⁻¹ (CO)

35

Elemi összetétel:

C₂₆H₃₄N₂O₆ (470,6)

számított: C 66,36 H 7,28 N 5,95%,

talált: C 66,16 H 7,26 N 5,80%.

40

56. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

45

3,5 g szelény (VI)-oxidot 70°C-on 150 ml dioxán és 6 ml víz elegyéhez adunk, 15 percig keverjük, azután 3 g szilikagéllel és 14,8 g (0,03 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloriddal elegyítjük. A reakcióelegyet 6 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, lehűtjük és leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon 1% etanolt tartalmazó metilénkloriddal, mint eluáló oldattal tisztítjuk. A frakciókat vákuumban bepároljuk, a maradékot acetonban oldjuk és sósavas étterrel csapjuk ki a hidrokloridot.

55

Kitermelés: 13,8 g (90,7%)

Olvadáspont: 196–197°C.

57. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-hidroxi-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

60

A 4. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-hidroxi-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból katalitikus hidrogénezéssel etanolban 50 bar nyomáson és 70°C-on platina (IV)-oxid katalizátor jelenlétében.

Kitermelés: 37,5%

IR-spektrum (metilénklorid):

3470 cm⁻¹ (OH)

1635 cm⁻¹ (CO)

Elemi összetétel:

C₂₆H₃₆N₂O₆ (472,6)

számított: C 66,08 H 7,68 N 5,93%

talált: C 66,22 H 7,57 N 5,85%

58. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-nitro-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-klór-propánból N-metil-2-(4-nitro-fenil)-etil-aminnal végzett reakcióval.

Kitermelés: 56,5%

Olvadáspont: 182°C

59. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3-nitro-4-acetilamino-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

0,3 g (1,18 mmol) N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metil-amint és 0,34 g (1,3 mmol) 2-(3-nitro-3-acetilamino-fenil)-etilbromidot 5 ml klórbenzol és 0,1 ml piridin elegyében egy óra hosszat forralunk. A reakcióelegyet lehűtjük és a kivált piridin-hidrobromidot le-szivattyújuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot alumínium-oxidon (semleges, aktivitás II) 0,5% etanolt tartalmazó metilénklorid eluálódattal tisztítjuk. Az így kapott olajat acetonban oldjuk és sósavas éterrel a dihidrokloridot kicsapjuk.

Kitermelés: 230 mg (57,7%)

Olvadáspont: 170°C

60. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(4-fluor-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 68,7%

Olvadáspont: 203°C.

61. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-acetil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

2 g (0,0045 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 15 ml ecetsavanhidriddel elegyítünk és fél órán át szobahőfokon keverjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük és nátrium-hidrogén-karbonáttal közömbösítjük és ezt követően metilénkloriddal extraháljuk. A szerves extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot alumínium-oxidon (semleges, aktivitás II) metilénkloridos eluálással tisztítjuk.

ban bepároljuk. A maradékot alumínium-oxidon (semleges, aktivitás II) metilénkloridos eluálással tisztítjuk.

Kitermelés: 1,5 g (68,5%)

IR-spektrum (metilénklorid):

2830 cm⁻¹ (OCH₃)

1640 cm⁻¹

Elemi összetétel:

C₂₇H₃₆N₂O₆ (484,6)

számított: C 66,92 H 7,49 N 5,78

talált: C 66,75 H 7,44 N 5,80

62. példa

15 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-etoxikarbonil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

2,5 g (0,00565 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt és 2,45 g (0,024 mol) trietilamint 20 ml metilénkloridban oldunk. 2,6 g (0,024 mol) klórhangyasav-etilészter hozzáadása után 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, az oldatot kétszer vízzel mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot alumínium-oxidon (semleges, aktivitás II) metilénklorid eluálószerrel tisztítjuk.

Kitermelés: 1,5 g (51,6%)

IR-spektrum (metilénklorid): 1690, 1650 cm⁻¹ (CO)

Elemi összetétel:

C₂₉H₃₈N₂O₇ (514,6)

számított: C 65,30 H 7,44 N 5,44

talált: C 64,19 H 7,14 N 5,27

63. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2,6-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

35 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(2,6-diklór-fenil)-etilaminnal.

Kitermelés: 70,5%

40 Olváspont: 147°C

64. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-diklór-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

45 Az 5/b. példával analóg módon állítjuk elő az 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-diklór-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 57,6%

50 Olváspont: 161°C

65. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etán

55 a) 1-(7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-2-klór-etán

Az 1/a. példával analóg módon állítjuk elő 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onból 1-klór-2-brómetánnal.

Kitermelés: 20%

60 Olváspont: 114°C

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-2-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etán

Az 1/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-2-klór-etánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamin-nal végzett reakciójával.

IR-spektrum₁(metilénklorid):

2830 cm⁻¹ (OCH₃)

2790 cm⁻¹ (N-alkil)

1655 cm⁻¹ (CO)

NMR-spektrum (CDCl₃):

δ = 2,3 ppm, s, 3H (NCH₃), 3,85 ppm, s, 12H, (OCH₃), 6,15 ppm, d (J = 8 Hz).

1 H (olefin), 6,35, d (J = 8 Hz)

1 H (olefin)

66. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etán-hidroklorid

A 4/b példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel az 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etánból.

Kitermelés: 59%

Olvadáspont: 188–189°C

67. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dion-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

a) 1-(7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dion-3-il)-3-klór-propán

Az 1/a példával analóg módon állítjuk elő 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dionnak (olvadáspont: 235°C (bomlik)) 1-bróm-3-klórpropánnal végbemenő reakciójával.

Kitermelés: 26%

IR-spektrum (KBr): 1660 cm⁻¹ (CO)

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dion-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2,4-dion-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végbemenő reakciójával.

Kitermelés: 35%

Olvadáspont: 163–164°C

68. példa

1-[7,8-Benziloxi-8-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

a) 1-(7,8-Dihidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán

8,9 g (0,03 mol) 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánt 100 ml metilénkloridban oldunk és –60°C-on 2,1 ml bórtribromiddal elegyítünk. A reakcióhőmérsékletet lassan 20°C-ra engedjük emelkedni és ezen a hőmérsékleten keverjük még 10 órát. A gyantás csapadékot 100 ml víz hozzáadásával és az ezt követő 1 órás keveréssel kristályos formában kapjuk meg. A csapadékot leszűrjük, vízzel és metilénkloriddal mossuk. A kristályokat tisztítás céljából acetonnal keverjük

el és leszivatjuk.

