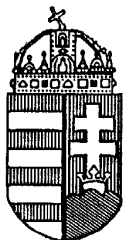


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

- (21) A bejelentés száma: 4657/84.
(22) A bejelentés napja: 1984. 12. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
(PCT/JP 83/00436), 1983. 12. 14. JP
(PCT/JP 74/00168), 1984. 04. 04. JP
(PCT/JP 84/00526), 1984. 11. 01. JP

- (40) A közzététel napja: 1986. 06. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 01. 28. SZKV 91/1.

(11) Lajstromszám:

201 922 B

(51) Int. Cl⁵

C 07 D 327/02

C 07 D 411/06

C 07 D 413/06

A 61 K 31/39

(72) Feltalálók:

SUGIHARA Hirosada,
HIRATA Minoru, Osaka (JP)

(73) Szabadalmas:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES Ltd.,
Osaka (JP)

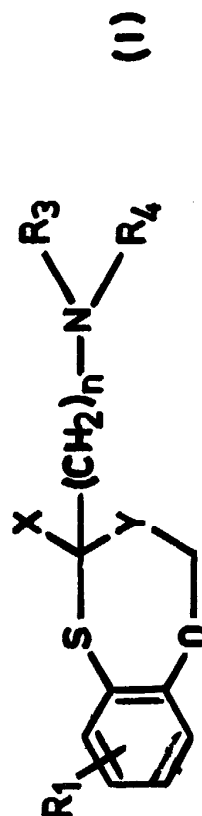
(54) Eljárás 1,5-benzoxatiepin-származékok és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 1,5-benzoxatiepin-származékok és hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

- R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy alkoxicsoport,
R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, ciklo-alkil-, vagy adott esetben szubsztituált aralkilcsoport, vagy
R₃ és R₄ együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt adott esetben szubsztituált gyűrűt képeznek,
X jelentése hidrogénatom, hidroximetil-, alkanóil-oxi-metil-, alkoxi-karbonil-, fenil-alkil-karbanoil- vagy karboxicsoport
Y jelentése >C=O vagy >CH-COR_5 csoport, amelyben
R₅ jelentése hidrogénatom, acil- vagy fenil-karbamoilcsoport,
n jelentése 1 és 6 közötti egész szám.

A találmány szerinti vegyületeknek specifikus S₂ szetonin blokkoló hatásukon kívül kalcium antagonisták, valamint agyi érgörős-oszlató hatásuk van, továbbá segítik a veseműködést, diuretikus és anti-trombotikus hatásúak és előnyösen alkalmazhatók ischémiás szív-elégtelenségek kezelésére.



HU 201 922 B

A leírás terjedelme: 23 oldal, 12 rajz

A találmány új, gyógyhatású 1,5-benzoxatíepin-származékok előállítására vonatkozik.

Az találmány szerinti eljárással előállított új 1,5-benzoxatíepin származékoknak specifikus S_2 serotin receptor blokkoló hatásukon kívül kalcium antagonisták, valamint agyi érgörcs-összlátó hatásuk van, továbbá segítik a veseműködést, diuretikus és antitrombotikus hatásúak és előnyösen alkalmazhatók ischémiás szívelégtelenségek, így például angina pectoris, myokardiális infarktus, trombózis, magas vérnyomás és agyi keringési zavarok, így például agyi érgörcsök és tranzitens ischémiás rohamok megelőzésére és kezelésére.

A 3 306 913 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (A) általános képletű vegyületeket – a képletben A és B jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy alkil- vagy alkoxicsoporthoz és R^1 – R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, ismertetnek, amelyeknek vérnyomáscsökkentő és érrendszeri szabályozó hatásuk van.

A 3 584 002 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (B) általános képletű vegyületeket – a képletben R – R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy egy alifás, aromás vagy heterociklusos csoport és X és X^1 jelentése hidrogénatom, vagy halogénatom vagy alkilcsoport – írják le, amelyeknek β -adrenergiasztimuláló hatásuk van.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket, valamint sóikat állítjuk elő, amelyek képletében

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy C_{1-4} szénatomos alkoxicsoporthoz,

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil- vagy fenil-1–4 szénatomos alkil-csoport, amely utóbbiban a fenilcsoportot adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituálva lehet, továbbá

R_3 és R_4 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal lehet fenil-piperidil-, benzil-piperidilcsoport, amelyben a fenilcsoport halogénatommal szubsztituálva van, továbbá lehet morfolinil- vagy piperazinilcsoport, amely utóbbi a 4-es helyzetű N-atomon valamely következő csoporttal szubsztituálva van: 1–4 szénatomos alkil-, adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-, difenil-(1–4 szénatomos alkil) – vagy 5–7 tagú, egy N-atomot tartalmazó heteroaromás csoport,

X jelentése hidrogénatom, hidroxi-metil-, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-1–4 szénatomos alkil-karbamoil- vagy karboxicsoporthoz,

Y jelentése >C=O vagy C-OR_3 csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkanoil- vagy fenil-karbamoil-csoport

n értéke 1 és 6 közötti egész szám.

A fenti (I) általános képletben R_1 jelentésénél a halogénatom lehet például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, az 1–4 szénatomos alkilcsoport lehet például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, sec-butil- vagy terc-butil-csoport, az 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz lehet például

metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- vagy terc-butoxi-csoport.

Ha R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz, előnyös, ha a benzoxatíepin-rész 7-es helyzetében kapcsolódik.

R_3 és R_4 csoportok jelentésénél az 1–4 szénatomos alkilcsoport lehet például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport.

R_3 és R_4 jelentésénél a 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport lehet például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktil-csoport.

R_3 és R_4 jelentésénél fenil-(1–4 szénatomos alkilcsoport) lehet például benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, alfa-metil-benzil-, alfa-metil-fenetil-, béta-metil-fenetil- vagy béta-etil-fenetil-csoport, amelyekben a fenilcsoport adott esetben még 1–4 szénatomos alkoxi-, így például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy butoxicsoporthal szubsztituálva lehet.

R_3 és R_4 együttes jelentései közül előnyös jelentés a fenilcsoporttal szubsztituált piperazinil-csoport.

X jelentésénél az 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-metil-csoport lehet például acetil-oxi-metil-, propionil-oxi-metil- vagy butiril-oxi-metil-csoport.

X jelentésénél az 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport lehet például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoport.

Az R_3 csoport lehet például 1–6 szénatomos alkanoil-, így például acetil-, propionil- vagy butirilcsoport.

Y csoport jelentésénél előnyös a hidroxi-metil-csoport.

Az (I) általános képletben a $-(CH_2)_n$ csoport jelentése lehet metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén- vagy hexametilén-csoport, n értékétől függően. Előnyös a trimetilén-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói közé tartoznak a szerves savakkal, így például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, salétomsavval, foszforsavval, továbbá szerves savakkal, így például ecetsavval, borkósavval, citromsavval, fumársavval, maléinsavval, toluolszulfonsavval vagy metánszulfonsavval képzett sók.

A találmány szerinti eljárással előállított előnyös vegyületeket a (I') általános képlettel írjuk le, amely képletben

R_6 jelentése fenilcsoport, amely 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituálva lehet,

X jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, valamint e vegyületek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói.

A találmány szerinti eljárásnál az (I) általános képletű vegyületek előállítására (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R_1 és X jelentése a fenti – (III) általános képletű vegyületekkel – a képletben n, R_3 és R_4 jelentése a fenti és W jelentése halogénatom vagy R – SO_2 –O képletű csoport, amelyben R jelentése 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy p-tolil-csoport – kondenzálunk, majd a kapott vegyületet redukáljuk majd acilezzük vagy karbamoilezzük.

A kondenzációs reakciót általában bázis jelenlétében véghezvük. Bázisként használhatunk például szerves bázist, így például kálium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-karbonátot, nátrium-metoxidot,

nátrium-hidridet vagy lítium-diizopropil-amint, vagy szerves bázisokat, így például trietil-amint, piridint vagy 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undekánt. A reakciót előnyösen katalizátorként például nátrium-jodid vagy kálium-jodid jelenlétében végezzük. A reakció kivitelezését továbbá általában szerves oldószer, így például acetone, 2-butanon, acetonitril, N,N-dimetil-formamid, metilén-klorid, benzol, toluol, tetrahydrofuran vagy dioxán jelenlétében -20 és 150 °C, előnyösen 20 és 120 °C közötti hőmérsékleten játszadjuk le.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, amelyek képletében Y jelentése >C=O csoport, a redukciót fém-hidriddel, így például lítium-hidriddel, lítium-bór-hidriddel, lítium-alumínium-hidriddel, lítium-ciano-bór-hidriddel, nátrium-bór-hidriddel, nátrium-ciano-bór-hidriddel vagy tri-(terc-butoxi)-lítium-alumínium-hidriddel, fém-nátriummal, fém-magnéziummal és alkohollal, vagy katalitikus redukcióval, így például platina, palládium vagy ródium vagy ezek hordozós kiviteli formája jelenlétében hidrogénnel, továbbá fémmel, így például rézzel vagy cinkkel, savas, így például sósavas vagy ecetsavas közegben, elektrolitikus redukcióval, enzimes redukcióval, bór-hidrid-vegyülettel, így például bór-hidriddel, diboránnal vagy bór-hidrid és egy amin komplex vegyületével, így például bór-trimetil-aminnal végezzük. A redukciót általában víz vagy szerves oldószer, így például metanol, etanol, etil-éter, dioxán, metilén-klorid, kloroform, benzol, toluol, ecetsav, dimetil-formamid vagy dimetil-acetamid jelenlétében végezzük. A reakcióhőmérséklet függ az alkalmazott redukálószer típusától, de általában -20 és 100 °C közötti érték.

A kondenzációs és redukációs reakciót követő acilezést vagy karbamoilizést általában az alkoholszármazékok acilezése és karbamoilizése szerint végezzük. Reagensként alkalmazhatjuk például az R_5 -nek megfelelő szerves sav reakcióképes származékát, például savan-hidridjét vagy savhalogénidjét, a reakciót szerves amin, így például piridin, trietil-amin vagy N,N-dimetil-anilin, vagy szervetlen bázis, így például nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében végezve. A reakciónál általában szerves oldószert, így például metanol, etanol, etil-éter, dioxánt, metilén-kloridot, toluolt, dimetil-formamidot, piridint alkalmazunk. A reakcióhőmérséklet általában -20 és 100 °C közötti érték. A karbamoilizést például úgy végezzük, hogy a redukciónál kapott alkoholszármazékot fenil-izocianáttal reagáltatjuk, R_5 jelentésének megfelelően. E reakciónál általában szintén oldószert, így például metanol, etanol, acetonitrilt, dioxánt, tetrahydrofuránt, metilén-kloridot, kloroformot, toluolt, N,N-dimetil-formamidot használunk, és a reakcióhőmérséklet értéke általában -20 és 150 °C közötti érték.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy is előállíthatjuk, hogy (IV) általános képletű vegyületeket – a képletben R_1 , R_2 , m, n, X és Y jelentése a fenti, W' jelentése halogénatom vagy $R'-SO_2-O$ képletű csoport, amelyben R' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy p-tolil-csoport – (V) általános képletű vegyületekkel – a képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti – reagáltatunk, alkalmas oldószerben, így például metanolban, etanolban, dioxánban, acetonitrilben, tetrahydrofuranban, N,N-dimetil-formamidban, metilén-kloridban, dimetil-szulfoxidban vagy ezek keverékében, 0 és 150 °C közötti hőmérsékleten. A reakciónál a hozam

növelése érdekében katalizátorként szerves bázist, így például trietil-amint, piridint vagy N,N-dimetil-anilint vagy szervetlen bázist, így például kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot vagy kálium-hidrogén-karbonátot használunk.

Az így kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y >C=O csoport, redukáljuk, majd acilezzük vagy karbamoilizzuk, vagy redukcióval Y = >CH-OR_5 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületé alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket egy másik, találmány szerinti eljárással úgy is előállíthatjuk, hogy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , n, X és Y jelentése a fenti – (V) általános képletű vegyülettel redukatív körülmények között kondenzáljuk. A redukciót végezhetjük például katalitikus redukcióval, platina, palládium, Raney-nikkel vagy ródium- vagy ezek hordozós formájának alkalmazásával, továbbá fém-hidridek, így például lítium-alumínium-hidrid, lítium-bór-hidrid, lítium-ciano-bór-hidrid, nátrium-bór-hidrid vagy nátrium-ciano-bór-hidrid alkalmazásával, továbbá alkoholos közegben fém-nátriummal vagy fém-magnéziummal, vassal vagy cinkkel sósavas vagy ecetsavas közegben, elektrolitikus redukcióval, enzimes redukcióval. A redukciót általában víz vagy valamely szerves oldószer, így például etanol, metanol, etil-éter, dioxán, metilén-klorid, kloroform, benzol, toluol, ecetsav, dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid jelenlétében végezzük, a redukálószerrel függő hőmérsékleten, de általában -20 és 100 °C közötti értéken. A reakciót végezhetjük normál nyomáson, de növelt vagy csökkentett nyomáson is.

Egy további találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy (VII) általános képletű vegyületeket – a képletben R_1 , n, X, Y, R_3 és R_4 jelentése a fenti – amidcsoportját redukáljuk. A redukálást végezhetjük lítium-alumínium-hidriddel, nátrium-dihidro-bisz[2-metoxi-etoxil]-alumínáttal, nátrium-acetoxi-bór-hidriddel, alumínium-hidriddel, diboránnal vagy alkil-boránnal. A reakciót általában valamely szerves oldószer, így például etil-éter, tetrahydrofuran, dioxán, toluol, benzol jelenlétében végezzük, a redukálószerrel függő hőmérsékleten, de általában -20 és 120 °C közötti hőmérsékleten. Olyan (VII) általános képletű vegyületek esetében, amelyekben X például észterezett vagy amidált karboxilcsoport és Y jelentése >C=O csoport, e két csoport redukálását egyidejűleg is elvégezhetjük, a kívánt amidcsoportot egyedül is redukálhatjuk úgy, hogy a karbonilcsoportot védjük, vagy a redukálószerrel megfelelően választjuk meg.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket a reakciókeverékből ismert módszerekkel nyerjük ki, és tisztítjuk, így például extrakcióval, bõtményítéssel, semlegesítéssel, szûréssel, átkristályosítással, oszlop- vagy rétegtromatográfiával.

Azok a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek, amelyek képletében Y jelentése >CH-OR_5 , legalább két sztereoizomerjük formájában léteznek, és ezek mindegyikének, valamint keverékeinek előállítására is a találmány oltalmi körébe esik. Az egyes sztereoizomereket előállíthatjuk, például, ha a (IV) és (VI) általános képletű vegyületek megfelelő optikai izomerjét használjuk kiindulási anyagként. Amennyiben a találmány szerinti eljárásnál nyert (I) általános képletű vegyület nem több, mint két izomer keveréke, az egyes

izomereket ismert eljárások szerint rezolválhatjuk, így például optikailag aktív sóikká való átalakítással (például a kámforszulfonsav-, borkősav-, dibenzoil-borkősav- vagy malcinsav-só kialakításával), különböző kromatográfiás vagy frakcionált átkristályosítási eljárással választhatjuk szét izomerjeikre.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű új, 1,5-benzoxatíepin származékok specifikus S_2 szerotonin receptor blokkoló hatással, kalcium-antagonizmussal, agyi érgörcs oszlató hatással, veseműködést fokozó hatással, diuretikus és antitrombotikus hatással rendelkeznek emlősköknél (például embereknél, sertéseknél, kutyáknál, macskáknál, nyulaknál, tengeri malacoknál, patkányoknál) és így alkalmasak gyógyszerként ischémiás szívelégtelenségek, így például angina pectoris vagy myocardialis infarktus, trombózis, magas vérnyomás vagy agyi vérkeringési zavarok, így például agyi érgörcsök és tranzien ischémiás rohamok megelőzésére vagy kezelésére. Az új vegyületek igen kevésbé toxikusak, jól felszívódnak és alkalmasak orális adagolásra is. Orális vagy parenterális alkalmazás esetén biztonsággal adagolhatók ismert gyógyszerkészítmények formájában is. E gyógyszerkészítmények gyógyszerészileg elfogadható hordozóanyagokkal, különböző adalékokkal és hígítókkal elkeverve tartalmazzák a hatóanyagot, porok, granulátumok, tabletták, kapszulák vagy injekciózható oldatok formájában. Bár az adagolás függ a kezelendő betegségtől, az alkalmazás módjától, felnőtt humán egyedek esetében ischémiás szívelégtelenségek vagy magas vérnyomás kezelésére a találmány szerinti hatóanyagokat orálisan 0,1–10 mg/kg, előnyösen 0,3–3 mg/kg mennyiségben, vagy intravénásan 0,003–0,1 mg/kg, előnyösen 0,01–0,1 mg/kg mennyiségben adagoljuk 1–3 alkalommal naponta, a betegségtől függően.

Agyi vérkeringési megbetegedések esetében, felnőtt humán egyedeknél általában orális adagolás esetén a 0,1–50 mg/kg, előnyösen 0,3–30 mg/kg mennyiségben, intravénásan pedig 0,003–10 mg/kg, előnyösen 0,01–1 mg/kg mennyiségben adagoljuk napi 1–3 alkalommal a betegségtől függően.

A találmány szerinti eljárásnál felhasználásra kerülő (II), (IV), (VI) és (VII) általános képletű kiindulási vegyületeket a következő reakcióvázlatokon szemléltetett eljárások szerint állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű vegyületek előállítását az (A) reakcióvázlat, a (B) reakcióvázlat, és a (C) reakcióvázlat szemlélteti.

A (IV) általános képletű vegyületek előállítását a (D) reakcióvázlat, a (VI) általános képletű vegyületek előállítását az (E) reakcióvázlat, és a (VII) általános képletű vegyületek előállítását az (F) reakcióvázlat szemlélteti.

A fenti reakcióvázlatokon szereplő általános képletekben az egyes szubsztituensek jelentése a fenti és Hal jelentése halogénatom.

A (II) általános képletű vegyületek (A) reakcióvázlat szerinti előállításánál a (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek reagáltatását alkalmas szerves oldószerben, így például acetonban, acetonitrilben, benzolban, toluolban, metilén-kloridban van N,N-dimetil-formamidben végezzük, majd a kapott terméket tovább reagáltatjuk a (XI) általános képletű vegyülettel. Ezt a reakciót általában valamely bázis, így például kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében végezzük, általában 0 és 120 °C közötti hőmérsékleten.

A (XIV) általános képletű vegyületek előállításához

szükséges gyűrűzárási reakciót általában szerves oldószer, így például N,N-dimetil-formamid, acetonitril, metanol vagy dimetil-szulfoxid jelenlétében, előnyösen bázis például nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, kálium-terc-butoxid, nátrium-hidroxid alkalmazásával végezzük. A reakcióhőmérséklet általában –20 és 100 °C közötti érték. Ha a (XIV) általános képletű vegyület fém-sóját állítottuk elő, a szabad vegyületet semlegesítéssel, így például ecetsavval, sósavval, kénsavval való semlegesítéssel nyerjük, és a terméket ismert eljárások szerint választjuk el.

A (II) általános képletű vegyületek (B) reakcióvázlat szerinti előállításánál a (VIII) általános képletű vegyületeket reagáltatunk a (XI) általános képletű vegyületekkel, majd gyűrűzárással, alkilezéssel és az alkilezett vegyület dezészterezésével nyerjük a kívánt vegyületet.

A (VIII) és (XI) általános képletű vegyületek közötti reakciót a (VIII) és (IX) vegyületek reagáltatásánál leírtak szerint végezzük. A gyűrűzárási reakciót a (XII) → (XIV) reakciónál leírtak szerint végezzük.

A (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületek közötti reakciót alkalmas oldószer, így például aceton, 2-butanon, acetonitril, N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, benzol, toluol, tetrahidrofuran jelenlétében, valamely bázis, így például nátrium-karbonát, nátrium-hidrid, nátrium-metoxid, trietil-amin vagy piridin alkalmazásával végezzük. Katalizátorként nátrium-jodidot, kálium-jodidot alkalmazhatunk. A reakcióhőmérséklet általában –20 és 150 °C közötti érték.

A (XIX) vegyület (XX) képletű vegyületté való átalakítását melegítéssel, alkalmas oldószer jelenlétében, így például dimetil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid jelenlétében valamilyen só, így például nátrium-klorid, lítium-klorid, kalcium-klorid vagy nátrium-bromid egyidejű alkalmazásával 50 és 160 °C közötti hőmérsékleten végezzük az észtercsoport eltávolítására.

A (II) általános képletű vegyületek (C) reakcióvázlat szerinti előállításánál a megfelelő (XXI) általános képletű vegyületet a (XVII) általános képletű vegyületből nyerjük a (XIX) → (XX) átalakításánál leírtak szerint.

A (XVII) általános képletű vegyületet a (VIII) és (XXII) vegyületek reagáltatásával, a kapott (XXIII) képletű vegyület gyűrűzárással és a (XXVI) képletű termék hidrolízisével is előállíthatjuk.

A (XIV) és (XXVII) általános képletű vegyületek közötti reakciót a (XVII) és (XVIII) képletű vegyületek reakciójánál leírtak szerint végezzük. A (XXIX) képletű vegyületet a (XXVIII) képletű vegyület redukciójával nyerjük. E redukcióhoz fém-hidrideket alkalmazhatunk, így például lítium-alumínium-hidridet, lítium-bór-hidridet, lítium-ciano-bór-hidridet, nátrium-bór-hidridet, nátrium-bór-hidridet, nátrium-ciano-bór-hidridet vagy tri-(terc-butoxi)-lítium-alumínium-hidridet, továbbá alkoholos közegben fém-náriumot, fém-magnéziumot, katalitikus redukciót, így például platinát, palládiumot, rodiumot vagy ezek hordozóval kialakított formáját, vagy savas, így például sósavas közegben fém-et, így például vasat vagy cinket, vagy kivitelezhetjük a redukciót elektrolitikus vagy enzimikus redukcióval vagy bór-hidridekkel, így például diboránnal vagy komplex bór-hidrid és amin vegyületek komplexével, így például bór-trimetilamminnal. A redukciót általában víz vagy valamely szerves oldószer, így például metanol, etanol, etil-éter, dioxán, metilén-klorid, kloroform, benzol, to-

luol, ecetsav, dimetil-formamid jelenlétében végezzük. A reakcióhőmérséklet függ az alkalmazott redukálószer-től, és értéke általában -20 és 100 °C közötti érték.

A (XXIX) → (XXX) átalakítást az alkoholszármazékok ismert acilezési vagy karbamoilézési reakció szerint végezzük. Az acilezést ennek alapján például úgy végezhetjük, hogy az reakcióképes származékot, így például savanhidridet vagy savhalogenidjét R₃-nek megfelelő szerves sav oldószerben reagáltatjuk a (XXIX) képletű vegyülettel, szerves bázis, így például piridin, trietil-amin vagy N,N-dimetil-anilin jelenlétében.

A fenti reakciót általában szerves oldószer, így például metanol, etanol, etil-éter, metilén-klorid, toluol, dimetil-formamid, piridin jelenlétében végezzük, -20 és 100 °C közötti hőmérsékleten. A karbamoilézést például a redukálással kapott (XXIX) általános képletű vegyület és fenil-izocianát reagáltatásával végezzük, általában szerves oldószer, így például metanol, etanol, acetonnitril, dioxán, tetrahidrofuran, metilén-klorid, kloroform, toluol, N,N-dimetil-formamid jelenlétében, általában -20 és 150 °C közötti hőmérsékleten.

A (XIV) és (XXXI) vegyületek közötti reakciót a (XVII) és (XVIII) vegyületek reagáltatásánál leírtak szerint végezzük. A (XXXIII) vegyületet a (XXXII) képletű vegyület híg savas, például híg sósavas vagy kénsavas hidrolízisével állítjuk elő. A (XXXIV) képletű vegyületet a (XXXII) képletű vegyület redukálásával nyerjük és a redukciót a (XXVIII) → (XXIX) és (XXXIV) → (XXXV) átalakításoknál leírtak szerint végezzük. A (XXXVI) képletű vegyületet a (XXXII) → (XXXIII) reakciónál leírtak szerint kaphatjuk a (XXXV) képletből.

A (XIV) és (XXXVII) képletű vegyületek reagáltatását a (XVII) és (XVIII) vegyületek reagáltatásánál leírtak szerint végezzük. A (XXXVIII) → (XXXIX) átalakítást a (XXVIII) → (XXIX) átalakításhoz, a (XXXIX) → (XL) átalakítást pedig a (XXIX) → (XXX) átalakításhoz hasonlóan végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításánál a fenti kiindulási vegyületeket alkalmazhatjuk sóik, például szervetlen sóik, így például hidrokloridjuk, hidrobromidjuk, szulfátjuk, nitrátjuk vagy foszfátjuk, vagy szerves sóik, így például acetátjuk, tartarátjuk, citrátjuk, fumarátjuk, maleátjuk, toluolszulfonátjuk, metánszulfonátjuk vagy fémsóik, így például nátrium-, kálium-, kalcium-, alumínium-sóik, vagy bázisokkal alkotott, így például trietil-amin-, guanidir-, ammónium-, hidrazin-, kinin- vagy cinkonin-sóik formájában, amennyiben azok nem akadályozzák a kívánt reakciók végbemene-telét.

A következő példákon keresztül, a korlátozás szándéka nélkül közelebbről mutatjuk be a találmány szerinti eljárást.

1. referenciapélda

44,7 g 2-merkaptó-4-metoxi-fenolt és 88 g metil-bróm-acetátot 350 ml acetonban oldunk és hozzáadunk 88 g vízmentes kálium-karbonátot, majd a reakciókeveréket 5 órán át szobahőmérsékleten és 5 órán át visszafolytatás mellett keverjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, a szűrletet betöményítjük és a maradékot etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon szintelen kristályos anyag formájában metil-4-metoxi-2-metoxi-karbonil-metil-tio-fenoxi-acetátot nyerünk, mennyisége 65 g, olvadáspontja 78 °C.

Elemanalízis a C₁₃H₁₆O₆S képletű vegyületre:

számított: C% = 51,99; H% = 5,37;
mért: C% = 52,18; H% = 5,37.

2. referenciapélda

94,4 g metil-4-metoxi-2-metoxi-karbonil-metil-tio-fenoxi-acetátot 300 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk és csepegtetve, jég-hűtés és keverés közben hozzáadunk 67 g 28%-os nátrium-metoxidot, a reakciókeveréket 1 órán át keverjük, hígított sósavat tartalmazó jeges vízbe öntjük, a kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk és etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon szintelen kristályos anyag formájában nyerjük a metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot, mennyisége 58,7 g, op.-ja: 79-81 °C.

Elemanalízis a C₁₂H₁₂O₅S képletű vegyületre:

számított: C% = 53,72; H% = 4,51;
mért: C% = 53,72; H% = 4,40.

3. referenciapélda

28 g 2-merkaptó-4-metoxi-fenolt és 25 g klór-dietyl-acetamidot 300 ml acetonban oldunk, hozzáadunk 25 g vízmentes kálium-karbonátot, a reakciókeveréket szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 3 órán át keverjük, majd 28 g metil-bróm-acetátot adagolunk, és a reakciókeveréket 5 órán át visszafolytatás mellett melegítjük. Lehűtés után a szervetlen anyagot leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot kromatografálással (szilikagél, hexán : etil-acetát 1 : 1) tisztítjuk. Ily módon 45 g metil-2-(dietyl-karbamoil-metil-tio)-4-metoxi-fenoxi-acetátot nyerünk, szintelen olajos anyag formájában.

Elemanalízis a C₁₆H₂₀NO₅S képletű vegyületre:

számított: C% = 56,29; H% = 6,79; N% = 4,10;
mért: C% = 46,23; H% = 6,77; N% = 4,18.

4. referenciapélda

43 g metil-2-(dietyl-karbamoil-metil-tio)-4-metoxi-fenoxi-acetátot 160 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk és csepegtetve hozzáadunk 30 g 28%-os nátrium-metoxidot, a reakciókeveréket jég-hűtés mellett, nitrogénatmoszférában 6 órán át még keverjük, majd 15 ml ecetsavat tartalmazó jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázistokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékot kromatografálással (szilikagél, hexán : etil-acetát = 1 : 1) tisztítjuk, majd a kapott terméket még etil-acetátból átkristályosítjuk. Ily módon nyerjük a 7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-dietyl-karboxamidot, op.-ja: 112-113 °C.

Elemanalízis a C₁₃H₁₉NO₄S képletű vegyületre:

számított: C% = 58,23; H% = 6,19; N% = 4,53;
mért: C% = 58,17; H% = 6,06; N% = 4,54.

5. referenciapélda

60 g 2-merkaptó-4-metoxi-fenolt és 67 g klór-acetonitrilt 600 ml acetonban oldunk, hozzáadunk keverés közben, nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 125 g vízmentes kálium-karbonátot és a reakciókeveré-

ket további 3 órán át keverjük, majd 5 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. Ezután a keveréket lehűtjük, a szerves anyagot szűrjük, a szűrletet betöményítjük, és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. Ily módon szintelen kristályos anyag formájában 65 g 2-(diano-metil-tio)-4-metoxi-fenoxi-acetonitrilt nyerünk, op.-ja: 53–54 198C.

Elemanalízis a $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 56,39; H% = 4,30; N% = 11,96; 10
mért: C% = 56,57; H% = 4,32; N% = 11,78.

6. referenciapélda

30 g 2-ciano-metil-tio-4-metoxi-fenoxi-acetonitrilt 120 ml acetonban oldunk és csepegtetve hozzáadunk 15 30 g 28%-os nátrium-metoxidot jégheűtés közben, nitrogénatmoszférában, majd még további 2 órán át keverjük. Ezután a keveréket 12 g ecetsavat tartalmazó jeges vízbe öntjük, a kiváló csapadékot szűrjük, mossuk, és kloroformból átkristályosítjuk. A kapott anyag szintelen kristályos anyag formájában 3-amino-7-metoxi-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonitril, mennyisége 19,5 g, op.-ja: 203–205 °C.

7. referenciapélda

6,0 g 3-amino-7-metoxi-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonitrilt 60 ml etanolban szuszpendálunk, hozzáadunk 18 ml tömény sósavat, majd a keveréket 80–90 °C-on 30 percig keverjük. Ezután lehűtjük, a kiváló ammónium-kloridot lesűrjük, a szűrletet betöményítjük, a maradékot etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 5,1 g 7-metoxi-3-oxo-4,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonitrilt nyerünk szintelen kristályos anyag formájában, op.-ja: 132–133 °C. Elemanalízis a $C_{11}H_{10}NO_3S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 56,16; H% = 3,86; N% = 5,95;
mért: C% = 56,08; H% = 3,79; N% = 5,85.

8. referenciapélda

15 g 7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonitrilt 200 ml metanolban oldunk, vízmennyiségű sósavval telítjük és a reakciókeveréket 4 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ekkor hozzáadunk 10 ml vizet, egy éjszakán át állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, kloroform), a kapott anyag 6,0 g metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát (azonos a 2. referenciapéldában nyert anyaggal). 6,0 g kiindulási anyagot is visszanyerünk.

9. referenciapélda

2,0 g metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot, 1,96 g 1-klór-acetil-4-fenil-piperazint, 0,6 g kálium-jodidot és 1,24 g vízmennyiségű kálium-karbonátot 30 ml metil-etil-ketonban visszafolyatás mellett 30 percig keverünk, a szerves anyagokat lesűrjük, a szűrletet betöményítjük, a maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, hexán : etil-acetát = 2 : 1 → 1 : 1, majd a kapott terméket etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 2,1 g metil-7-metoxi-3-oxo-4-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-

-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot nyerünk, op.-ja: 146–148 °C.

IR-spektrum (KBr) cm^{-1} : 1740, 1640

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 4,78 ppm (2H, kesűs dublett, C_4-CH_2CO-)

Elemanalízis a $C_{24}H_{26}N_2O_6S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 61,26; H% = 5,57; N% = 5,95;
mért: C% = 61,40; H% = 5,60; N% = 5,90.

10–19. referenciapéldák

Az 1–9. példákban leírt eljárások szerint metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát származékot a megfelelő halogennel reagáltatva az 1. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

1. táblázat

(1) általános képletű vegyület

Referencia példa sz.	R_1R_2	X'	Olvadáspont (°C)
25	10. 7- CH_3O	(a) képletű csoport	109–110
	11. 7- CH_3O	$-CH_2CON(C_2H_5)_2$	olajos anyag
	12. 7- CH_3O	$-(CH_2)_3-Br$	olajos anyag
	13. 7- CH_3O	$-(CH_2)_4-Br$	olajos anyag
30	14. 7- CH_3O	$-(CH_2)_5-Br$	olajos anyag
	15. 7- CH_3O	$-(CH_2)_6-Br$	olajos anyag
	16. 7- CH_3O	$-CH_2-C_6H_5$	olajos anyag
	17. 7- CH_3O	$-CH_3$	olajos anyag
	18. 7- CH_3O	$-CH_2CO_2CH_3$	olajos anyag
35	19. 7- CH_3O	(b) képletű csoport	78–81

20. referenciapélda

1 g metil-4-(di-*tert*-butyl-karbamoil-metil)-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot (II. referenciapélda szerint előállítva) 15 ml metanolban oldunk, hozzáadunk 0,2 g nátrium-bór-hidridet részletekben, jégheűtés és keverés közben. Amikor a kiindulási vegyületnek megfelelő volt a vékonyréteg kromatogrammon (TLC) eltűnik, a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékhoz vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, hexán : etil-acetát = 1 : 1), majd az első frakcióból nyerjük a kívánt metil-transz-4-(di-*tert*-butyl-karbamoil-metil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot, op.-ja: 120–123 °C, mennyisége 0,117 g, amelyet előzőleg etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítottunk. Elemanalízis a $C_{18}H_{23}NO_6S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 56,38; H% = 6,57; N% = 3,65;
mért: C% = 56,50; H% = 6,73; N% = 3,61.

A következő eluátumból, 0,587 g metil-cisz-4-(di-*tert*-butyl-karbamoil-metil)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot nyerünk, amelyet etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítással tisztítunk, op.-ja: 120–122 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{23}NO_6S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 56,38; H% = 6,57; N% = 3,65;
mért: C% = 56,54; H% = 6,71; N% = 3,65.

21. referenciapélda

A 20. példában leírt eljárást követve, a 9. példában nyert vegyületet nátrium-bór-hidriddel redukálva nyerjük a két izomert: metil-cisz- és transz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot. A cisz-izomert etil-acetátból átkristályosítva színtelen kristályos anyag formájában nyerjük, op.-ja: 213–215 °C. MS: m/e: 472 (M^+)

Elemanalízis a $C_{24}H_{28}N_2O_6S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 61,00; H% = 5,97; N% = 5,93;
mért: C% = 60,87; H% = 5,84; N% = 5,86.