Kitermelés: 7,3 g (90,2%)

Olvadáspont: 177–178°C

5

b) 1-(7-Hidroxi-8-benziloxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán és

1-(7-Benziloxi-8-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-3-on-3-il)-3-klór-propán

10

250 ml dimetil-szulfoxidban lévő 19 g (0,07 mol) 1-(7,8-dihidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánt és 10,6 g kálium-karbonátot 19,5 g (0,154 mol) benzil-kloriddal elegyítünk. A reakcióelegyet 2 napig szobahőfokon keverjük, jeges vízre öntjük és etilacetáttal többször extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az izomerek elválasztása szilikagél oszlopon történik eluálószerként 3% acetont tartalmazó metilénkloriddal.

A 7-hidroxi vegyület kitermelése: 6 g (23,8%)

20

Olvadáspont: 163–165°C

A 8-hidroxi vegyület kitermelése: 4,5 g (17,9%)

Olvadáspont: 185–186°C

c) 1-[7-Benziloxi-8-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

25

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7-benziloxi-8-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnal N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 75,4%

Olvadáspont: 128–129°C

30

69. példa

1-[7-Hidroxi-8-benziloxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

35

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7-hidroxi-8-benziloxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 47,2%

Olvadáspont: 157–158°C

40

70. példa

1-[7,8-Dihidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

45

0,52 g (0,001 mol) 1-[7-hidroxi-8-benziloxi-01,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 5 órán át 20°C-on és 5 bar nyomáson 100 ml metanolban 0,2 g palládium-szén (10%-os) jelenlétében hidrogénezünk. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen 1% etanol tartalmazó metilénkloriddal eluálva tisztítjuk.

Kitermelés: 0,2 g (43,9%)

55

IR-spektrum₁(metilénklorid):

3520 cm⁻¹ (OH)

1640 cm⁻¹ (CO)

Elemi összetétel:

C₂₄H₃₂B₂O₅ × 1/2 H₂O (455,5)

számított: C 63,28 H 7,74 N 6,15%

60

talált: C 63,44 H 7,77 N 6,13%

71. példa

1-[7-Benziloxi-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

0,52 g (0,001 mol) 1-[7-benziloxi-8-hidroxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán 30 ml dimetilformamidban oldunk és 50 mg 50%-os nátrium-hidrid-diszperzióval (olajban) elegyítünk. A reakcióelegyet 30 perc alatt 60°C-ra melegítjük, 0,1 ml dimetil-szulfoxiddal elegyítjük és további két órán át melegítjük 60°C-on. A dimetilformamidot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot metilénkloridban felveszük, a szerves fázist vízzel mosuk és vákuumban bepároljuk. A gyantás maradékot alumínium-oxidon (semleges, aktivitás II) metilénkloriddal való eluálással tisztítjuk. A kapott olajat acetonban oldjuk és sósavas étterrel történő kicsapással a dihidrokloridot nyerjük.

Kitermelés: 250 mg (41%)

Olvadáspont: 117–120°C

72. példa

1-[7-metoxi-8-benziloxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino)-propán

A 71. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7-hidroxi-8-benziloxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánnal dimetilszulfáttal végzett reakciójával.

Kitermelés: 70%

IR-spektrum (metilénklorid): 1655 cm⁻¹ (CO)

NMR-spektrum (CDCl₃/D₂O):

δ = 2,3 ppm, s, 3H (NCH₃), 5,1 ppm, s, 2H (benzil), 6,5–6,8 ppm, m, 5H (aromás), 7,4 ppm, s, 5 H (aromás).

73. példa

1-[7-Hidroxi-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 70. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7-benziloxi-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridból katalitikus debenzilezéssel

Kitermelés: 45,2%

IR-spektrum (metilénklorid):

3530 cm⁻¹ (OH)

2830 cm⁻¹ (OCH₃)

1650 cm⁻¹ (CO)

Elemi összetétel:

C₂₅H₃₄N₂O₅ × HCl (479,0)

számított: C 62,69 H 7,36 N 5,85%,

talált: C 63,15 H 7,57 N 5,64%

74. példa

1-[7-Metoxi-8-hidroxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

A 70. példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7-metoxi-8-benziloxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból katalitikus debenzilezéssel.

Kitermelés: 29,4%

IR-spektrum (metilénklorid): 1640 cm⁻¹ (CO)

Elemi összetétel:

C₂₅H₃₄N₂O₅ (442,56)

számított: C 67,85 H 7,74 N 6,33%,

talált: C 67,50 H 7,97 N 6,18%

75. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetil-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-dimetil-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 54,3%

Olvadáspont: 170–172°C

76. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-terc-butil-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(4-terc-butil-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 49,4%

Olvadáspont: 146–149°C.

77. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro 2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-n-butoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(4-n-butoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 55,3%

Olvadáspont: 67–69°C

78. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

IR-spektrum (metilénklorid):

1650 cm⁻¹ (CO)

1520 cm⁻¹ (C=C aromás)

Elemi összetétel:

C₂₇H₃₈N₂O₆ × HCl (523,2)

számított: C 62,00 H 7,51 N 5,35 Cl 6,77%

talált: C 61,75 H 7,52 N 5,18 Cl 7,34%.

79. példa

1-[7,8-Dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

a) 1-(7,8-Dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán

Az 1/b példával analóg módon állítjuk elő 7,8-dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnak (olvadáspont: 220–224°C) 1-bróm-3-klórpropánnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 99%

Olvadáspont: 62–64°C

b) 1-[7,8-Dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 70,9%

Olvadáspont: 105–107°C

80. példa

1-[7,8-Dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel 1-[7,8-dimetil-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 83,8%

Olvadáspont: 154–157°C

81. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-metil-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

a) 1-(7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-2-metil-3-klór-propán

Az 1/a. példával analóg módon állítjuk elő 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnak 1-brom-2-metil-3-klór-propánnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 97,5%

Olvadáspont: 45–47°C

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-metil-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-2-metil-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 36%

Olvadáspont: 30–32°C

82. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-metil-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-2-metil-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 73,8%

Olvadáspont: 99–101°C

83. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

2,45 g (0,005 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridot 50 ml jégcetben feloldunk és 3 g két kristályvizet tartalmazó nátrium-dikromáttal elegyítünk. A reakcióelegyet két órán át szobahőmérsékleten keverjük. jeges vízre öntjük, kálium-karbonáttal semlegesít-

5

jük és metilénkloriddal többször kirázzuk. A szerves extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon 1% etanolt tartalmazó metilénkloriddal eluálva tisztítjuk. Az így kapott terméket acetonban oldjuk és sósavas étterrel a hidrokloridot kicsapjuk.

10

Kitermelés: 1,3 g (51,3%)

Olvadáspont: 197–198°C

84. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

15

1,98 g (4,0 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridot 50 ml ecetsavanhidridben szuszpendálunk, 2,5 g kálium-permanganáttal elegyítjük és 20 percig 20°C-on keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük és koncentrált ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A kivált barnakövet leszívjuk és a szűrletet többször metilénkloriddal rázzuk ki. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon 1% etanolt tartalmazó metilénkloriddal eluálva tisztítjuk. Az így kapott terméket acetonban oldjuk és sósavas étterrel a hidrokloridot kicsapjuk.