A transz-izomer hidroklorid sója: metanol-éterből átkristályosítva színtelen kristályos anyag formájában nyerjük, op.-ja: 170–180 °C (bomlik).
Elemanalízis a $C_{24}H_{28}N_2O_6S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,64; H% = 5,83; N% = 5,40;
mért: C% = 55,38; H% = 5,73; N% = 5,44.

22. referenciapélda

A 10. példa szerint előállított 2,0 g metil-4-(1,3-dioxolán-2-il)-etil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot 2,0 g lítium-kloriddal 0,3 ml víz és 20 ml dimetil-szulfid elegyében, 100 °C-on 5 órán át keverünk, majd lehűtjük, vizet adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mosuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, hexán : etil-acetát = 2 : 1), színtelen olaj formájában nyerjük a 4-(1,3-dioxolán-2-il)-etil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-3-ont.

IR-spektrum (útsza) cm^{-1} : 1730

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 1,6–2,3 (4H, multiplett), 3,70 ppm (3H, singulett, OCH_3), 3,7–4,2 (4H, multiplett), 4,60 (2H, doublett), 4,6–5,0 (2H, multiplett).

Tömegspektrum m/z: 310 (M^+)

23. referenciapélda

Az 1. referenciapéldában leírt eljárás szerint 2-merkaptó-fenoltól és metil-bróm-acetáttól metil-2-metoxi-karbonil-metil-tio-fenoxi-acetátot állítunk elő színtelen kristályos anyag formájában, op.-ja: 65–66 °C. Elemanalízis a $C_{12}H_{14}O_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 53,32; H% = 5,22;
mért: C% = 53,20; H% = 5,29.

24. referenciapélda

A 23. példa szerint előállított metil-2-(metoxi-karbonil-metil-tio)-fenoxi-acetátot a 2. referenciapéldában leírt eljárás szerint reagáltatjuk, amikor színtelen olajos anyag formájában metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot nyerünk.
Elemanalízis a $C_{11}H_{10}O_4S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,45; H% = 4,23;
mért: C% = 55,33; H% = 4,41.

25. referenciapélda

30 g metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát, 50 g 1-bróm-3-klór-propán, 46 g vízmentes kálium-karbonát 10 g kálium-jodid és 1,0 g tetrabutil-ammónium-jodid keverékét 300 ml acetónitrilben visszafolyatás mellett melegítjük 4 órán át, majd lehűtjük, a szervesen szilárd anyagot szűrjük, a szűrletet betöményítjük. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, kromatográfián tisztítjuk (szilikagél, hexán : etil-acetát : metilén-klorid = 10 : 1 : 10) és a kapott anyagot etanolból átkristályosítjuk. A termék 17 g metil-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát, op.-ja: 64–65 °C. (Színtelen prizma.)

Elemanalízis a $C_{15}H_{17}ClO_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 52,25; H% = 4,97;
mért: C% = 52,33; H% = 5,10.

26. referenciapélda

17 g metil-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot 200 ml tetrahydrofuránban oldunk és hozzáadunk 2,8 g borán-trimetil-amin-komplekset és 12 g bor-trifluorid-étert, a kapott keveréket szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd betöményítjük, jeges vizet és híg sósavat adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist ezután vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot kromatográfián tisztítjuk (szilikagél, hexán : etil-acetát = 1 : 1), a termék színtelen olaj formájában 13 g metil-cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát.

Elemanalízis a $C_{15}H_{19}ClO_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 51,95; H% = 5,52;
mért: C% = 52,08; H% = 5,48.

Tömegspektrum m/e: 346, 348 (M^+)

27. referenciapélda

Az 1. referenciapéldában leírtak szerint 2-merkaptó-4-metil-fenolt reagáltatunk metil-bróm-acetáttal, amikor metil-2-metoxi-karbonil-metil-tio-4-metil-fenoxi-acetátot nyerünk színtelen kristályos anyag formájában, amelyet metanolból való átkristályosítással tisztítunk, op.-ja: 45–46 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{16}O_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,92; H% = 5,67;
mért: C% = 55,10; H% = 5,70.

28. referenciapélda

Az 1. referenciapéldában leírtak szerint 4-klór-2-merkaptó-fenolt reagáltatunk metil-bróm-acetáttal, amikor 4-klór-2-metoxi-karbonil-metil-tio-fenoxi-acetátot nyerünk színtelen kristályos anyag formájában, amelyet hexán-etil-acetáttól való átkristályosítással tisztítunk. Op.-ja: 76–77 °C.

Elemanalízis a $C_{12}H_{13}ClO_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 47,30; H% = 4,30;
mért: C% = 47,40; H% = 4,29.

29. referenciapélda

8,9 g metil-2-(metoxi-karbonil-metil-tio)-4-metil-fe-

noxi-acetátot a 2. referenciapéldában leírtak szerint nátrium-metoxiddal kezelünk, amikor is 5,8 g metil-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot nyerünk színtelen olaj formájában.

Tömegspektrum (m/e): 252 (M⁺)

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 1730–1750 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ : 2,22 (3H, s, C₇-CH₃), 3,80 (3H, s, COOCH₃), 4,62 (2H, kettős dublett, C₂-H), 4,80 (1H, s, C₄-H).

30. referenciapélda

A 2. referenciapéldában leírtak szerint metil-4-klór-2-(metoxi-karbonil-metil-tio)-fenoxi-acetátot reagáltatunk nátrium-metoxiddal, amikor is színtelen, tűs kristályok formájában metil-7-klór-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot nyerünk, op.-ja: 92–94 °C.

Elemanalízis a C₁₁H₉ClO₄S képletű vegyületre:

számított: C% = 48,45; H% = 3,33;

mért: C% = 48,45; H% = 3,06.

31. referenciapélda

4,1 g metil-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot 1-bróm-3-klór-propánnal reagáltatunk a 25. referenciapéldában leírtak szerint. A termék 2,0 g metil-4-(3-klór-propil)-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát színtelen olaj formájában.

Tömegspektrum (m/e): 328, 330 (M⁺).

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 1760, 1730 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ : 2,20 (3H, s, C₇-CH₃), 3,70 (3H, s, CO₂CH₃), 4,62 (2H, kettős dublett, C₂-H).

32. referenciapélda

2,0 g metil-4-(3-klór-propil)-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot nátrium-bór-hidriddel redukálunk a 20. referenciapéldában leírtak szerint. A termék metil-cisz és -transz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát.

cisz-izomer (1,2 g, színtelen olaj)

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 3520 (OH), 1730 (C=O).

NMR (CDCl₃) δ : 2,28 ppm (3H, s, C₇-CH₃), 3,78 ppm (3H, s, CO₂CH₃)

transz-izomer (0,7 g, színtelen olaj)

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 3540 (OH), 1720 (C=O)

NMR(CDCl₃) δ : 2,24 ppm (3H, s, C₇-CH₃), 3,55 ppm (3H, s, CO₂CH₃)

33. referenciapélda

A 25. referenciapéldában leírtak szerint metil-7-klór-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot reagáltatunk 1-bróm-3-klór-propánnal. A termék metil-7-klór-4-(3-klór-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-

-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát színtelen olaj formájában.

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 1760, 1730 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ : 3,68 ppm (3H, s, CO₂CH₃), 4,62 ppm (2H, kettős dublett, C₂-H).

34. referenciapélda

A 20. példában leírtak szerint metil-7-klór-4-(3-klór-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot redukálunk nátrium-bór-hidriddel. A termék metil-cisz- és -transz-7-klór-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát.

cisz-izomer (színtelen olaj)

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 3520 (OH), 1730 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ : 3,80 ppm (3H, s, CO₂CH₃) transz-izomer (színtelen olaj)

IR ν ^{tiszta} _{max} cm⁻¹: 3520 (OH), 1720 (C=O)

25 NMR (CDCl₃) δ : 3,60 ppm (3H, s, CO₂CH₃).

35. referenciapélda

5,0 g metil-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát (25. referenciapélda), 30 ml dimetil-szulfoxid, 0,3 ml víz és 1,5 g lítium-klorid keverékét 100 °C-on 5 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk (szilikagél, hexán : etil-acetát 2 : 1), a termék 2,0 g 4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-3-on színtelen olaj formájában.

Elemanalízis a C₁₃H₁₃ClO₃S képletű vegyületre:

számított: C% = 54,45; H% = 5,27;

mért: C% = 54,60; H% = 5,24.

Tömegspektrum: (m/e): 386, 388 (M⁺)

36. referenciapélda

0,8 g 4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-3-ont 2 ml tetrahidrofuranban oldunk és hozzáadunk 10 ml metanol és 0,1 g nátrium-bór-hidridet jég-hűtés mellett, majd a keveréket 1 órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban és víz elegyében elkeverjük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatografáljuk (szilikagél, etil-acetát : hexán 1 : 1), a termék 0,68 g 4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-3-ol színtelen olaj formájában.

Elemanalízis a C₁₃H₁₇ClO₃S képletű vegyületre:

60 számított: C% = 54,03, H% = 5,93;

mért: C% = 54,37, H% = 6,13.

37. referenciapélda

3,5 g metil-cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot

50 ml metanolban 10 ml 1 n nátrium-hidroxidhoz adunk és 15 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Ezután a maradékhoz 50 ml vizet adunk, etil-éterrel mossuk, a vizes fázist hígított sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot hexán-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. A termék 2,1 g cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonsav színtelen kristályos anyag formájában, o.p.: 175–178 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{17}O_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 50,53, H% = 5,15;
mért C% = 50,69, H% = 5,07.

38. referenciapélda

1,0 g cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonsavat 5 ml piridinben oldunk, hozzáadunk 4 ml ecetsavanhidridet és szobahőmérsékleten 5 órán át állni hagyjuk. Ezután a reakciókeveréket vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. A termék 0,95 g cisz-3-acetoxi-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonsav színtelen kristályos anyag formájában, o.p.: 163–165 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{19}O_6S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 51,27, H% = 5,11;
mért C% = 51,44, H% = 5,17.

39. referenciapélda

0,8 g cisz-3-acetoxi-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karbonsav, 0,27 g benzilamin és 6 ml N,N-dimetil-formamid keverékéhez 0,52 g dietil-foszfor-cianidot adunk, majd jégűtés és keverés közben még 0,45 ml trietil-amint adagolunk hozzá. A reakciókeveréket ezután jégűtés mellett 10 percig és szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd jéges vízbe öntjük. A kiváló kristályos anyagot szűrjük, vízzel, majd etil-acetáttal mossuk, szárítjuk. A termék 0,57 g cisz-3-acetoxi-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-N-benzil-karboxamid

színtelen kristályos anyag formájában, etil-acetátból való átkristályosítás után, o.p.: 224–226 °C.

Tömegspektrum: (m/e): 463, 465 (M^+)

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}NO_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 59,54, H% = 5,65, N% = 3,02;
mért C% = 59,81, H% = 5,48, N% = 2,82.

1. példa

10 g metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot, 9,8 g 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propilkloridot, 6,2 g vízmentes kálium-karbonátot, 3 g kálium-jodidot és 150 ml metil-etil-ketont visszafolyatás mellett 25 órán át melegítünk, majd lehűtjük, a szervetlen anyagot szűrőssel elválasztjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot kromatografáljuk (szilikagél, hexán : etil-acetát = 3 : 1). A termék metil-7-metoxi-3-oxo-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát, mennyisége metanolból való átkristályosítás után 2,1 g, o.p.: 110–112 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{30}N_2O_5S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 63,81, H% = 6,43, N% = 5,95;
mért C% = 63,50, H% = 6,37, N% = 5,71.

2-3. példa

Az 1. példa szerinti eljárást követve, metil-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát és egy helyettesített alkil-halogenid reagáltatásával a 2. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő.

4. példa

1,7 g metil-4-(4-bróm-butil)-7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát (13. referenciapélda), 1,37 g N-fenil-piperazin, 0,7 g kálium-jodid, 1,2 vízmentes kálium-karbonát és 30 ml acetonitril keverékét visszafolyatás mellett 1,5 órán át keverjük, majd lehűtjük, a szervetlen anyagot szűrőssel elválasztjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, a keveréket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot kromatografáljuk (szilikagél, hexán-etil-acetát 2 : 1). A ter-

2. táblázat

(1) általános képletű vegyület

Példa száma	R_1R_2	X'	Elemanalízis- (hidroklorid) (a zárójelben lévő adatok számított értékek)		
			C	H	N
2.	7-CH ₃ O	(c) képletű csoport	fehér por, 3/4 hidrát 60,20 (60,10)	60,30 (6,50)	2,57 (2,70)
3.	7-CH ₃ O	$-(CH_2)_3N-CH_2-C_6H_5$ CH ₃	fehér por, 3/4 hidrát 56,03 (56,25)	6,34 (6,25)	2,84 (2,90)

mék 1,0 g metil-7-metoxi-3-oxo-4-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-butil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát-hidroklorid, szintelen kristályos anyag formájában, op.: 155–165 °C (bomlik).
Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,12, H% = 6,22, N% = 4,95;
mért C% = 55,30, H% = 6,19, N% = 4,96.

5–11. példák

A 4. példa szerinti eljárással a 3. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő a 12–15. referenciapéldákban előállított halogenidek és aminok reagáltatásával.

12. példa

40 ml tetrahidrofuran és 200 ml metanol elegyében 38 g metil-7-metoxi-3-oxo-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot (1. példa) oldunk és hozzáadunk 3,7 g nátrium-bór-hidridet részletekben, jégghűtés és keverés mellett. A reakció végbemenejele után az oldószert lepároljuk csökkentett nyomáson, a maradékhoz vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk (szilikagél, hexán-etil-acetát-metanol 20 : 10 : 1). Az első eluátumból nyerjük a metil- -transz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-

-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot szintelen olaj formájában, mennyisége 12 g.
IR-spektrum (tisztá) cm^{-1} : 3520, 1720

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 3,45 (3H, szingulett, OCH_3), 3,60 (3H, szingulett, OCH_3)

A vegyületet fehér por formájú dihidroklorid-sóvá alakítjuk.

Elemanalízis a $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,15, H% = 6,36, N% = 5,05;
mért C% = 54,27, H% = 6,20, N% = 4,89.

A következő eluátum a metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát, szintelen olaj formájában.

IR-spektrum (tisztá) cm^{-1} : 3530, 1740.

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 3,60 (3H, szingulett, OCH_3), 3,62 (3H, szingulett, OCH_3)

Hidroklorid-só, op.: 165–175 °C (bomlik)

Elemanalízis a $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,15, H% = 6,36, N% = 5,05;
mért C% = 54,02, H% = 6,33, N% = 5,00

13–22. példák

A 12. példa szerinti eljárást követve a 2–11. példák szerint nyert vegyületeket nátrium-bór-hidriddel redukálva a 4. táblázatban összefoglalt vegyületeket nyerjük.

3. táblázat

(1) általános képletű vegyület

Példa száma	R_1, R_2	X'	Hidroklorid) Op. (°C)	Elemanalízis hidrokloridra (a zárójelben lévő adatok számított értékek)			Tömegspektrum m/e
				C	H	N	
5.	7- CH_3O	(d) képletű csoport	130–150 (bomlik)	2 HCl. 1/2 H_2O			
				56,00 (55,85)	6,41 (6,42)	4,81 (4,83)	
6.	7- CH_3O	(e) képletű csoport	por	2 HCl			
				57,26 (57,42)	6,70 (6,54)	4,74 (4,79)	
7.	7- CH_3O	(f) képletű csoport	olaj (szabad bázis)				560 (M^+)
8.	7- CH_3O	(g) képletű csoport	olaj (szabad bázis)				504, 506 (M^+)
9.	7- CH_3O	(h) képletű csoport	olaj (szabad bázis)				500 (M^+)
10.	7- CH_3O	(i) képletű csoport	olaj (szabad bázis)				471 (M^+)
11.	7- CH_3O	(j) képletű csoport					503 (M^+)

4. táblázat

(2) általános képletű vegyület

A 3-as helyzetű -OH és 4-es helyzetű -CO₂CH₃ konfigurációja hasonló

Példa száma	R ₁ , R ₂	X'	konfiguráció	Hidroklorid Op. (°C)	Elemanalízis adatok hidroklorid-sórá		
					C	H	N
(a zárójelben lévő adatok számított értékek)							
13.	7-OCH ₃	(c) képletű csoport	cisz+transz	por	C ₂₆ H ₃₃ NO ₅ S.HCl.1/2H ₂ O 60,47 (60,39)	6,89 (6,82)	2,64 (2,71)
14.	7-OCH ₃	(l) képletű csoport	cisz+transz	por	C ₂₃ H ₂₉ NO ₅ S.HCl.3/4H ₂ O 57,44 (57,37)	6,69 (6,59)	2,71 (2,91)
15a	7-OCH ₃	(m) képletű csoport	cisz	por	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ S.2HCl.1/4H ₂ O 55,30 (55,36)	6,41 (6,52)	4,94 (4,97)
15b	7-OCH ₃	(m) képletű csoport	transz	karbonát 128–130	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ S.H ₂ CO ₃ 58,97 (59,10)	6,75 (6,61)	5,28 (5,11)
16.	7-OCH ₃	(d) képletű csoport	cisz	por	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ O ₅ S.2HCl.H ₂ O 54,81 (54,49)	6,81 (6,95)	4,73 (4,85)
17.	7-OCH ₃	(e) képletű csoport	cisz+transz	165–175 (szabad bázis) (112–114)	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ S (szabad bázis) 65,23 (65,34)	7,54 (7,44)	5,27 (5,44)
18a	7-OCH ₃	(f) képletű csoport	cisz	szabad bázis (133–135)	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₅ S (szabad bázis) 68,48 (68,30)	6,73 (6,81)	4,97 (4,98)
18b	7-OCH ₃	(f) képletű csoport	transz	szabad bázis (173–176)	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₅ S (szabad bázis) 68,34 (68,30)	6,81 (6,81)	4,82 (4,98)
19a	7-CH ₃ O	(g) képletű csoport	cisz	140–150	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ SCI.2HCl.3/4H ₂ O 50,64 (50,59)	6,11 (5,85)	4,61 (4,72)
19b	7-CH ₃ O	(g) képletű csoport	transz	szabad bázis 113–113	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ SCI. (szabad bázis) 59,28 (59,22)	6,27 (6,16)	5,34 (5,52)
20a	7-OCH ₃	(h) képletű csoport	cisz	por	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆ S.2HCl.1 1/2H ₂ O 51,99 (51,83)	6,55 (6,52)	4,39 (4,65)
20b	7-OCH ₃	(h) képletű csoport	transz	por	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆ S.2HCl.H ₂ O 52,51 (52,61)	6,62 (6,45)	4,83 (4,72)
21a	7-OCH ₃	(i) képletű csoport	cisz	por	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S.2HCl.7/4H ₂ O 49,97 (49,86)	6,66 (6,36)	7,06 (7,26)

4. táblázat folytatása

Példa száma	R1, R2	X'	konfiguráció	Hidroklorid Op. (°C)	Elemanalízis adatok hidroklorid-sórá		
					C	H	N
(a zárójelben lévő adatok számított értékek)							
22	7-CH ₃ O	(j) képletű csoport	cisz+transz	por	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇ S.HCl.H ₂ O 56,01 (55,76)	6,82 (6,84)	2,30 (2,50)
22	7-CH ₃ O	(j) képletű csoport	cisz+transz	por	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇ S.HCl.H ₂ O 56,01 (55,76)	6,82 (6,84)	2,30 (2,50)

23. példa

0,1 g nátrium-bór-hidridet 15 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk, hozzáadunk csepegtetve, keverés közben 0,19 g ecetsavat és 0,5 g metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot (21. referenciapélda) és a reakciókeveréket visszafolyatás mellett 20 órán át melegítjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékhoz vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot kromatografáljuk (szilikagél, hexán-etil-acetát 1 : 1). A termék metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát, amelyet fehér por formájú hidroklorid sóvá alakítunk. Elemanalízis a C₂₄H₃₀N₂O₅S.2HCl.1/4H₂O képletű vegyületre:

számított: C% = 53,77, H% = 6,11, N% = 5,23;
mért C% = 53,67, H% = 6,19, N% = 5,35.

24. példa

0,24 g lítium-alumínium-hidrid és 50 ml etil-éter keverékéhez 0,7 g metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot (21. referenciapélda) adunk, majd visszafolyatás mellett 2 órán át melegítjük. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük, hozzáadunk 0,25 ml vizet és 30 percig keverjük. Ezután a kiváló csapadékkot leszűrjük, etil-acetáttal mossuk, a mosófolyadékot a szűrlettel egyesítjük, csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. A termék 0,5 g cisz-4-hidroxi-metil-7-metoxi-4-[2-(3-fenil-piperazin-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-3-ol szintelen kristályos anyag formájában, op.: 153–156 °C. Elemanalízis a C₂₃H₃₀N₂O₅S képletű vegyületre:

számított: C% = 64,16, H% = 7,02, N% = 6,51
mért C% = 64,30, H% = 7,10, N% = 6,48.

25. példa

A 24. példában leírt eljárás szerint metil-7-metoxi-cisz-4-dietil-karbamoil-metil-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátból (20. referenciapélda) kiindulva cisz-4-(2-dietil-amino-etil)-4-(hidroxi-

-metil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-3-olt nyerünk.

IR-spektrum (tisztá) cm⁻¹: 3400

NMR-spektrum (CDCl₃)δ: 1,00 ppm (6H, triplett, 2CH₃), 1,75 (2H, m), 2,45 (6H, m), 3,58 (3H, szingulett, OCH₃), 3,60 (2H, keuős dublett, CH₂OH), 3,90 (2H, szingulett, -O-CH₂-C-OH).

26. példa

0,8 g 4-(1,3-dioxolán-1-il)-etil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-3-ont (22. referenciapélda) 20 ml metanolban oldunk és kis részletekben, keverés közben nátrium-bór-hidridet adagolunk hozzá. Amikor a vékonyrétegkromatográfias vizsgálat alapján a kiindulási anyagnak megfelelő folt eltűnik, a reakciókeverékhez 1 n nátrium-hidroxid oldatot adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékhoz 5 ml dioxánt, 2 ml vizet és 40 mg p-toluolszulfonsavat adagolunk és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük. Ezután vizet adunk hozzá, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékhoz 10 ml acetonitrilt, 400 ml 4-fenil-piperazint adunk és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezután 200 mg nátrium-ciano-bór-hidridet és 5 ml metanolt adagolunk, majd 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n nátrium-hidroxidot adagolunk és a reakciókeveréket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot kromatografáljuk (szilikagél, hexán-etil-acetát-metanol = 10 : 10 : 1). A termék 200 mg 7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-3-ol, amelyet fehér por formájú hidroklorid sójává alakítunk. Elemanalízis a C₂₃H₃₀N₂O₅S.2HCl.1/2H₂O képletű vegyületre:

számított: C% = 55,63, H% = 6,70, N% = 5,64;
mért C% = 55,73, H% = 6,61, N% = 5,64.

27. példa

0,7 g cisz-4-(2-dietil-amino-etil)-4-hidroxi-metil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-3-olt (25. példa) 10 ml piridinben oldunk, hozzáadunk 6 ml ecet-

savanhidridet és a keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk. Ezután jeges vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk. A termék 0,66 g cisz-3-acetoxi-4-acetoxi-metil-7-metoxi-4-(2-dietil-amino-etil)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin színtelen olaj formájában. Hidroklorid-sója etanol-etil-éter elegyéből való átkristályosítás után fehér kristályos anyag, op.: 177–179 °C. Elemanalízis a $C_{24}H_{31}NO_6S \cdot HCl \cdot 1/5H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,19, H% = 7,01, N% = 3,06;
mért C% = 54,27, H% = 7,05, N% = 3,06.

28. példa

A 27. példa szerint eljárva, a 12. példában nyert vegyületet acetilezzük, amikor is metil-cisz-3-acetoxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot nyerünk, amely etil-acetát-n-hexán elegyből átkristályosítva színtelen kristályos anyag (szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálat igazolja), op.: 168–170 °C. Elemanalízis a $C_{27}H_{33}N_2O_6S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 63,01, H% = 6,66, N% = 5,44;
mért C% = 63,01, H% = 6,69, N% = 5,40.

29. példa

A 24. példa szerint eljárva, a 12. példában nyert vegyületet lítium-alumínium-hidriddel redukálva cisz-4-hidroxi-metil-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-3-olt állítunk elő, amelyet etil-acetáttal átkristályosítással tisztítunk, op.: 163–165 °C. Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_2O_4S$ képletű vegyületre:

számított: C% = 64,84, H% = 7,25, N% = 6,30;
mért C% = 64,76, H% = 7,31, N% = 6,39.

30. példa

5 ml metanolban feloldunk 160 mg metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot (12. példa), majd hozzáadunk 3 ml 1 n nátrium-hidroxidot és az oldatot 60 °C-on 1 órán át keverjük. Ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékhoz 5 ml vizet adunk, a pH értékét 1 n sósavval 3–4 közé beállítjuk, majd a keveréket lehűtjük, a kiváló csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk, szárítjuk. A termék 0,13 g cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karbonsav, op.: 250–260 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 60,48, H% = 6,77, N% = 5,88;
mért C% = 60,27, H% = 6,73, N% = 5,66.

31. példa

5 ml N,N-dimetil-formamidban 0,3 g metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot oldunk és hozzáadunk 0,08 g fenil-izocianátot és 0,1 ml trietil-amint, majd a kapott keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután jeges vízbe öntjük, etil-

-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (n-hexán : etil-acetát = 3 : 1 – 1 : 1). $[R_f(3 : 1) : 0,36]$ Az eluátumokat összegyűjtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a termék 0,4 g metil-cisz-7-metoxi-3-(fenil-karbamoil-oxi)-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát színtelen olaj formájában, amelyet etanolos sósav adagolásával 0,3 g hidroklorid-sóvá alakítunk.

Elemanalízis a $C_{32}H_{37}N_3O_6S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 57,05, H% = 5,99, N% = 6,23;
mért C% = 56,78, H% = 5,96, N% = 6,37.

32. példa

Az 1. példában leírt eljárás szerint metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot (24. referenciapélda) 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil-kloriddal reagáltatunk. A kapott termék metil-3-oxo-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát hidroklorid sója formájában, amelyet metanolból átkristályosítunk, op.: 176–178 °C. Elemanalízis a $C_{34}H_{38}N_2O_4S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 59,67, H% = 6,26, N% = 5,80;
mért C% = 59,49, H% = 6,33, N% = 5,79.

33. példa

A 12. példában leírt eljárás szerint metil-3-oxo-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát-hidrokloridot nátrium-bór-hidriddel redukálunk, a terméket szűrőssel elválasztjuk és kromatografálással tisztítjuk (szilikagél, hexán-etil-acetát-metanol 10 : 10 : 1). A cisz- illetve transz-vegyületet az első illetve a második eluátum tartalmazza.

Metil-cisz-3-hidroxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát-dihidroklorid, metanolból átkristályosítva, színtelen kristályos anyag formájában, op.: 196–198 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl$ képletű vegyületre:
számított: C% = 55,92, H% = 6,26, N% = 5,43;
mért C% = 55,73, H% = 6,15, N% = 5,51.

Metil-transz-3-hidroxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát-dihidroklorid, fehér amorf por formájában.

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,28, H% = 6,31, N% = 5,37;
mért C% = 55,29, H% = 6,49, N% = 5,11.

34. példa

3 ml etanolban 0,12 g cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karbonsavat (30. példa) oldunk, hozzáadunk 50 mg dietil-szulfátot és 100 mg nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a keveréket 3 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. Ezután az oldatot vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (hexán-etil-acetát 1 : 1). A termék 50 mg etil-cisz-3-hidroxi-7-

-metoxi-4-[3-(fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát szintelen olaj formájában, amelyet fehér amorf por alakú hidroklorid sójává alakítunk.

Elemanalízis a $C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,36, H% = 6,52, N% = 4,97;
mért C% = 55,30, H% = 6,64, N% = 4,94.

35–36. példák

A 4. példánál leírtak szerint az 5. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő a 12. referencia példában nyert anyagok felhasználásával.

37–38. példák

A 12. példában leírt eljárás szerint a 35. és 36. példákban előállított vegyületek redukálásával a 6. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő.

39. példa

14 g metil-cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot (26. referenciapélda) 9 g fenil-piperazinnal, 9,0 g víz-

mentes kálium-karbonáttal, 0,5 g kálium-jodiddal és 100 ml acetonitrillel visszafolyatás mellett 20 órán át melegítünk, majd a keveréket lehűtjük, a szervetlen anyagot szűrjük, a szűrletet betöményítjük és a maradékot etil-acetátban oldjuk. A szerves fázist vízzel mosuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot kromatografáljuk (szilikagél, hexán-etil-acetát-metanol 10 : 10 : 1), a kapott anyagot hidroklorid sója formájában kristályosítjuk ki. A termék metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát-hidro-klorid. Kitermelés 8,0 g.

A terméket 50%-os etanolból átkristályosítva szintelen kristályos anyag formájában metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát-monohidroklorid szintelen kristályos anyag formájában, op.: 154–155 °C (mikro op. meghatározó berendezéssel mérve, Yanagitomo-féle készülék), 132 °C (bomlik) (The Pharmacopocia of Japan szerinti eljárással meghatározva). Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,09, H% = 6,84, N% = 5,14;
mért C% = 55,46, H% = 6,77, N% = 5,09.

5. táblázat

(1) általános képletű vegyület

Példa száma	R_1, R_2	X'	Olvadáspont (°C)	Elemanalízis adatok hidroklorid sóra (a zárójelben lévő adatok számított értékek)			Tömegspektrum m/e
				C	H	N	
35.	7-CH ₃ O	(p) képletű csoport	szabad bázis 133–135	$C_{26}H_{26}N_2O_5S \cdot 1/2H_2O$ 60,95 (61,279)	6,30 (6,53)	5,48 (5,50)	500 (M ⁺)
36.	7-CH ₃ O	(q) képletű csoport	olajos anyag				484 (M ⁺)

6. táblázat

(2) általános képletű vegyületek

Példa száma	R_1, R_2	X'	konfiguráció	Hidroklorid Op. (°C)	Elemanalízis adatok hidroklorid-sóra (a zárójelben lévő adatok számított értékek)		
					C	H	N
37a	7-CH ₃ O	(p) képletű csoport	cisz	por	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl$ 54,56 (54,26)	6,29 (6,30)	5,05 (4,87)
37b	7-CH ₃ O	(p) képletű csoport	transz	por	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ 53,67 (53,42)	6,34 (6,38)	4,68 (4,79)
38a	7-CH ₃ O	(q) képletű csoport	cisz	por	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2H$ 54,07 (54,07)	6,61 (6,63)	4,76 (4,85)
38b	7-CH ₃ O	(q) képletű csoport	transz	por	$C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ 54,40 (54,49)	6,41 (6,60)	4,84 (4,89)

IR ν KBr cm^{-1} : 3600–3300, 1735, 1720, 1600, 1480, max 1250.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1,3–1,8 ppm (2H, 2,7–3,9 ppm (12H), 3,68 ppm (3H, szinglet), 3,75 ppm (3H, szinglet), 3,8–4,3 ppm (3H), 6,7–7,4 ppm (8H).

40–48. példák

A 39. példában leírt eljárás szerint metil-cisz-4-(3-klór-fenil)-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát és különböző aminos reagáltatásával a 7. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő.

49. példa

Az 1. példában leírtak szerint 1,7 g metil-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil-kloriddal reagáltatva 0,9 g metil-7-metil-3-oxo-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot állítunk elő, szintelen olaj formájában.

Tömegspektrum (m/e): 454 (M⁺)

IR ν tiszta cm^{-1} : 1760, 1730 (C = O) max

5 NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 2,22 ppm (3H, s, C₇-CH₃), 3,72 ppm (3H, s, CO₂CH₃), 4,62 ppm (2H, kettős dublet, C₂-H)

Hidroklorid-só; fehér kristályos anyag, op.: 140–150 °C (bomlik).

10 Elemanalízis a C₂₅H₃₀N₂O₄S·2HCl·1/2H₂O képletű vegyületre:

számított: C% = 55,96, H% = 6,20, N% = 5,22
mért: C% = 56,11, H% = 6,19, N% = 5,11.

50. példa

Az 1. példában leírtak szerint 7-klór-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilát és 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil-klorid reagáltatásával metil-7-klór-3-oxo-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatipin-4-karboxilátot állítunk elő,

7. táblázat

(3) általános képletű vegyület

Példa száma	X'	Hidroklorid Op. (°C)	Elemanalízis adatok hidroklorid-sóra (a zárójelben lévő adatok számított értékek)		
			C	H	N
40.	(r) képletű csoport	por	C ₂₆ H ₃₃ NO ₅ S·HCl·1/2H ₂ O 60,14 (60,39)	6,69 (6,82)	2,67 (2,71)
41.	(s) képletű csoport	por	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇ S·HCl·1/2H ₂ O 56,68 (56,67)	6,97 (6,77)	2,51 (2,54)
42.	(t) képletű csoport	por	C ₂₇ H ₃₂ NO ₆ S·HCl·1/2H ₂ O 57,38 (57,59)	5,80 (5,73)	2,40 (2,49)
43.	(u) képletű csoport	por	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ S·2HCl 55,95 (55,81)	6,52 (6,48)	4,82 (5,01)
44.	(v) képletű csoport	140–150	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ SF ₂ ·2HCl·1/2H ₂ O 52,71 (52,44)	5,82 (5,99)	4,79 (4,89)
45.	(z) képletű csoport	205–210	C ₁₉ H ₂₇ NO ₆ S·HCl 52,57 (52,59)	6,72 (6,50)	3,19 (3,23)
46.	(x) képletű csoport	szabad bázis 142–145	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₅ S·1/2H ₂ O 57,45 (57,25)	7,40 (7,45)	6,71 (6,68)
47.	(y) képletű csoport	185–188	C ₁₉ H ₂₅ NO ₅ S·HCl 54,07 (54,34)	7,23 (7,20)	3,34 (3,34)
48.	(w) képletű csoport	por	C ₂₀ H ₂₉ NO ₅ S·HCl·1/2H ₂ O 54,51 (54,47)	7,22 (7,09)	3,23 (3,18)

amelyet hidroklorid sója formájában izolálunk, op.: 197–199 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{27}N_2O_4S \cdot Cl \cdot 1/4H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 52,18, H% = 5,38, N% = 5,07;
mért: C% = 52,11, H% = 5,11, N% = 4,98.