20

Kitermelés: 0,7 g (34,5%)

Olvadáspont: 196–197°C

30

85. példa

1-[6,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

35

a) 1-(6,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán

Az 1/a. példával analóg módon állítjuk elő 6,9-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnak (Olvadáspont: 188–191°C), 1-brom-3-klór-propánnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 27%

40

Olvadáspont: 97–99°C

b) 1-[6,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

45

Az 1/b. példával analóg módon állítjuk elő 1-(6,9-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak az N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilaminnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 90%

IR-spektrum (metilénklorid): 1685 cm⁻¹ (CO)

NMR-spektrum (CDCl₃/D₂O):

50

δ 2,2 ppm, s, 3H (NCH₃), 3,7–2,9 ppm, 4s, 12H (OCH₃), 6,25 ppm, d (J=9Hz), 1H (olefin),

86. példa

1-[6,9-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

55

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel 1-[6,9-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 85%

60

Olvadáspont: 73–76°C

87. példa

1-[8,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

a) 1-[8,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-klór-propán

Az 1/a példával analóg módon állítjuk elő 8,9-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnak (olvadáspont: 165–168°C), 1-bróm-3-klór-propánnal végzett reakciójával.

Kitermelés: 45%

Olvadáspont: 67–71°C

b) 1-[8,9-Dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

Az 1/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(8,9-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnal 1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-aminál végzett reakciójával.

Kitermelés: 64%

Olvadáspont: 64–68°C

88. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel 1-[8,9-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánból.

Kitermelés: 75%

Olvadáspont: 131–133°C

89. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnak N-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etil-aminál végzett reakciójával.

Kitermelés: 44%

Olvadáspont: 131°C (bomlik)

90. példa

Az 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2- és 4-nitro-fenil)-etil)-amino]-propánnak az izomerkeveréke

Az 1/b példával analóg módon állítjuk elő az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-klórpropánból és N-metil-2-(2- és 4-nitro-fenil)-etil-aminból

Kitermelés: 72%

IR-spektrum (metilénklór): 1650 cm⁻¹ (CO)

91. példa

Az 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2- és 4-amino-fenil)-etil)-amino]-propánnak az izomerkeveréke

A 4. példával analóg módon állítjuk elő katalitikus hidrogénezéssel 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2- és 4-nitro-fenil)-etil)-amino]-propánnak az izomerkeverékéből.

Kitermelés: 81%

IR-spektrum (metilénklór): 1645 cm⁻¹ (CO)

92. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2-acetilamino-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid és

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-acetilamino-fenil)-etil)-amino]-propán-hidroklorid

Az 52. példával analóg módon állítjuk elő 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(2- és 4-amino-fenil)-etil)-amino]-propánnak az izomerkeverékéből jégcettel és ecetsavanhidriddel.

A 2-acetilamino vegyület kitermelése: 26%

Olvadáspont: 102–105°C (bomlik)

A 4-acetilamino vegyület kitermelése: 49%

Olvadáspont: 89–93°C (bomlik)

93. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-fenil)-etil)-amino]-propán

4,85 g (0,0107 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-acetilamino-fenil)-etil)-amino]-propánt 34 órán át 40°C-on 80 ml sósavas metanollal keverünk. Az oldat bepárlása után a maradékot metilénklórban oldjuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk és vízzel mossuk. A szerves fázist megszáritjuk, vákuumban bepároljuk és ezt követően a kapott olajat vákuumban 50°C-on megszáritjuk.

Kitermelés: 88%

IR-spektrum (metilénklór): 1645 cm⁻¹ (CO)

NMR-spektrum (CDCl₃/D₂O):

δ 2,25 ppm, s, 3H (NCH₃), 3,8 ppm, s, 12H (OCH₃), 6,9 ppm, d (J=7Hz), 2H (aromás).

94. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-klór-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

1,01 g (0,00245 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-aminofenil)-etil)-amino]-propánt 5 ml félig koncentrált sósavban oldunk, 0,17 g (0,00245 mol) nátrium-nitráttal diazotálunk. Ezt követően 55°C-on keverjük, a nitrogén gázfejlődés megszűnéséig. Az oldatot enyhén meglúgosítjuk, metilénklórral extraháljuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat alumínium-oxidon (200 g, semleges aktivitás II), (Eluáló oldat: 2% etanol tartalmú metilénklór) tisztítjuk, acetontól sósavas éterral a dihidrokloridot kicsapjuk.

Kitermelés: 21%

Olvadáspont: 148–151°C

95. példa

1-[7,8-Dimetoxi-2,3-dihidro-1H-3-benzazepin-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán

2,3 g (0,005 mol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánt 150 ml abszolút éterben oldunk, 0,6 g litium-alumínium-hidriddel elegyítjük és 2 óra hosszat szobahőfokon keverjük. Jeges vízűtés mellett 10%-os ammónium-klór oldattal elegyítjük, a csapadékról leszívát-

juk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az olajos maradékot alumínium-oxidon (semleges, aktivitása II) metilénkloriddal eluálva, tisztítjuk.

Kitermelés: 1,6 g (72,7%)

IR-spektrum (metilénklorid):

2830 cm^{-1} (OCH_3)

2790 cm^{-1} (N-alkil)

Elemi összetétel:

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (440,6)

számított: C 70,88 H 8,24 N 6,36%,

talált: C 70,50 H 8,80 N 6,22%

96. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

1,1 g (2,67 mmol) 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[(N-til-N-(2-(4-amino-fenil)-etil)-amino]-propánt 10 ml koncentrált kénsavban oldunk és 0°C -on 0,18 g (2,67 mmol) nátrium-nitrít után kapott olajat 100 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitás II) 2% etanolt tartalmazó metilénkloriddal eluálva tisztítjuk. Acetonból sósavas étterrel azután a hidrokloridot kicsapjuk.

Kitermelés: 0,17 g (15%)

Olvadáspont: $109-112^\circ\text{C}$ (bomlik)

97. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-dimetilaminó-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

A 11. példával analóg módon állítjuk elő 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-fenil)-etil)-amino]-propánnak 37%-os formalon-oldattal és nátrium-cian-bórhidriddel végzett reakciójával.

Kitermelés: 40%

Olvadáspont: $193-196^\circ\text{C}$

98. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propán

a) N-[3-[N-Metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-etilamin-hidroklorid

Az 53/a példával analóg módon állítjuk elő az N-[3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-acetamidból és litium-alumínium-hidridből.