51. példa

0,9 g metil-7-metil-3-oxo-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot a 12. példában leírtak szerint nátrium-bór-hidrid-del redukálunk, amikor is cisz- és transz-3-hidroxi-7-metil-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot nyerünk.

cisz-izomer (színtelen olaj):

IR ν $\begin{smallmatrix} \text{tiszt} \\ \text{max} \end{smallmatrix}$ cm^{-1} : 3540 (OH), 1740 (C=O)

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 2,35 ppm (3H, s, C_7-CH_3), 3,75 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

A cisz-izomer hidroklorid sója (fehér por):

Elemanalízis a $C_{25}H_{32}N_2O_4S \cdot 1/5HCl$ képletű vegyületre:

számított: C% = 58,73, H% = 6,60, N% = 5,48.
mért: C% = 58,68, H% = 6,96, N% = 5,31.

transz-izomer (színtelen olaj):

IR ν $\begin{smallmatrix} \text{tiszt} \\ \text{max} \end{smallmatrix}$ cm^{-1} : 3540 (OH) 1730 (C=O)

NMR ($CDCl_3$) β : 2,25 ppm (3H, s, C_7-CH_3), 3,52 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

A transz-izomer hidroklorid sója (fehér kristályos anyag, op.: 145–155 °C).

Elemanalízis a $C_{25}H_{32}N_2O_4S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 56,23, H% = 6,51, N% = 5,25
mért: C% = 56,39, H% = 6,53, N% = 5,24

52. példa

A 12. példa szerint eljárva metil-7-klór-3-oxo-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot redukálunk nátrium-bór-hidriddel, amikor is cisz- és transz-7-klór-3-hidroxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot nyerünk.

A cisz-izomer hidroklorid sójának op.-ja 205–207 °C. Elemanalízis a $C_{24}H_{29}N_2O_4S \cdot Cl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 51,57, H% = 5,77, N% = 5,01;
mért: C% = 51,77, H% = 5,79, N% = 4,97.

A transz-izomer hidroklorid sójának op.: 150–160 °C (bomlik) (fehér kristályok).

Elemanalízis a $C_{24}H_{29}N_2O_4S \cdot Cl \cdot 2HCl$ képletű vegyületre

számított: C% = 52,42, H% = 5,68, N% = 5,09;
mért: C% = 52,24, H% = 5,76, N% = 4,97.

53. példa

0,3 g metil-cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátból a 39. példában leírtak szerint metil-cisz-3-hidroxi-7-metil-4-[3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot állítunk elő (0,3 g) színtelen olaj formájában.

IR ν $\begin{smallmatrix} \text{tiszt} \\ \text{max} \end{smallmatrix}$ cm^{-1} : 3530 (OH), 1740 (C=O)

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,22 ppm (3H, s, C_7-CH_3), 3,72 ppm (3H, s, CO_2CH_3)

Hidroklorid (fehér por)

Elemanalízis a $C_{26}H_{33}NO_4S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 62,32, H% = 7,04, N% = 2,80;
mért: C% = 62,41, H% = 7,06, N% = 2,70.

54. példa

A 39. példában leírtak szerint metil-cisz-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátból és N-metil-3,4-dimetoxi-fenetil-aminból metil-cisz-3-hidroxi-7-metil-4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amino)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilátot állítunk elő, amelyet hidroklorid sója formájában izolálunk.

Elemanalízis a $C_{26}H_{34}NO_6S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 58,36, H% = 6,97, N% = 2,62;
mért: C% = 58,21, H% = 7,21, N% = 2,49.

55. példa

500 mg 4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-3-ol, 500 mg N-fenil-piperazin, 50 mg kálium-jodid, 400 mg kálium-karbonát és 10 ml N,N-dimetil-formamid keverékét 8 órán át keverés közben 80 °C-on melegítjük, majd vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szára pároljuk. A maradékból kromatografálás után (szilikagél, hexán-etil-acetát-metanol 10 : 10 : 1) nyerjük a cisz-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-3-ol-hidrokloridot színtelen olaj formájában, amelyet fehér, por formájú hidrokloridja formájában izolálunk.

Elemanalízis a $C_{23}H_{30}N_2O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C% = 55,64, H% = 6,70, N% = 5,64;
mért: C% = 55,95, H% = 6,53, N% = 5,47.

400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ : 3,206 ppm (1H, multiplett, J = 8,1, 3,8 és 4,6 Hz, C_4-H), 3,776 ppm (1H, kettős dublett, J = 12,2 és 8,5 Hz, C_7-H), 4,017 ppm (1H, kettős dublett, J = 12,2 és 3,8 Hz, C_7-H), 4,152 ppm (1H, kettős tripllett, J = 8,5, 3,8 Hz és C_3-H).

56. példa

1,8 g 7-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-dietyl-karboxiamidot 15 ml etanolban oldunk,

hozzáadunk 0,3 g nátrium-bór-hidridet és a reakció keverékét szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist ezután telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát 1 : 1). A termék 1,48 g 3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-dietil-karboxamid szintelen olaj formájában.

IR ν tiszta cm^{-1} : 3400, 1635
max

A kapott alkohol 300 mg-ját ezután a 23. példában leírtak szerint nátrium-monoacet-oxi-bor-hidriddel redukáljuk, szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid-metanol 10 : 1). A termék cisz-4-dietil-amino-metil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-3-ol szintelen olaj formájában, amelyet hidroklorid sóként izolálunk, és metanol-etil-acetát elegyből átkristályosítunk, mennyisége 138 mg, op.: 160–162 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$ képletű vegyületre:

számított: C% = 53,96, H% = 7,25, N% = 4,20;
mért: C% = 54,11, H% = 7,44, N% = 4,13.

400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ : 3,719 ppm (1H, kettős dublett, J = 12,5 és 8,31 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 3,819 ppm (1H, kettős triplett, J = 7,8, 3,9 és 3,9 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,121 ppm (1H, kettős dublett, J = 12,5 és 3,9 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 4,297 ppm (1H, kettős triplett, J = 8,3, 3,9 és 3,9 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$).

57. példa

0,15 g metil-cisz-7-klór-4-(3-klór-propil)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot a 39. példában leírtak szerint N-metil-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-aminnal reagáltatunk, amikor 0,06 g metil-cisz-7-klór-3-hidroxi-4-[3-(N-metil-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amino)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot nyerünk szintelen olaj formájában, amelyet sósavas kezeléssel hidroklorid sóvá alakítottunk.

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClNO}_6\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,05, H% = 6,17, N% = 2,52;
mért: C% = 54,05, H% = 6,04, N% = 2,57.

58. példa

($\pm$) Metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát rezolválása: ($\pm$) metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilátot (1,3 g) és S-(+)-1,1'-binafil-2,2'-diil-hidrogénfoszfátot (1,1 g) oldunk 50 ml metanolban, majd az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot acetone-metanol elegyben oldjuk és hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kiváló kristályokat szűrjük és háromszor acetone-metanol elegyből átkristályosítjuk.

$[\alpha]_D^{25} + 175,5$, $c = 1,01$ metanol).

A kapott kristályokat metilén-kloridban szuszpendáljuk, 1 n nátrium-hidroxiddal kezeljük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A kapott szabad bázist etanolban oldjuk, sósavval kezeljük, vákuumban bepároljuk és a maradékot metanol-etil-éter

elegyében elkeverjük. Ily módon nyerjük a (-)-metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát-dihidrokloridot amorf por formájában.

$[\alpha]_D^{25} - 102,0^\circ$, $c = 0,54$ metanolban).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,15, H% = 6,36, N% = 5,05;
mért: C% = 53,98, H% = 6,18, N% = 4,83.

59. példa

Az 58. példában leírtak szerint eljárva ($\pm$) metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát és R-(-)-1,1'-binafil-2,2'-diil-hidrogén-foszfátal képezett sóját, háromszor acetone-etanol elegyből átkristályosítjuk ($[\alpha]_D^{25} - 172^\circ$, $c = 1,03$ metanolban), majd a kapott sót 1 n nátrium-hidroxiddal, majd sósavval kezeljük, amikor (+) metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-karboxilát-dihidrokloridot nyerünk amorf por formájában.

$[\alpha]_D^{25} + 110,8^\circ$ ($c = 0,48$ metanolban).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületre:

számított: C% = 54,14, H% = 6,36, N% = 5,05;
mért: C% = 54,11, H% = 5,93, N% = 4,80.

60. példa

0,3 g cisz-3-acetoxi-4-(3-klór-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-N-benzil-karboxamid, 0,13 g N-fenil-piperazin, 0,1 g kálium-jodid, 0,12 g kálium-karbonát és 4 ml N,N-dimetil-formamid keverékét 70 °C-on 2 órán át keverjük, majd 20 ml jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot etil-acetát-hexán elegyében elkeverjük, amikor cisz-3-acetoxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatípin-4-N-benzil-karboxamidot nyerünk (97 mg) fehér kristályos anyag formájában.
Op.: 178–180 °C.

Tömegspektrum m/e: 589 (M^+)

Elemanalízis a $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületre:

számított: C% = 66,70, H% = 6,70, N% = 7,07;
mért: C% = 66,75, H% = 6,63, N% = 6,87.

Az előző példákban megadott olvadáspont értékeket mikro-olvadáspont meghatározó készüléken mértük (Yanagimono, Japán gyártmány), ha csak mást nem jelezünk meg.

Biológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek serotonin S_2 receptort blokkoló hatásának *in vitro* vizsgálata

Vizsgálati eljárás

A vizsgálatot csekély módosításokkal Bevan és Osher által leírt eljárás szerint végeztük [Agents Action, 2, 257, (1972)]. A vizsgálat során sertések szívét eltávolítjuk közvetlen a leölésük után és jégűtéssel konzerváljuk,

majd 3 órán belül a bal oldali ív alakú koronáriás eret kiperaráljuk. Ezután ezt az eret kb. 3 mm széles gyűrűkre vágjuk, majd ketűs falú edényben lévő szervfűrdőbe merítjük egy horogpár segítségével. A fűrdő 20 ml Krebs-Henseleit-féle oldatot tartalmaz. Az egyik horgot a szervfűrdő aljához erősítjük, a másikat pedig egy feszültségnyomás átalakítóhoz erősítjük és izometrikusan mérjük és kirajzoljuk a sertés koronáriás-erek összehúzódását. A szervfűrdő hőmérsékletét 37 °C-on tartjuk és a Krebs-Henseleit oldatot, amely 118,3 mmól NaCl-ot, 4,7 mmól KCl-ot, 1,2 mmól KH_2PO_4 -ot, 2,58 mmól $\text{CaCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -ot, 1,15 mmól $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -ot, 25 mmól NaHCO_3 -ot és 11,1 mmól klórozott tartalmaz, 97% O_2 + 3% CO_2 tartalmú gázzal telítjük.

1–2 óra elteltével, amikor a véredények stabil tenziót mutatnak, a nyomás értékét 2 g-ra állítjuk be és 10^{-6} mól serotonint adagolunk a szervfűrdőbe és kb. 1 óra elteltével ellenőrizzük a készítmény reagálását. Amikor a véredények reakciója 2–3 serotonin-adag beadagolása után stabilizálódik, a kívánt mennyiségű vizsgálandó vegyületet adagoljuk a szervfűrdőbe mindig 10 perccel a következő serotonin adag hozzáadása előtt. A serotonogén blokkoló hatást a vizsgálandó vegyület adagolása előtt és után adagolt serotonin által okozott összehúzódás mértékéből állapítjuk meg.

Vizsgálati eredmények

A találmány szerinti vegyületekkel kapcsolatos kísérleti eredményeket a 8. táblázatban foglaltuk össze.

8. táblázat

Suerptpmom S_2 -receptort blokkoló hatás
sertés-koronáriás érpereparátumokon meghatározva

Példa száma	Konc. (mól/l)	Mérések száma	Szerotonin által okozott összehúzódás gátlása %
1.	10^{-5}	3	$85,7 \pm 9,7$
	10^{-6}	3	$67,2 \pm 8,0$
12-(cisz-izo-10 ⁻⁶ mer)-hid-roklorid	10^{-7}	3	100
	10^{-7}	4	$76,0 \pm 5,3$
28.	10^{-5}	3	$93,3 \pm 6,9$
	10^{-6}	3	$73,5 \pm 10,2$
34.	10^{-5}	2	100
	10^{-6}	3	$83,3 \pm 1,0$

2. példa

Az előző 1. példában leírt eljárást követve mértük a következő 9. táblázatban felsorolt vegyületek serotonogén blokkoló hatását.

9. táblázat

Példa száma	Konc. (mól/l)	Mérés. száma	Szerotonin által okozott összehúzódás gátlása %
39. (monohidroklorid)	10^{-7}	3	$57 \pm 7,1$
59.	10^{-7}	3	$70,7 \pm 2,0$

3. példa

A találmány szerinti vegyületek orális serotonogén blokkoló hatása

Vizsgálati eljárás

A vizsgálatokat 10–14 kg súlyú, hím tacsó kutyákon végeztük. A kísérleti állatok comb artériájába és vénájába polietilén csöveket építettünk be egyrészt a szisztémás vérnyomás mérésére, másrészt a vizsgálandó vegyület adagolására. A csövek műteti úton való behelyezését steril körülmények között, 20 mg/kg mennyiségben adagolt pentobarbitállal végzett alátás közben végeztük. A polietilén cső másik végét a dorzális oldalon vezettük ki.

2–3 nappal a műtét után az artériába vezetett műanyag csövet nyomásmérőhöz csatlakoztattuk és mérjük és folyamatosan rögzítettük a szisztémás vérnyomást. 3–30 µg/kg serotonin intravénás, a műanyag csövön keresztül történt beadagolása után dózistól függő transziens magas vérnyomásos reakciót figyelhetünk meg. 30 µg/kg mennyiségű serotonin 30 percen belüli ismételt adagolása esetén ismétlődő magas vérnyomásos reakciót állapítottunk meg. Ennek alapján 30 µg/kg dózist alkalmaztunk a találmány szerinti vegyületek orális adagolása esetén mutatott hatásának vizsgálatára. Így kétszer 30 µg/kg serotonint adagolunk 30 perces intervallumon belül, majd a 12. példa szerinti vegyületet adagolunk orálisan 0,1, 0,3 és 1,0 mg/kg mennyiségben és vizsgáltuk a 30 µg/kg serotoninra kiváltott magas vérnyomásos reakciót addig, amíg elértük a magas vérnyomásos reakció gyógyszeradagolás előtti szintjét.

Vizsgálati eredmények

A fenti vizsgálatokkal kapcsolatos eredményeket a következő 10. táblázatban foglaltuk össze. A kapott eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított 12. számú vegyület 0,1 mg/kg mennyiségtől felfelé a dózis függvényében gátló hatást fejt ki a serotonin magas vérnyomást kiváltó hatására.

10. táblázat

A találmány szerinti vegyület gátló hatása 30 µg/kg mennyiségben i.v.-an adagolt serotonin által kiváltott magas vérnyomásra, elaltatott tacsó kutyák esetében.

Adag mg/kg	Vizsgál- atok száma	Max. gátlás (%)	A max. gátlás kifejlődésének ideje óra/adagolás után	tartama óra
0,1	4	27,8	2	4
0,3	4	30,9	3	6
1,0	3	72,0	3	8

4. példa

Kalcium-antagonista hatás

Vizsgálati eljárás

14 hetes hím, spontán magas vérnyomású patkányoknál kimetszettük a mesenteriumot, majd átáramoltattuk 37 °C hőmérsékleten Krebs-Henseleit oldattal a mesenterias artérián keresztül. Az áramoltatási sebességet 4 ml/perc értéken tartottuk a kb. 40 Hgmm-es perfúziós nyomás eléréséig. A kalcium antagonizmus hatás kimutatására a mesenterias artériába injekciózott 10 mg KCl által kiváltott perfúziós nyomás növekedésgátlást alkalmaztuk. A vizsgálandó vegyületet 30 perccel a KCl adagolása előtt injekcióztuk az artériába.

Vizsgálati eredmények

A kapott eredményeket a 11. táblázatban foglaltuk össze. A kezeltetlen kontroll állatoknál mért, a KCl által kiváltott nyomásnövekedés átlaga 73 ± 20 Hgmm volt, ezt az értéket 100%-nak tekintettük. A vizsgálandó vegyület (12. példa szerinti cisz-vegyület) 10^{-7} - 3×10^{-6} mól koncentrációban adagolva, a dózistól függő mértékben csökkentette a perfúziós nyomást.

11. táblázat

Kalcium-antagonista hatás patkányok izolált, kimetszett mezantérium preparátumán meghatározva.

Csoport	Adag (mól)	Áramlási nyomás változása KCl injekció hatására %-ban
Kontroll	–	100 (8)*
12. példa	10^{-7}	84 ± 3 (3)*
(cisz)	10^{-6}	51 ± 14 (5)*
	3×10^{-6}	30 ± 2 (3)*

* vizsgálatok száma

5. példa**Diuretikus hatás****Vizsgálati eljárás**

A vizsgálatoknál 13 hetes spontán magas vérnyomású patkányokat alkalmaztunk 5-ös csoportokban és mind-egyiknek izotóniás sóoldatban adagolt, kevés gumiarábikumot tartalmazó vizsgálandó vegyületet adagoltunk 25 ml/testtömeg/kilogramm mennyiségben, orálisan. A kontroll állatoknak csak gumiarábikumos sóoldatot adagoltunk. Az oldatok beadagolása után minden kísérleti állatnál összegyűjtöttük a vizeletet 5 órán át, mértük annak mennyiségét, valamint Na^+ és K^+ tartalmát, ez utóbbiakat lángfotometria segítségével (Hitachi 205 DT típus).

Vizsgálati eredmények

A kapott eredményeket a 12. táblázatban foglaltuk össze. Ezekből kitűnik, hogy a vizsgált vegyület már 3 mg/kg mennyiségben is növeli a vizelet-elválasztást, valamint a vizelet Na^+ és K^+ tartalmát, 10 mg/kg dózis esetében mértéke fokozódik és 30 mg/kg dózisonál már jelentős növekedés állapítható meg.

12. táblázat

Diuretikus hatás spontán magas vérnyomású patkányoknál

Csoport	Adag mg/kg (orálisan)	Állatok száma	Vizelet térfogata ml/100 g/5 óra	Na^+ $\mu\text{eq}/100 \text{ g/5 óra}$	K^+
Kontroll	–	5	$1,02 \pm 0,10$	128 ± 15	59 ± 8
12. példa	3	5	$1,41 \pm 0,18$	160 ± 19	77 ± 5
szerinti	10	5	$1,74 \pm 0,15^*$	169 ± 20	81 ± 8
(cisz)	30	5	$1,97 \pm 0,20^{**}$	$192 \pm 15^*$	$88 \pm 9^*$
vegyület					

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

6. példa

Koszorúérben kifejtett in vivo anti-trombotikus hatás elaltatott kutyák esetében

Vizsgálati eljárás

Kifejlett, elaltatott kutyákon thoractomiát végeztünk, majd trombozist idéztünk elő Foltis és mltársai módszerével [Circulation, 54, (1976) 365]; a bal, ívelt koszorúérbe kanült vezetünk be, majd a vért a carotid artériából egy külső vezetékén keresztül a vérerekbe vezetjük. A koszorúér véráramát elektromágneses áramlásmérővel mérjük, amelyet a külső vezetékbe építettünk be. A műanyag érzékelőt az ívelt koszorúér körül (70–80%-ban megközelítve) helyeztük el. A koszorúéren belüli trombusok számát a periodikusan változó (csökkenő-növekvő) véráramlással mértük; a növekedés jelzi ugyanis, hogy a turbulens áramlás következtében a le-szűkült helyeken vértrombus-aggregáció képződik, a csökkenő gradiens pedig jelzi, hogy a trombusok átmosódtak. Ez az állandó trombus-képződés és -eltávolítás eredményezi a véráramlási sebesség állandó változását. Így az in vivo vizsgálatnál az anti-trombotikus hatást a vizsgálandó vegyületnek a koszorúér véráram-változásának gyakoriságára kifejtett hatással fejezzük ki. A vizsgálandó vegyületeket intravénásan adagoltuk.

40 Vizsgálati eredmények

Amikor az érzékelőt elhelyeztük a koszorúér körül a véráram a kezdeti 20–30 ml/perc értékről néhány ml/perc értékre csökkent, majd hirtelen megnövekedett. Ez a változás periodikusan következett be és gyakorisága 5–10/30 perces volt.

A 12. példa szerinti cisz-izomer dihidroklorid vegyület 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vagy ennél nagyobb mennyiségű intravénás adagolásakor azt tapasztaltuk, hogy a változások gyakorisága a dózistól függő mértékben csökken, jelezve, hogy a vegyület gátolja a trombus képződést. A kapott eredményeket a 13. táblázatban foglaltuk össze.

13. táblázat

Koszorúér véráramának periodikus változására kifejtett hatás vizsgálata

Adag $\mu\text{g}/\text{kg}$	Beadás előtt	0–30 perccel a beadás után	30–60 perccel a beadás után
1	$8,86 \pm 1,94$	$5,71 \pm 1,06$	$3,8 \pm 2,62$
3	$7,25 \pm 1,03$	$4,75 \pm 1,80$	0***
10	$8,0 \pm 1,73$	$0,33 \pm 0,33^*$	0***

* $p < 0,005$; *** $p < 0,001$

7. példa

Subarachnoideális hemorrhage utáni agyi érgörccs könnyítése

Vizsgálati eljárás

A vizsgálatoknál 6 db 10–14 kg-os kutyát alkalmaztunk kísérleti állatként. Alutással a cerebrovasculáris angiographia céljából polietilén kanült helyeztünk a jobb vertebrális artériába. A pentobarbiturállal végzett altatás közben minden második másodpercben $2 \times$ cerebrovasculáris angiographiát végeztünk közvetlenül a 10 ml kontrasztanyag (jódamid-glutamin) beadolása után röntgenograph (MEDIX-50 U) alkalmazásával. A subarachnoideális hemorrhage-t 5 ml friss, az alsó végtagból vett vérnek a cisterna magna-ba való adagolásával idéztük elő pentobarbiturális altatás közben, két nappal a kanül behelyezése után. A cerebrovasculáris angiográfiás vizsgálatot a subarachnoideális hemorrhage előtt és 3, 6 és 13 nappal utána végeztük és a basiláris artéria átmérőjét a röntgenképen határoztuk meg.

A kutyákat 2×3 -as csoportokba osztottuk, az egyiket kontrollként véve, a másiknak pedig 39. példa szerinti vegyületet (monohidroklorid sója formájában) adagoltunk 30 mg/testtömeg/kilogramm mennyiségben orálisan a subarachnoideális hemorrhage napján, 1 mg/tu/kg mennyiségben orálisan 13 napon át minden nap.

Vizsgálati eredmények

A basiláris artéria átmérőjét a subarachnoideális hemorrhage (sub. h.) előtt és a változását utána a 14. táblázatban foglaltuk össze. A kontroll csoportnál a basiláris artéria átmérője 40–60%-kal növekedett 3 és 6 nappal a sub. h. után, jelezve az agyi érgörccs megjelenését. Ugyanakkor a kezelt állatoknál az artéria átmérő-növekedése csekély, és jelentősen kisebb volt, mint a kontroll állatoknál.

8. példa

Veseműködés fokozása

Vizsgálati eljárás

A vizsgálatokhoz 9–14 kg-os normál vérnyomású kutyákat alkalmaztunk. Pentobarbiturális altatás alatt laparotomiát végeztünk az abdominális középvonal mentén. A vese véráramának mérésére a bal vese-arteriát szabaddá tettük, és elektromágneses áramlásmérőt helyeztünk el benne. A polietilén csövet ellenkező irányban, az abdominális aortához rögzítettük a vérnyomás mérésére. Az elektromágneses áramlásmérő-vezeték és a polietilén cső másik végét a bőr alatt, a nyak hátsó részén vezetjük ki.

Egy vagy több héttel a műtét beavatkozása után végeztük kísérletünket az elaltatott kísérleti állatokon.

14. táblázat

Csoport	Subarachnoideális hemorrhage előtti artéria Ø (mm)	Artéria Ø változás a Subarachnoideális hemorrhage után (%)		
		3 nap után	6 nap után	13 nap után
Kontroll csoport	1,47 ± 0,02	-38,3 ± 3,7	-59 ± 3,8	-12,7 ± 9,9
Kezelt csoport	1,07 ± 0,07*	-2,7 ± 2,7**	-20,7 ± 12,0*	-5 ± 5

*: p < 0,05 **: p < 0,01

A vese véráramát elektromágneses áramlásmérővel és a vérnyomást nyomásátalakítóval mértük. A pulzust a vérnyomás pulzus hullámával meghajtott technométer segítségével határoztuk meg.

A vizsgálandó vegyületet (39. példa szerinti vegyület monoklorhidrátja) orálisan adagoltuk és az egyes adagolások között min. három nap szünetet tartottunk.

Vizsgálati eredmények

Amikor kontrollként (7 esetben) 10 mg/kg mennyiségben orálisan laktózt adagoltunk a kísérleti állatoknak sem a vérnyomásban, sem a pulzusban és a vese véráramában nem következett be változás. Három vagy 10 mg/kg mennyiségben adagolt vizsgálandó vegyület esetében a vérnyomás gyengén csökkent, a dózistól függő mértékben, míg a pulzus nem változott. A vese vérárama azonban jelentősen növekedett, a max. növekedés értéke 23 és 43% volt, és a hatás 7 órán át volt megfigyelhető. A kísérleti eredményeket a 15. táblázatban foglaltuk össze.

Készítmény-előállítási példák

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket például ischémias szívbetegedések kezelésére alkalmazhatjuk, például a következő készítmények formájában.

1. Tablettakészítmény

- 1) Metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxatipin-4-karboxilát-hidroklorid 10 g
- 2) Laktóz 90 g
- 3) Kukoricakeményítő 29 g
- 4) Magnézium-sztearát 1 g

1000 db tablettára 130 g

Az 1), 2) és a 3)-as összetevőből 17 g-ot összekeverünk és 7 g 3)-as alkotóval granulátumot készítünk, majd hozzáadjuk az 5 g 3)-as alkotóból és a 4)-es alkotóból készített keveréket és a kapott anyagból tablettázó gépen 7 mm átmérőjű, egyenként 10 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát sajtolunk.

15. táblázat

Dózis (mg/kg) (orális)	Vizsgálatok száma	Maximumok változása 2–3 órával az adagolás után		
		Szisztémás vérnyomás	Pulzus	Vese-véráramnyomás
3	3	-6,6 ± 4,0	+2,8 ± 3,7	+23,2 ± 9,4
10	3	-11,3 ± 0,9	+3,8 ± 5,9	+46,1 ± 8,0

2. Kapszulakészítmény

- 1) Metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát-hidroklorid

10 g

- 2) Laktóz

135 g

- 3) Finomra porított cellulóz

70 g

- 4) Magnézium-sztearát

5 g

100 db-ra

220 g

A fenti összetevőket összekeverjük, és 3-as számú zselatinkapszulákba töltjük (X Japanese Pharmacopoeia), így módon 1000 db kapszulát nyerünk, amelyek hatóanyagtartalma 10 mg.

3. Injekciózható oldatkészítmény

- 1) Metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát-tartarát

10 g

- 2) Nátrium-klorid

9 g

- 3) Klór-butanol

5 g

A fenti anyagokat 1000 ml desztillált vízben oldjuk, 1000 db barna ampullába töltjük, az ampullákat nitrogénnel feltöltjük és lezárjuk. A műveleteket steril körülmények között végezzük.

Fizikai adatok a 3., 13., 14., 40., 41., 42., 43., 48., 54. és 57. példa szerinti vegyületekre:

3. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 2950, 1750 (C=O), 1720 (C=O), 1600, 1485, 1260, 1045.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–2,6 (4H, m), 2,20 (3H, s, NCH_3), 3,2–3,9 (4H, m), 3,7 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 4,6 (2H, m, $\text{C}_2\text{-H}$), 6,4–7,4 (8H, m).

13. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3540 (OH), 2950, 1740 (C=O), 1600, 1490, 1250, 1210, 1040.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–3,2 (14H, m), 2,5–4,4 (4H, m), 3,62 (3H, s, OCH_3), 3,72 (3H, s, OCH_3), 6,6–7,4 (8H, m).

14. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3520 (OH), 2950, 1735 (C=O), 1590, 1480, 1240, 1200, 1030.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–2,5 (8H, m), 2,06, 2,15 (3H, NHC_3 , mindegyiknél szingulett, cisz+transz), 3,3–4,5 (3H, m), 3,63, 3,7, 3,72 (6H, $\text{OCH}_3 \times 2$), 6,5–7,3 (8H, m).

40. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3530 (OH), 2940, 1735 (C=O), 1600, 1480, 1440, 1370, 1240, 1200, 1030.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,1–3,2 (15H, m), 3,6–4,6 (3H, m), 3,7 (3H, s, OCH_3), 3,78 (3H, s, OCH_3), 6,6–7,5 (8H, m).

41. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3530 (OH), 2950, 1735 (C=O), 1590, 1510, 1480, 1250.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–3,1 (10H, m), 3,2

(3H, s, NCH_3), 3,62 (3H, s, OCH_3), 3,7 (3H, s, OCH_3), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,8 (3H, s, OCH_3), 3,3–4,4 (3H, m), 6,6–7,2 (6H, m).

5 42. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3540 (OH), 2960, 1740 (C=O), 1690 (C=O), 1600, 1490, 1440, 1380, 1240, 1210, 1160, 1040.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,0–3,2 (15H), 3,5–4,4 (3H, m), 3,65 (3H, s, OCH_3), 3,72 (3H, s, OCH_3), 6,5–8,0 (7H, m).

43. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3550 (OH), 2970, 1745 (C=O), 1605, 1495, 1380, 1210.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–3,1 (14H, m), 2,2 (3H, s, ph-CH_3), 3,5–4,6 (3H, m), 3,66 (3H, s, OCH_3), 3,75 (3H, s, OCH_3), 6,5–7,5 (7H, m).

20 48. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3530 (OH), 3300 (NH), 1740 (C=O), 1600, 1485, 1420, 1240, 1205, 1035.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,0–3,2 (15H, m), 3,5–4,4 (3H, m), 3,7 (3H, s, OCH_3), 3,76 (3H, s, OCH_3), 6,6–7,1 (3H, m).

54. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3530 (OH), 2960, 1740 (C=O), 1680, 1595, 1515, 1485, 1460, 1260, 1240, 1140, 1030.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–2,8 (10H, m), 2,16 (3H, s, CH_3), 2,18 (3H, s, CH_3), 3,5–4,4 (3H, m), 3,7 (3H, s, OCH_3), 3,74 (3H, s, OCH_3), 3,78 (3H, s, OCH_3), 6,6–7,3 (6H, m).

35 57. példa

IR-spektrum cm^{-1} : 3530 (OH), 2950, 1740 (C=O), 1590, 1510, 1470, 1380, 1250, 1140, 1030.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,2–2,7 (10H, m), 2,18 (3H, s, NCH_3), 3,3–4,4 (3H, m), 3,7 (3H, s, OCH_3), 3,76 (3H, s, OCH_3), 3,8 (3H, s, OCH_3), 6,6–7,5 (6H, m).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 45 1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint savaddíciós sók előállítására – a képletben

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoprot,

- 50 R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil- vagy fenil-1–4 szénatomos alkil-csoport, amely utóbbiban a fenilcsoportot adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoprotal szubsztituálva lehet, továbbá

- 55 R_3 és R_4 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal lehet fenil-piperidil-, benzoil-piperidilcsoport, amelyben a fenilcsoport halogénatommal szubsztituálva van, továbbá lehet morfolinil- vagy piperazinilcsoport, amely utóbbi a 4-es helyzetű N-atomon valamely következő csoporttal szubsztituálva van: 1–4 szénatomos alkil-, adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoprotal

- szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, difenil-(1-4 szénatomos alkil) vagy 5-7 tagú, egy N-atomot tartalmazó heteroaromás csoport,
- X jelentése hidrogénatom, hidroximetil-, 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil – vagy karboxics csoport, amelyben
- Y jelentése >C=O vagy C-OR_5 csoport,
- R₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkanoil – vagy fenil-karbamoil-csoport
- n értéke 1 és 6 közötti egész szám – *azzal jellemezve, hogy*
- a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R₁ és X jelentése a fenti – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben R₃, R₄ és n jelentése a fenti és W jelentése halogénatom vagy R-SO₂-O- általános képletű csoport, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy p-toluil-csoport, kondenzálunk, vagy kondenzálunk majd redukálunk, vagy
- b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R₁, X, Y jelentése a fenti és W' jelentése azonos a fentiekben W jelentésére megadott jelentésekkel – egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben R₃ és R₄ jelentése a fenti – reagáltatunk, vagy
- c) egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R₁, X, Y, n jelentése a fenti – egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben R₃ és R₄ jelentése a fenti – redukív körülmények között reagáltatunk, vagy
- d) egy (VII) általános képletű vegyületet – a képletben R₁, X, Y, R₃ és n jelentése a fenti – redukálunk és kívánt esetben
- i) bármely fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbamoil-csoport, hidrolízissel olyan vegyületté alakítunk, amelyben X jelentése karboxilcsoport, és/vagy
- ii) bármely fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Y jelentése >CH-OR_5 általános képletű csoport, amelyben R₅ jelentése hidrogénatom, acilezéssel vagy karbamollezéssel olyan vegyületté alakítunk, amelyben R₅ jelentése 1-6 szénatomos alkanoil- vagy fenil-karbamoil-csoport, és/vagy
- iii) bármely fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1984. 04. 4.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására – a képletben
- R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
- R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely utóbbiban a fenilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituálva lehet, továbbá
- R₃ és R₄ együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal lehet fenil-piperidil-, benzoil-piperidilcsoport, amelyben a fenilcsoport halogénatommal szubsztituálva van, továbbá

- lehet morfolinil- vagy piperazinilcsoport, amely utóbbi a 4-es helyzetű N-atomon valamely következő csoporttal szubsztituálva van: 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben 1-3 halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, difenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,
- X jelentése hidrogénatom, hidroximetil-, 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-1-4 szénatomos alkil-karbamoil – vagy karboxics csoport,
- Y jelentése >C=O vagy >C-OR_5 csoport, amelyben
- R₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkanoil- vagy fenil-karbamoil-csoport
- n értéke 1 és 6 közötti egész szám – *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat használjuk.* (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)
3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében R₃ és R₄ jelentése 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy R₃ és R₄ együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperazinilcsoportot jelent, amely a 4-es helyzetű N-atomon 5-7 tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás gyűrűvel szubsztituálva van és R₁, X, Y és n jelentése az 1. igénypont szerinti, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.* (Elsőbbsége: 1984. 04. 04.)
4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében R₃ és R₄ jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó N-atommal 4-fenil-piperazinilcsoport és R₁, X, Y és n jelentése a 2. igénypont szerinti, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.* (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)
5. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében X jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport és R₁, Y, R₃, R₄ és n jelentése a 2. igénypont szerinti, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.* (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)
6. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében Y jelentése hidroximetilén-csoport és R₁, X, R₃, R₄ és b jelentése a 2. igénypont szerinti, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.* (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)
7. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében n értéke 2 és 6 közötti egész szám, R₁, X, Y, R₃ és R₄ jelentése a 2. igénypont szerinti, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.* (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)
8. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében n értéke 3, R₁, X, Y, R₃ és R₄ jelentése a 2. igénypont szerinti, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.* (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)
9. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására,