Olvadáspont: $182-188^\circ\text{C}$ (bomlik)

b) 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propán

Az 53/b példával analóg módon állítjuk elő N-[3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propil]-2-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-etilamin-hidrokloridból és N,N'-karbonildimidazolból.

Olvadáspont: $163-166^\circ\text{C}$

99. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propán

Az 5/b példával analóg módon állítjuk elő 1-[7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil)-amino]-propánból és szeléndioxidból.

Olvadáspont: $118-130^\circ\text{C}$

m/e = 493/495 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 494/43)

100. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

1,1 g (5,0 mmol) 7,8-dimetoxi-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ont 20 ml dimetilszulfidban szuszpendálunk és keverés közben 0,6 g (5,3 mmol) kálium-tercier-butilláttal elegyítünk. 10 perc elteltével az oldatot 2,0 g (7,4 mmol) 1-klór-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánnal elegyítjük. Ezt követően még egy órán át 50°C -on keverjük, vízre öntjük, etilacetáttal extraháljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén 10% metanolt tartalmazó metilénkloriddal eluálva tisztítjuk és acetontól sósavas étterrel a hidrokloridot kicsapjuk.

Olvadáspont: $136-137^\circ\text{C}$

101. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-dihidroklorid

A 100. példával analóg módon állítjuk elő 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onból és N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-azetidinium-bromidból.

Olvadáspont: 137°C

102. példa

1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3-amino-4-klórfenil)-etil)-amino]-propán

A 12. példával analóg módon állítjuk elő N-[3-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-propil]-metilaminból és 2-(3-amino-4-klórfenil)-etil-kloridból. Olaj.

UV-spektrum (etanol):

λ_{max} 238 nm (0,26)

285 nm (0,13)

304 nm (0,06)

IR-spektrum (diklórmétán):

3390 és 3480 cm^{-1} (NH_2)

1650 cm^{-1} (CO)

2830 cm^{-1} (OCH_3)

2795 cm^{-1} (CH_3N)

1520 és 1620 cm^{-1} (C=C)

I. példa

10 mg 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propánhidrokloridot tartalmazó tabletták

Összetétel:

1 tabletta tartalmaz:	
hatóanyag	10,0 mg
kukoricakeményítő	57,0 mg
tejcukor	48,0 mg
polivinilpirrolidon	4,0 mg
magnézium-sztearát	1,0 mg
	120,0 mg

Előállítási eljárás:

A hatóanyag, a kukoricakeményítőt, a tejcukrot és a polivinilpirrolidont összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A nedves keveréket 1,5 mm lyuk-átmérőjű szitán átnyomjuk és körülbelül 45°C-on szárítjuk. A száraz granulátumot 1,0 mm lyuk-átmérőjű szitán átszítjuk és magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kész terméket 7 mm átmérőjű formával ellátott tabletta présen préseljük tablettáká.

Tabletta-súly: 120 mg

II. példa

5 mg 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridot tartalmazó drazsék

1 drazsék tartalma:

hatóanyag	5,0 mg
kukoricakeményítő	41,5 mg
tejcukor	30,0 mg
polivinilpirrolidon	3,0 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
	80,0 mg

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot, a kukoricakeményítőt, a tejcukrot és a polivinilpirrolidont jól összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A nedves masszát 1 mm lyuk-átmérőjű szitán átnyomjuk, körülbelül 45°C-on szárítjuk és azután a granulátumot ugyanazon a szitán átszítjuk. A magnézium-sztearáttal történő összekeverés után 6 mm átmérőjű boltozatos (domború) drazsémagokat állítunk elő a tablettázógépen. Az így előállított drazsémagokat az ismert módon bevonattal látjuk el, amely lényegében cukorból és talkumból áll. A kész drazsékát viasszal polirozzuk.

Drazsék-súly: 130 mg

III. példa

5 mg 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridot tartalmazó ampullák

1 ampulla tartalma:

hatóanyag	5,0 mg
szorbit	50,0 mg
injekciós célra alkalmas víz	2,0 ml

Előállítási eljárás:

Megfelelő edényzetben oldjuk fel a hatóanyagot az injekciós célra alkalmas vízben és az oldatot szorbittal izotóniásra állítjuk be. Membránszűrőn történő szűrés után az oldatot nitrogéngáz atmoszférában töltjük a kitisztított és sterilizált ampullákba és 20 percig áramló vízgőzben hősterilizáljuk.

IV. példa

15 mg 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridot tartalmazó végbélkúpok

1 kúp tartalma:

hatóanyag	0,015 g
keményzsír (pl. Witepsol H 19 és W 45)	1,685 g
	1,700 g

Előállítási eljárás:

A keményzsírt megolvasztjuk. 38°C-on a megőrölt hatóanyagot az ömledékben homogéneen diszpergáljuk, 35°C-ra lehűtjük és a gyengén lehűtött végbélkúp-formákba kiöntjük.

V. példa

Cseppentő oldat, amely 5 ml-ként 10 mg 1-[7,8-Dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propán-hidrokloridot tartalmaz

100 ml oldat tartalmaz:

hatóanyag	0,2 g
hidroxietilcellulóz	0,15 g
borkősav	0,1 g
szorbitoldat 70% szárazanyagtartalommal	30,0 g
glicerin	10,0 g
benzoesav	0,15 g
desztillált víz	100 ml

Előállítási eljárás

A desztillált vizet 70°C-ra felmelegítjük. Ebben keverés közben feloldjuk a hidroxietilcellulózt, a benzoosavat és a borkősavat. Szobahőmérsékletre lehűtjük és ekkor a glicerint és a szorbitot adjuk hozzá keverés közben. Szobahőmérsékleten adjuk hozzá a hatóanyagot és a teljes feloldódásig keverjük. Ezt követően a szirupot keverés mellett vákuummal légtelenítjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

40

1. Eljárás az I általános képletű benzazepin-származékok – ebben a képletben

A -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -NH-CO-, -CH₂-CO- csoportot vagy

45

(a) általános képletű csoportot jelent, amelyben R₇ 1-3 szénatomos alkilcsoport, és B metilén- vagy karbonilcsoport vagy

A -CO-CO- csoport és B metilén-csoport,

E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoportot, a 2-helyzetben hidroxilcsoporttal szubsztituált n-propilén-csoportot,

50

G metilén- vagy etilén-csoportot jelent,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidroxil-csoport, az alkilrészükben 1-3 szénatomos alkil-, alkoxi-, vagy fenil-alkoxycsoport, R₁ vagy R₂ hidrogénatomot is jelenthet vagy R₁ és R₂ együtt

55

1 vagy 2 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot alkot, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport, trifluor-metil-, vagy cianocsoport, R₃ vagy R₄ nitrocsoportot is jelenthet, vagy R₃ és R₄ együtt 1 vagy 2 szén-