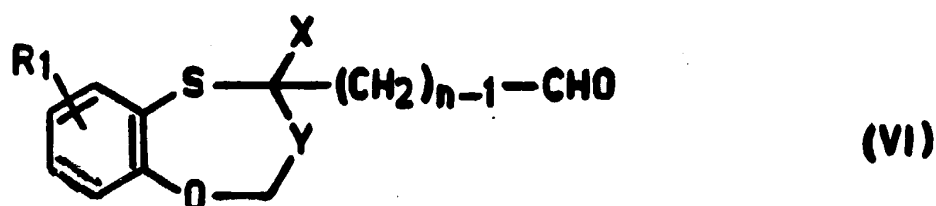
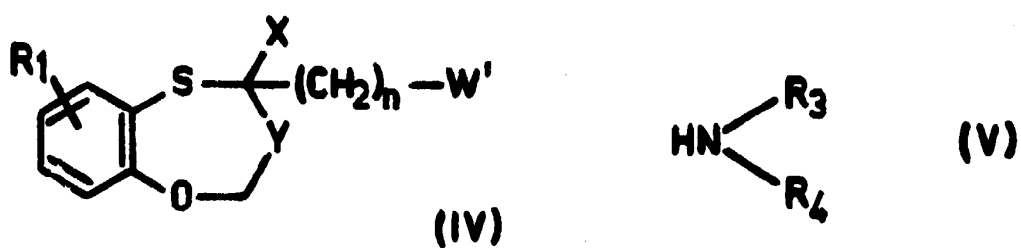
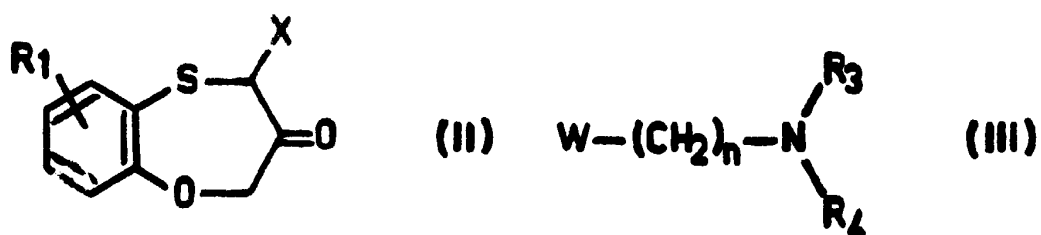
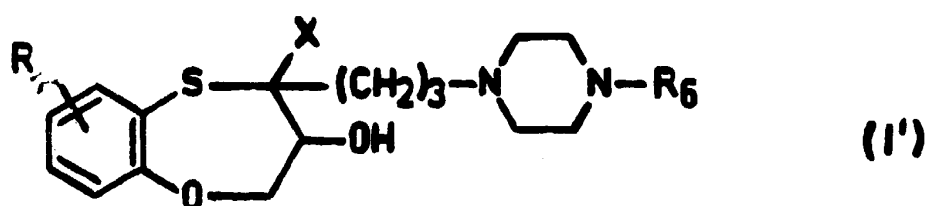
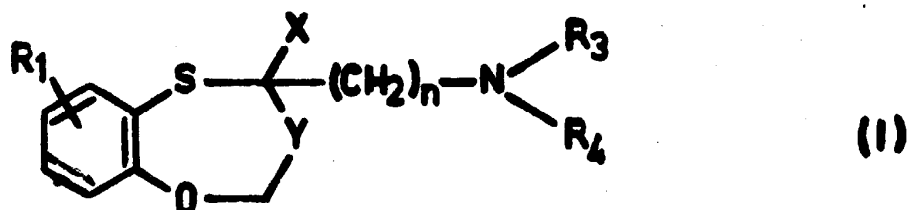
amelyek képletében R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkoxycsoport és X , Y , R_3 , R_4 és n jelentése a 2. igénypont szerinti, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)

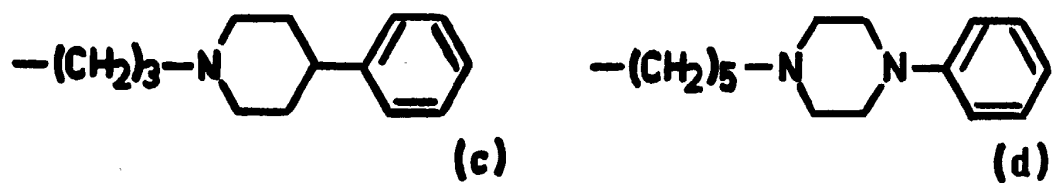
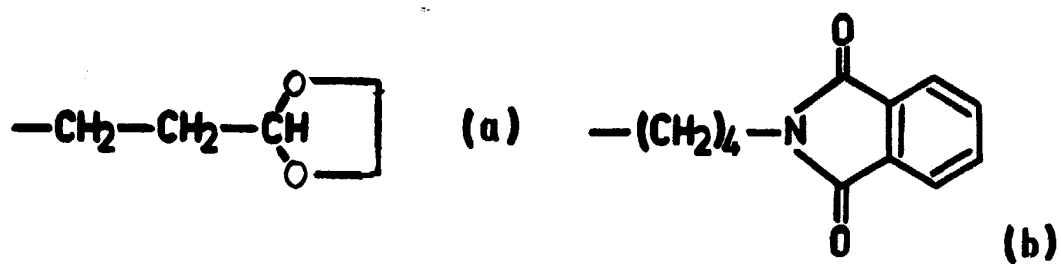
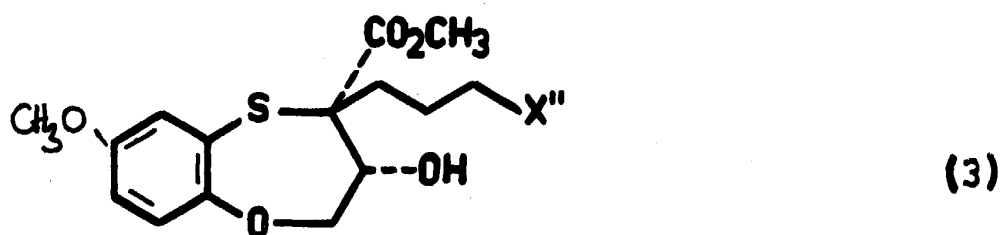
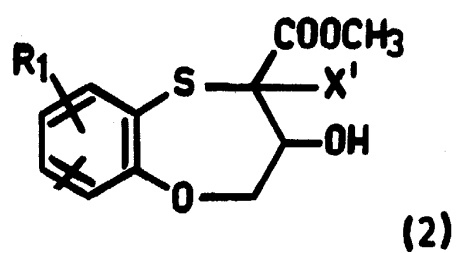
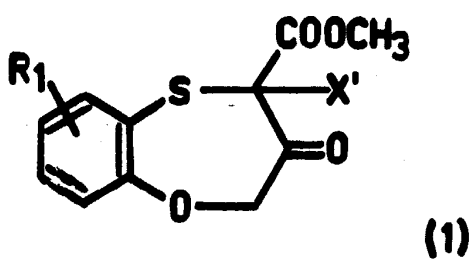
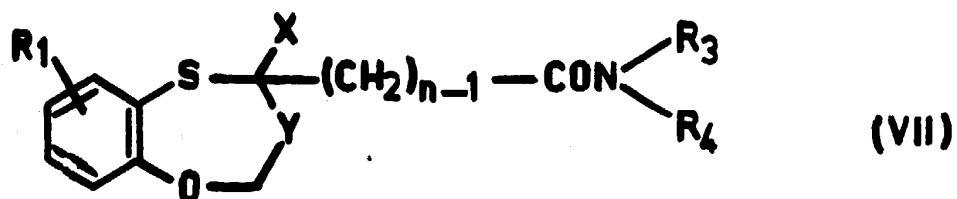
10. A 2. igénypont szerinti eljárás metil-cisz-3-hidroxi-7-metoxi-4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-3,4-dihidro-2H,1,5-benzoxatíepin-4-karboxilát vagy valamely savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)

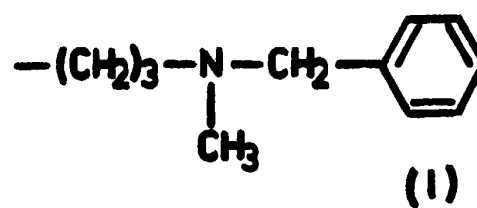
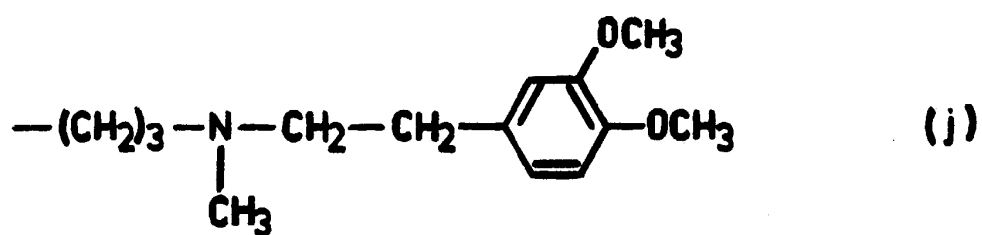
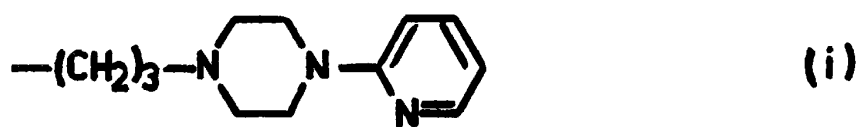
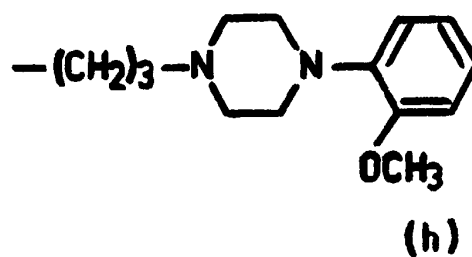
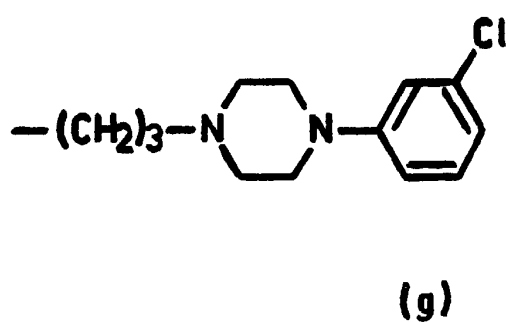
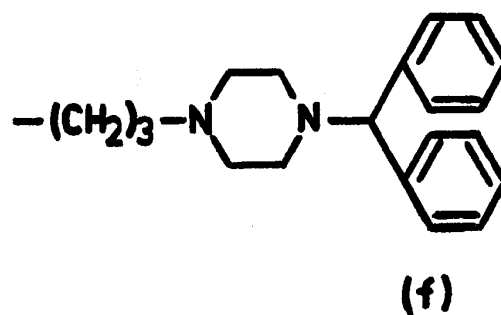
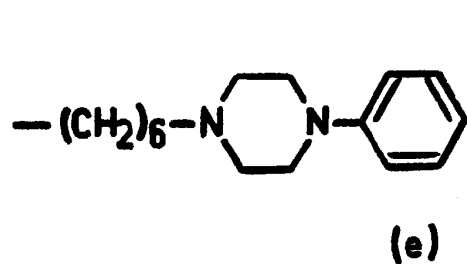
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése a benzoxatíepin-molekulák 7-es helyzetében kapcsolódó 1–4 szénatomos alkoxycsoport és X , Y , R_3 , R_4 és n jelentése az 1. igénypont szerinti, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1984. 11. 1.)

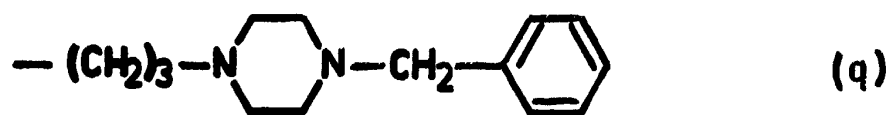
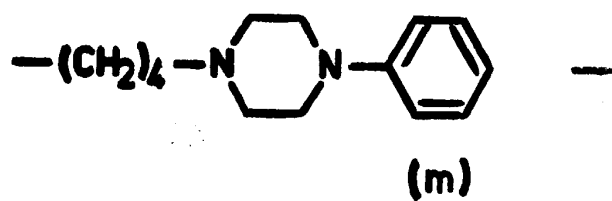
12. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely 1. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet vagy savaddíciós sóját – a képletben R_1 , R_3 , R_4 , X , Y és n jelentése az 1. igénypont szerinti – gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal elkeverünk és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1984. 04. 4.)

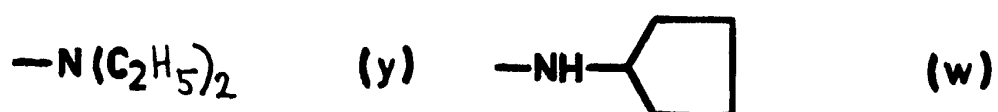
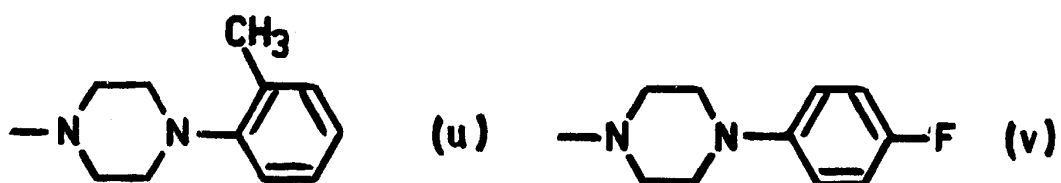
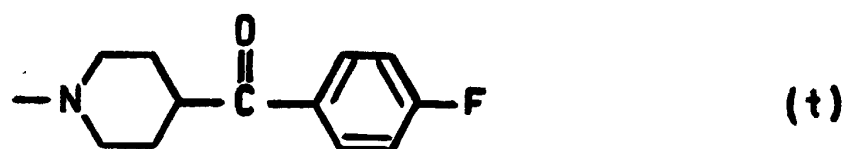
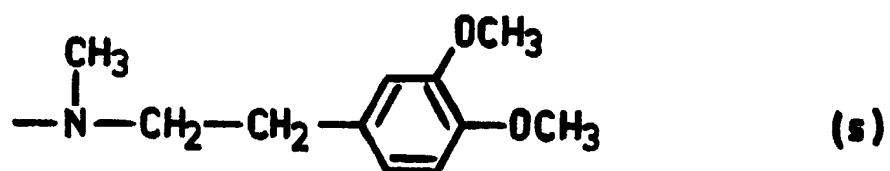
13. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely 2. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet vagy savaddíciós sóját – a képletben R_1 , R_3 , R_4 , X , Y és n jelentése a 2. igénypont szerinti – gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal elkeverünk és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1983. 12. 14.)