60

atomos alkiléndioxi-csoportot alkot,
 5 R_5 hidrogénatomot, az alkilrészükben 1-3 szénatomos alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy bisz(alkoxi-karbonil)-amino-csoportot vagy trifluor-csoporttal szubsztituált metil-amino- vagy etil-amino-csoportot és
 10 R_6 hidrogénatomot, az alkilrészükben 1-3 szénatomos alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoportot vagy 3-5 szénatomos alkenil-csoportot jelent –,
 valamint savaddíciós sók, elsősorban szervetlen vagy szerves savakkal alkotott fiziológiailag elviselhető savaddíciós sók előállítására azzal jellemezve,
 a) egy II általános képletű vegyületet – A és B a tárgyi körben megadott, R_1 és R_2 egymástól függetlenül valamilyen védőcsoporttal, előnyösen benzil-, acetil- vagy benzoilcsoporttal védett hidroxil-csoportot jelent vagy jelentésük megegyezik R_1 és R_2 tárgyi körben megadott jelentésével – egy III általános képletű vegyülettel, – R_6 , E és G a tárgyi körben megadott, R_3 , R_4 és R_5 egymástól függetlenül valamilyen védőcsoporttal, előnyösen benzil-, acetil- vagy benzoilcsoporttal védett hidroxil-csoportot jelent, vagy jelentésük megegyezik R_3 , R_4 és R_5 tárgyi körben megadott jelentésével és Z nukleofil kilépőcsoport, előnyösen klór- vagy brómatom- vagy ennek adott esetben a reakcióelemben lévő IIIa általános képletű belső kvaterner, sójával – utóbbi képletben E, G, Z, R_3 , R_4 , R_5 és R_6 a fenti jelentésű – reagáltatunk és adott esetben egy jelenlévő védőcsoportot lehasítunk vagy
 b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkil-csoport, A, B, E, G, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 a tárgyi körben megadott, egy IV általános képletű vegyületet egy V általános képletű vegyülettel – ezekben a képletekben A, B, E és G a tárgyi körben megadott, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 egymástól függetlenül védőcsoporttal előnyösen benzil-, acetil- vagy benzoilcsoporttal védett hidroxilcsoport vagy jelentésük azonos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 fenti jelentésével, U vagy V egyike R_6 -NH- általános képletű csoportot jelent, amelyben R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkil-csoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkil-csoport, a másik nukleofil kilépő csoport, előnyösen klór- vagy brómatom, vagy U az E csoport β -helyzetébe kapcsolódó epoxigyűrűt alkot, és V R_6 -NH- általános képletű csoportot jelent, R_6 , a fent megadott – reagáltatunk és adott esetben egy jelenlévő védőcsoportot lehasítunk, vagy
 c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkilcsoport, a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy VI általános képletű vegyületet – A, B, E, R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott, de az E jelű csoportban a $-CH_2-$ vagy $-CH_3-$ csoport két hidrogénatomja helyett oxigénatom van – egy VII általános képletű aminnal – G, R_3 , R_4 és R_5 a fenti jelentésű

és R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkilcsoport – redukálószer, előnyösen nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében reagáltatunk, vagy d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenil-csoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkilcsoport, egy VIII általános képletű vegyületet – A, B, E, R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott és R_6 hidrogénatom, 3-5 szénatomos alkenilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkilcsoport – egy IX általános képletű vegyülettel – G, R_3 , R_4 és R_5 a tárgyi körben megadott, de a G jelű csoportban a $-CH_2-$ vagy $-CH_3-$ csoport két hidrogénatomja helyett oxigénatom van – redukálószer, előnyösen nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében reagáltatunk, vagy
 e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A -NH-CO-csoport, E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport és R_6 hidrogénatomtól eltérő, a tárgyi körben megadott jelentésű, és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy X általános képletű vegyületet – B és G a fenti jelentésű, E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport, R_1 , R_2 , R_3 és R_4 egymástól függetlenül védőcsoporttal előnyösen benzil-, acetil- vagy benzoilcsoporttal védett hidroxilcsoport vagy jelentésük azonos R_1 , R_2 , R_3 és R_4 tárgyi körben megadott jelentésével, R_5 védőcsoporttal előnyösen benzil-, acetil- vagy benzoilcsoporttal vagy aminocsoport, vagy az aminocsoport kivételével jelentése megegyezik R_5 fenti jelentésével és R_6 , a hidrogénatom kivételével az R_6 -ra fent megadott jelentésű vagy egy aminocsoport védőcsoportja, előnyösen benzil-, acetil- vagy benzoilcsoport egy XI általános képletű szén-sav-származékkal – a két W egymástól független és nukleofil kilépő csoportot, előnyösen klór- vagy brómatomot, adott esetben halogénatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkoxics csoportot, vagy imidazolil-2-csoportot jelent – reagáltatunk és adott esetben egy jelenlévő védőcsoportot lehasítunk, vagy
 f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A $-CH_2-CH_2-$ csoport, R_1 és R_2 benziloxics csoporttól, R_3 vagy R_4 nitrocs csoporttól és R_6 benzilcsoporttól vagy 3-6 szénatomos alkenilcsoporttól eltérő, a tárgyi körben megadott jelentésű, és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy XII általános képletű vegyületet – ebben a képletben R_1 , R_5 , B, E és G a fenti jelentésű, de R^3 vagy R^4 nitrocs csoporttól eltérő, ha R_5 aminocsoport – hidrogénezünk, vagy
 g) egy XIII általános képletű vegyületet – R_1 , R_6 , A, B, E és G a tárgyi körben megadott, de az R_1 , R_4 helyettesítők legalább egyike hidroxilcsoportot vagy R_5 hidroxilcsoportot, aminocsoportot vagy R_6 hidrogénatomot jelent – egy XIV általános képletű vegyülettel – R_6 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport is, ha R_6 hidrogénatom, vagy R_6 fenilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, ha R_1 vagy R_2 hidro-

xilcsoport és/vagy R_6 hidrogénatom, X nukleofil kilépő csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfoniloxi-csoport, vagy ha R_1 - R_5 legalább egyike hidroxilcsoport, X az R_8 α -helyzetű hidrogénatomjával diazocsoportot alkot vagy ha R_6 hidrogénatom vagy R_5 aminocsoport, oxigénatomot alkot – reagáltatunk, vagy

h) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A a $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoporttól eltérő jelentésű, R_3 klór vagy brómatom és R_5 aminocsoport, a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy XV általános képletű vegyületet, – R_1 , R_2 , R_4 , R_6 , B, E és G a fenti jelentésű, A a $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport kivételével megegyezik a fenti jelentésével és R_5 aminocsoport – halogénezünk, vagy

i) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A-COCO-csoport, B metilén-csoport és E adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport, a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy XIV általános képletű vegyületet – R_1 , R_6 , E és G a fenti jelentésű – oxidálunk, előnyösen nátrium-dikromáttal, kálium-permanganáttal vagy szelén-dioxiddal és kívánt esetben egy kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében B karbonilcsoport, olyan I általános képletű vegyülettel redukálunk, előnyösen litium-alumínium-hidriddel, amelynek képletében B metilén-csoport és/vagy

kívánt esetben egy kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében A $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoporttól vagy (a) általános képletű csoporttól eltérő és R_6 benzil- vagy 1-fenil-etil-csoport, katalitikus hidrogénezéssel olyan I általános képletű vegyülett alakítunk, amelynek képletében R_6 hidrogénatom és/vagy

kívánt esetben egy kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_3 vagy R_4 nitrocsoport, olyan I általános képletű vegyülett redukálunk, előnyösen nátrium-ciano-bórhidriddel, amelynek képletében R_5 aminocsoport és/vagy

kívánt esetben egy kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_6 hidrogénatom és/vagy R_5 aminocsoport olyan I általános képletű vegyülett acilezünk, amelynek képletében R_6 alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoport és/vagy R_5 alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy bisz(alkoxi-karbonil)-amino-csoport, és az említett csoportokban az alkilrészek 1-3 szénatomosak, és/vagy

kívánt esetben egy kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_5 aminocsoport, R_6 hidrogénatomtól eltérő, R_3 és R_4 cianocsoporttól eltérő, megfelelő diazóniumsón keresztül olyan I általános képletű vegyülett alakítunk, amelynek képletében R_3 hidrogénatom, hidroxil- vagy alkoxycsoport vagy R_5 hidrogénatom és R_3 halogénatom vagy cianocsoport és/vagy

egy kapott I általános képletű vegyületet savaddíciós sójává, elsősorban szerves savval alkotott fiziológiailag elviselhető savaddíciós sójává alakítunk (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

2. Az 1. igénypont szerinti b), e), f) vagy g) eljárás olyan Ia általános képletű benzazepin-származékok, valamint savaddíciós sóik, elsősorban szerves savval alkotott fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóik előállítására, amelyek képleté-

ben

$A_a - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{NH}-\text{CO}-$ csoport,

5

B metilén- vagy karbonilcsoport,

E etilén-, n-propilén- vagy n-butilén-csoport,

G_a etilén-csoport

R_1 1-3 szénatomos alkoxycsoport,

10

R_2 , R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogén-

atom vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoport, vagy

R_1 és R_2 együtt és/vagy R_3 és R_4 együtt metilén-

dioxi-csoportot alkot és

R_6 jelentése hidrogénatom, adott esetben fenil-

15

csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil-

csoport vagy allilcsoport,

azzal j e l l e m e z v e, hogy

b) egy IVa általános képletű vegyületet egy Va általános képletű vegyülettel – R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , E és G, a fenti jelentésű, vagy V egyike

20

R_1 $-\text{NH}-$ csoportot jelent és R_6 a fenti jelentésű, és

a másik nukleofil kilépő csoport, így halogénatom

vagy szulfoniloxi-csoport – reagáltatunk, vagy

e) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Aa-NH-CO-csoport és R_6 hid-

25

rogénatomtól eltérő, fent megadott jelentésű és a

többi helyettesítő a fent megadott, egy Xa általános

képletű vegyületet – R_1 , R_4 , B, E, G és R_6 a

hidrogénatom kivételével a fenti jelentésű – egy Xa

általános képletű szénsav-származékkal – a két W

egymástól függetlenül nukleofil kilépő csoportot

előnyösen halogénatomot jelent – reagáltatunk,

30

vagy

f) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ csoport, egy Xla

általános képletű vegyületet – R_1 , R_4 , R_6 , E és

G, a fenti jelentésű – hidrogénező katalizátor jelen-

létében oldószerben hidrogénezünk, vagy

35

g) egy Xla általános képletű vegyületet – R_6 , A, B, E és G, a fenti jelentésű, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , hidroxil-

csoporttól jelent, vagy azonos R_1 , R_4 fent megadott

jelentésével, de R_1 , R_4 legalább egyike hidroxil-

csoportot vagy R_6 hidrogénatomot jelent – egy

XIVa általános képletű vegyülettel – R_6 adott eset-

ben fenilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos al-

40

kilcsoport és X nukleofil kilépőcsoport, előnyösen

halogénatom vagy szulfoniloxi-csoport vagy ha R_1

$-\text{R}_4$, legalább egyike hidroxilcsoport, az R_8 α -

helyzetű hidrogénatomjával diazocsoportot vagy ha

R_6 hidrogénatom, akkor oxigénatomot alkot – rea-

45

gáltatunk, és

kívánt esetben egy kapott olyan Ia általános képletű

vegyületet, amelynek képletében B karbonilcso-

port, olyan Ia általános képletű vegyülett reduká-

lunk, előnyösen litium-alumínium-hidriddel, amely-

nek képletében B metilén-csoport, és/vagy

kívánt esetben egy kapott olyan Ia általános képletű

vegyületet, amelynek képletében R_6 benzil- vagy

1-fenil-etil-csoport, katalitikus hidrogénezéssel olyan

Ia általános képletű vegyülett alakítunk, amelynek

képletében R_6 hidrogénatom és/vagy kívánt eset-

ben egy kapott Ia általános képletű vegyületet sav-

addíciós sójává, elsősorban szerves savval alkotott

fiziológiailag elviselhető savaddíciós sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1981. május 19.)

3. Az 1 vagy 2. igénypont szerinti bármely eljárás

azzal j e l l e m e z v e, hogy a reagáltatást oldószer

jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1982. május

60

18.)

4. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy e) eljárás vagy a 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást bázis jelenlétében végezzük (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

5. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy e) eljárás vagy a 2. igénypont szerinti b) vagy e) eljárás vagy a 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást 0 és 150°C között, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

6. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy egy adott esetben jelenlévő védőcsoportot hidrolitikusan sav vagy bázis jelenlétében vagy egy védőcsoportként alkalmazott benzilcsoportot hidrogenolitikusan hasítunk le. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

7. Az 1. igénypont szerinti c) vagy d) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_6 hidrogénatom, hidrogén és hidrogénező katalizátor jelenlétében állítunk elő. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