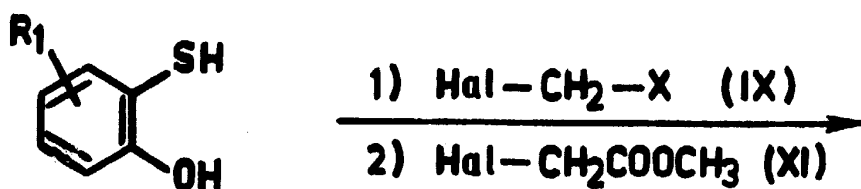




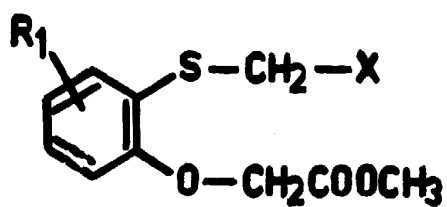




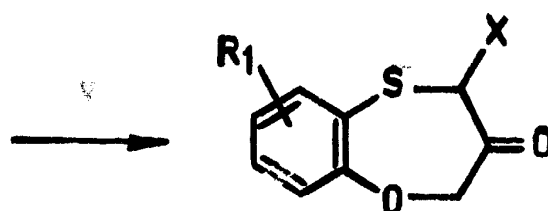
A reakcióvázlat



(VIII)

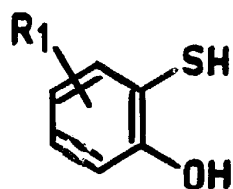


(XII)

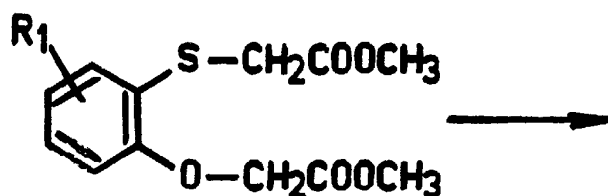


(XIV)

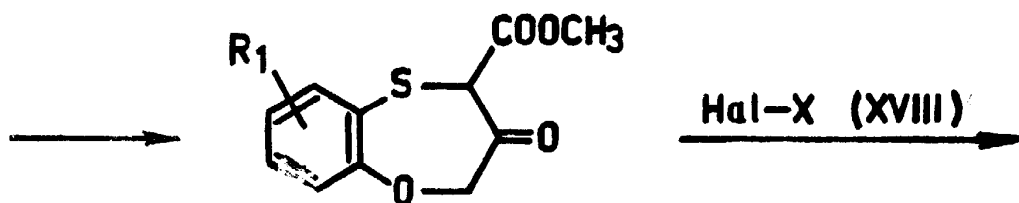
B reakcióvázlat



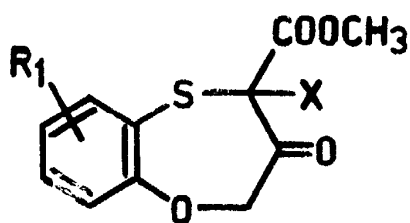
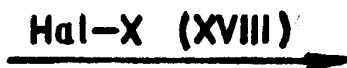
(VIII)



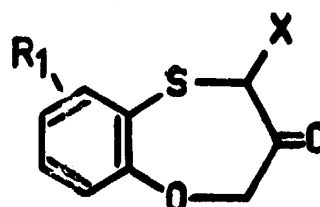
(XV)



(XVII)

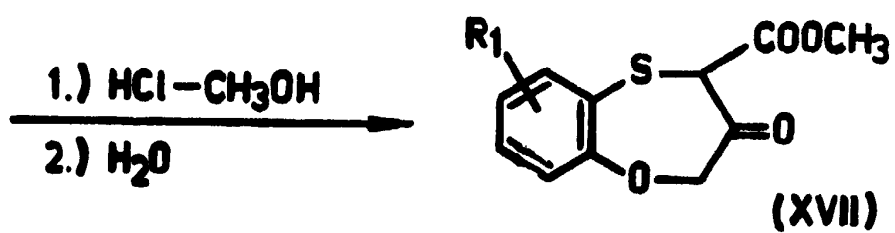
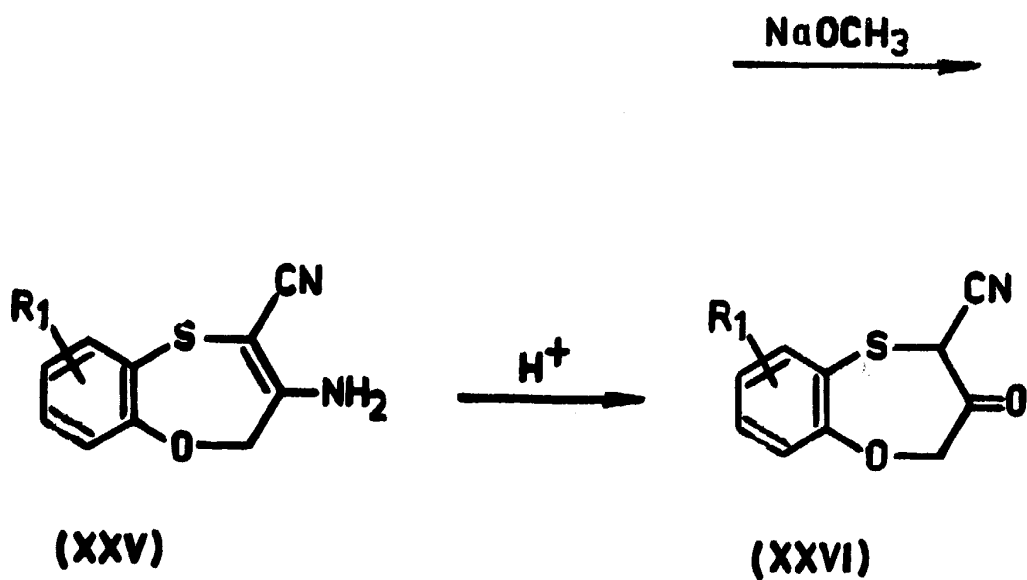
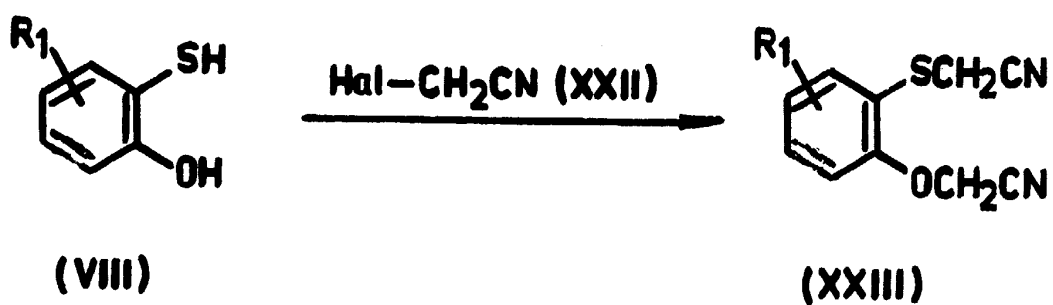
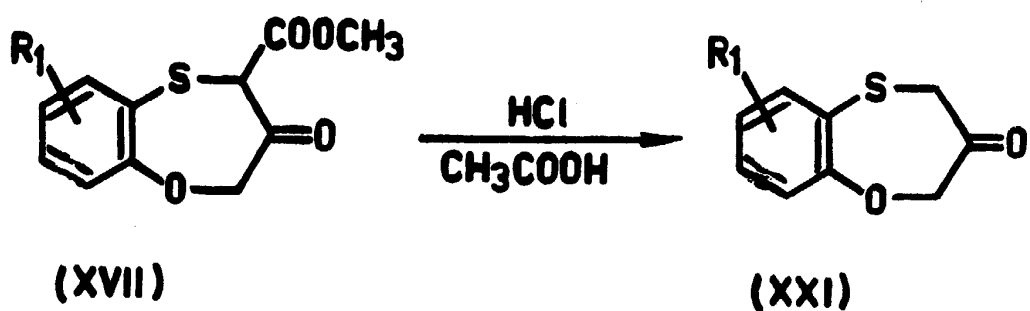


(XIX)

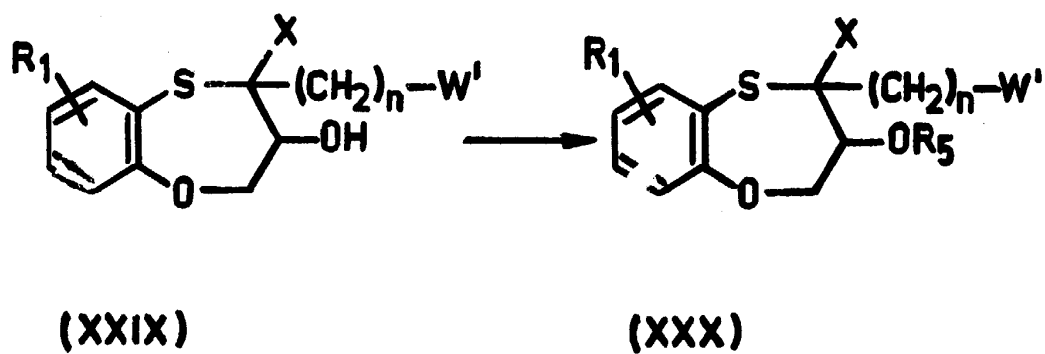
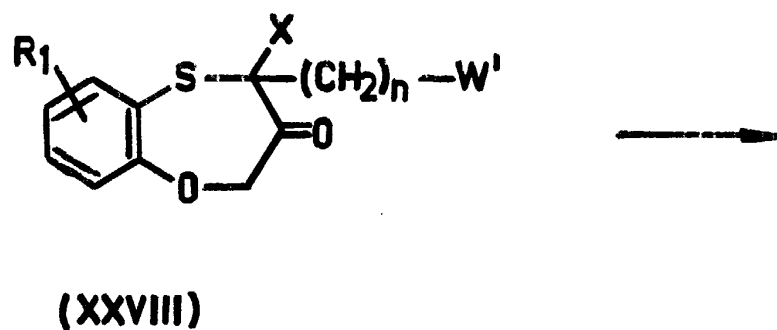
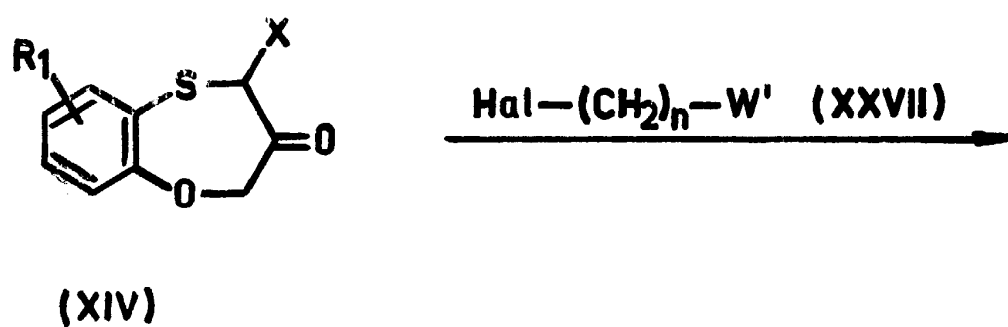


(XX)

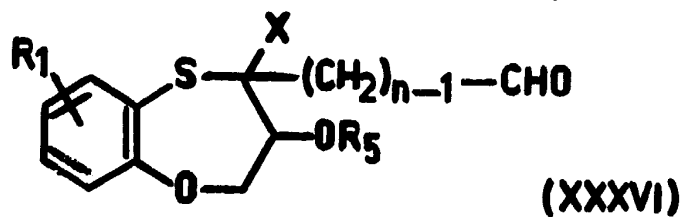
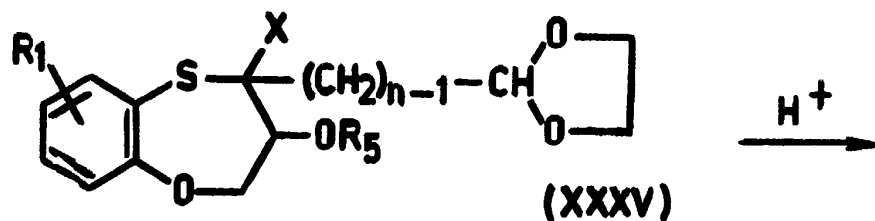
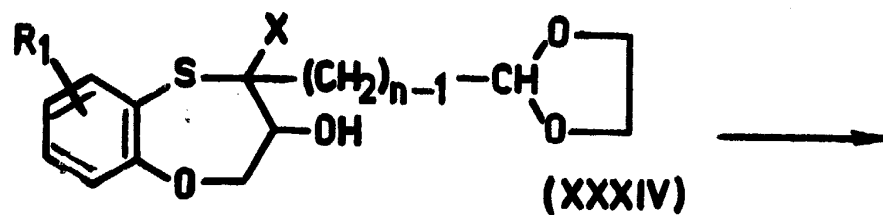
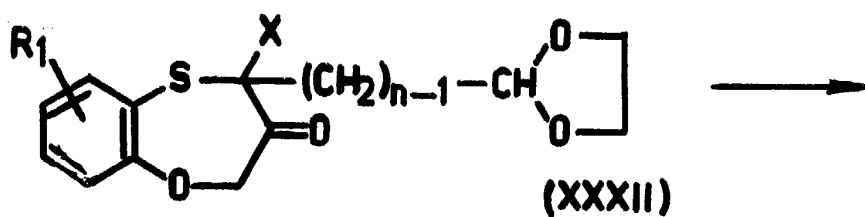
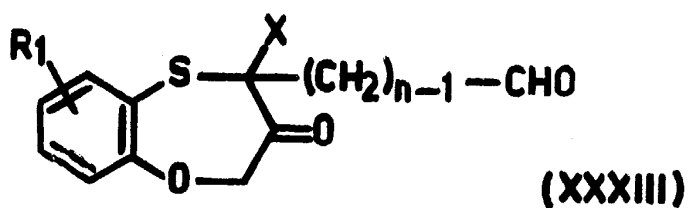
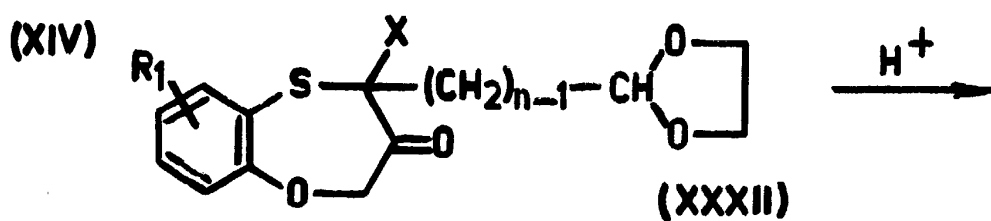
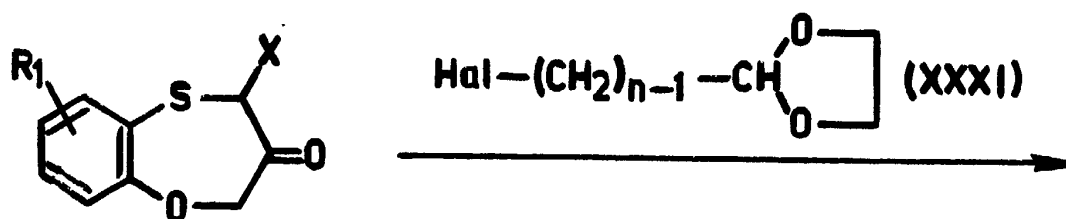
C reakcióvázlat



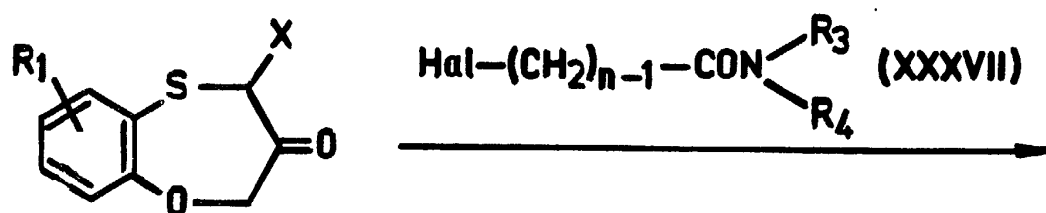
D reakcióvázlat



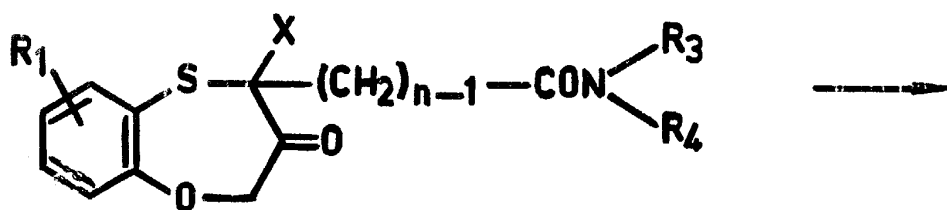
E reakcióvázlat



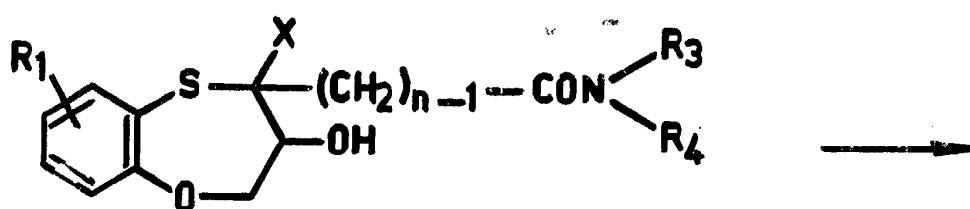
F reakcióvázlat



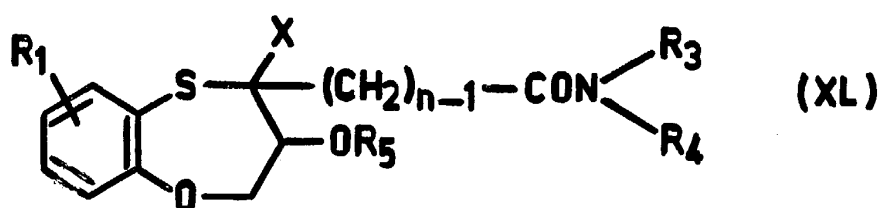
(XIV)

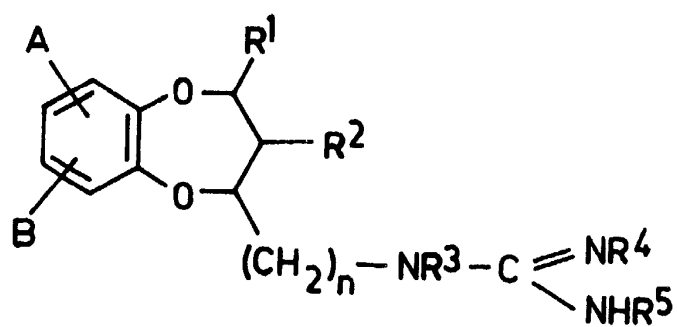


(XXVIII)

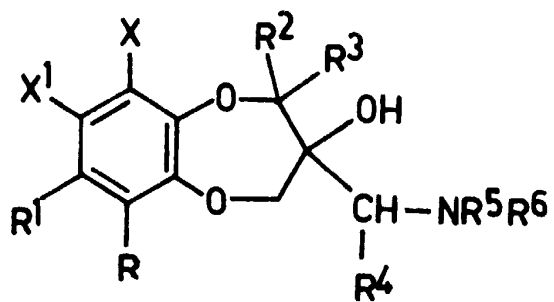


(XXIX)





(A)



(B)