8. Az 1. igénypont szerinti c) vagy d) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást komplex fémhidrid, így litium- vagy nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében, 6-7 pH értéken és szobahőmérsékleten játszadjuk le. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti f) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a hidrogénezést 1-7 bar, előnyösen 3-5 bar hidrogéngáz nyomáson és 0 és 75°C között, előnyösen 20 és 50°C között valósítjuk meg. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti g) eljárás, vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást savmegkötő szer jelenlétében és 0-tól 150°C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen 20 és 80°C között végezzük, ha X nukleofil kilepőcsoport. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti g) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást egy XIV általános képletű diazovegyülettel 0 és 30°C között végezzük, ha R_1 , R_5 legalább egyike hidroxicsoporthoz tartozik. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti g) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve,

hogy egy XIV általános képletű aldehiddel a reagáltatást redukálószer jelenlétében 0 és 120°C között hajtjuk végre, ha R_6 hidrogénatom és/vagy R_5 amino- vagy alkil-amino-csoport. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást hangyasav redukálószer jelenlétében a reakcióelegy forráspontján, előnyösen 80 és 110°C között hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

14. A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást nátrium-ciano-bórhidrid redukálószer jelenlétében szobahőmérsékleten és 6-7 pH-értéken végezzük. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

15. Az 1. igénypont szerinti h) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti h) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a halogénezést 0 és 50°C között végezzük. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

16. Az 1. igénypont szerinti i) eljárás vagy a 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az oxidálást kálium-permanganáttal, szeléndioxiddal vagy nátrium-dikromáttal végezzük. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

17. Az 1. igénypont szerinti i) eljárás vagy a 3. vagy 16. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az oxidálást 0 és 100°C között, előnyösen 20 és 80°C között végezzük. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

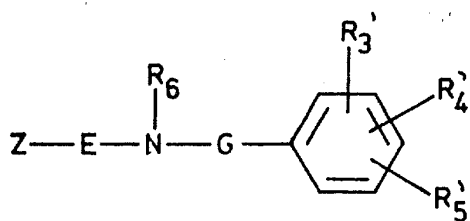
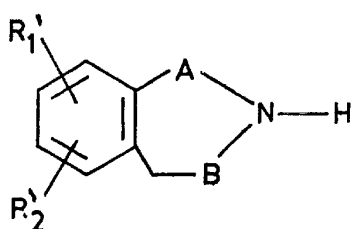
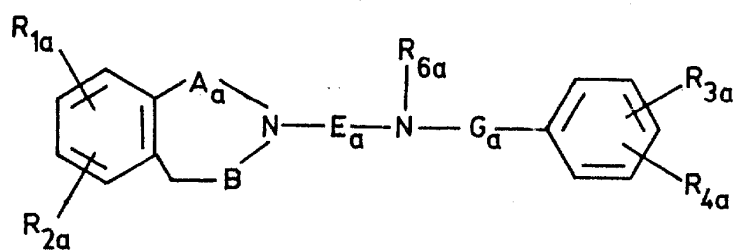
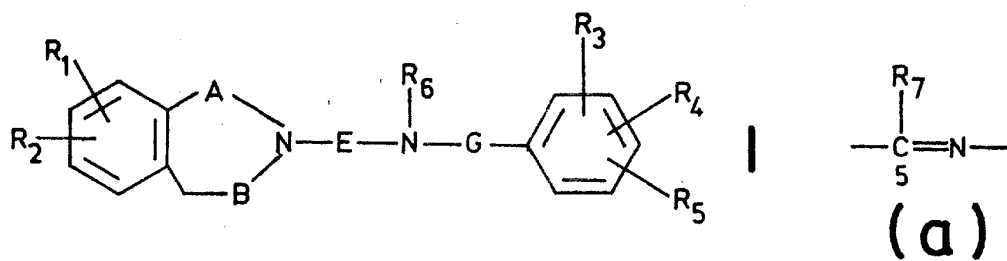
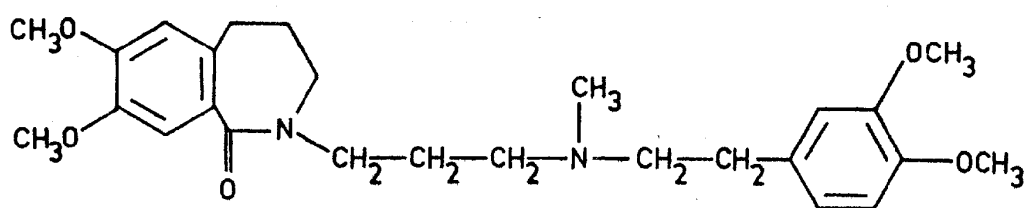
18. Eljárás hatóanyagként I általános képletű benzazepin-származékot vagy fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóját – A, E, G, B, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 az 1. igénypont tárgyi körben megadott – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1982. május 18.)

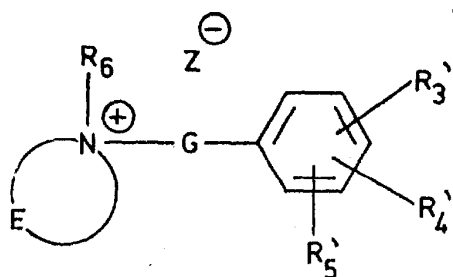
19. A 18. igénypont szerinti eljárás hatóanyagként Ia általános képletű benzazepin-származékot vagy fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóját – a helyettesítők jelentése a 2. igénypont tárgyi körben megadott – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1981. május 19.)

5 db rajz

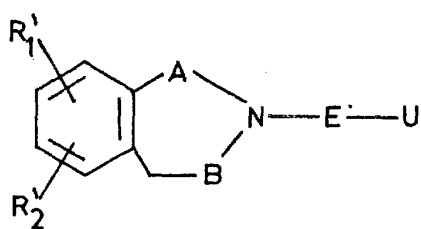
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

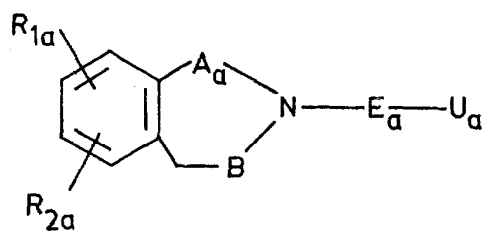




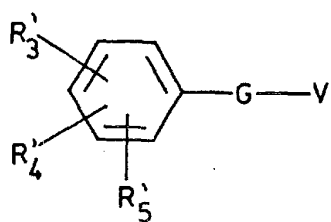
III a



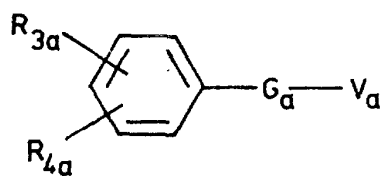
IV



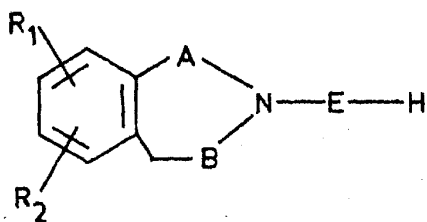
IV a



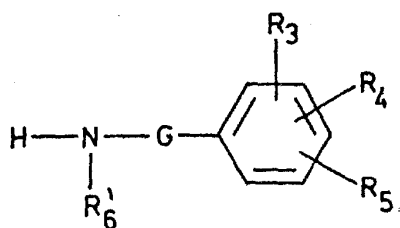
V



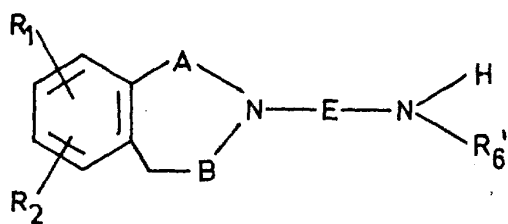
Va



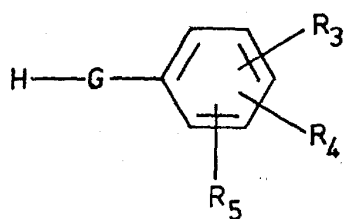
VI



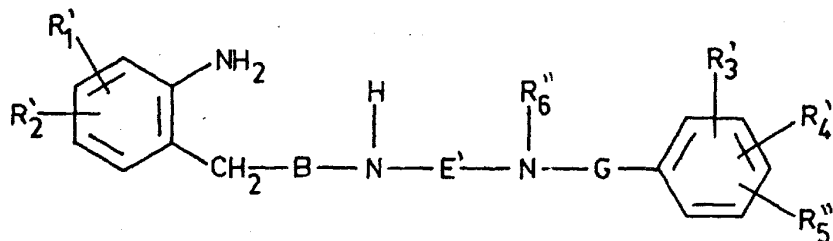
VII



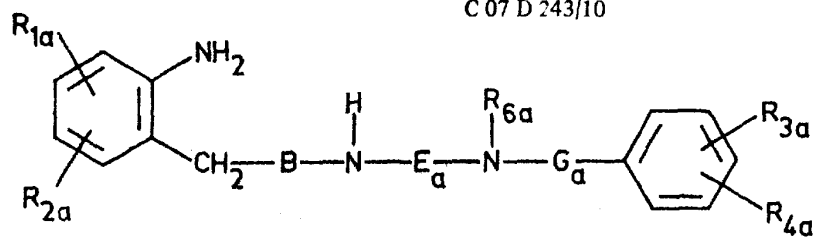
VIII



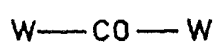
IX



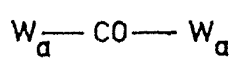
X



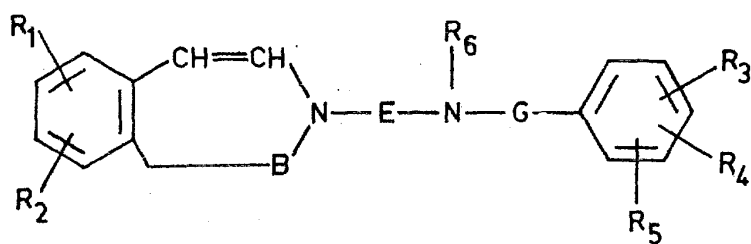
X a



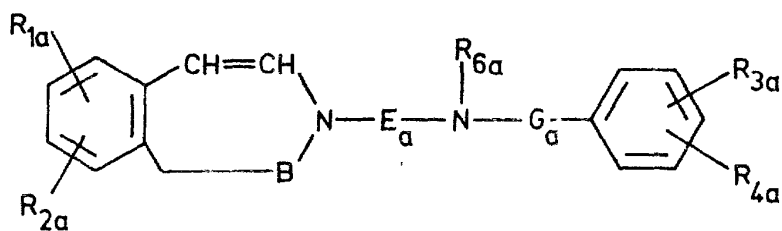
XI



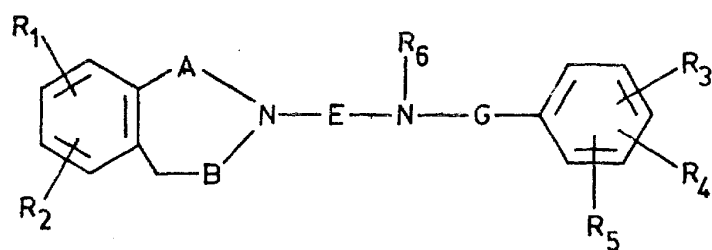
XI a



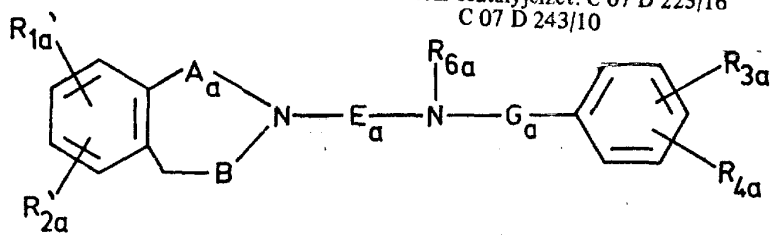
XII



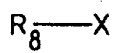
XII a



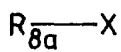
XIII



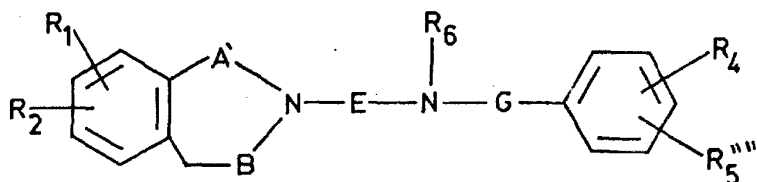
XIII a



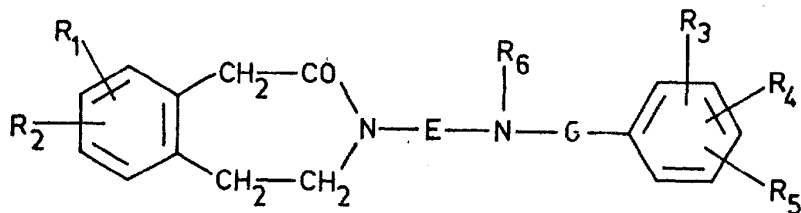
XIV



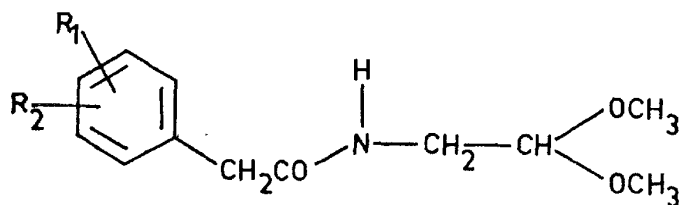
XIV a



XV



XVI



XVII