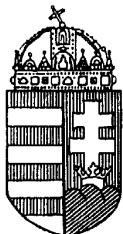


(19) Országkód:

**HU**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(22) Bejelentés napja: 1987.12.31.

(21) 6170/87

(11) Lajstromszám:

**201 318 B**

(51) Int Cl<sup>5</sup>

**C 07 D 273/01**

**A 61 K 31/395**

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 12.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.10.28. SZKV/1990.10.

(72) Feltalálók:

dr. Rózsa László, 40%,  
dr. Petőcz Lujza, 18%,  
Szirtné Kiszelly Enikő, 12%,  
dr. Fekete Márton, 10%,  
Szécseyné Hegedűs Mária, 7%,  
Gigler Gábor, 7%,  
Gacsályi István, 6%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz:

EGIS Gyógyszergyár, Budapest (HU)

## (54) ELJÁRÁS DIOXAZOLIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

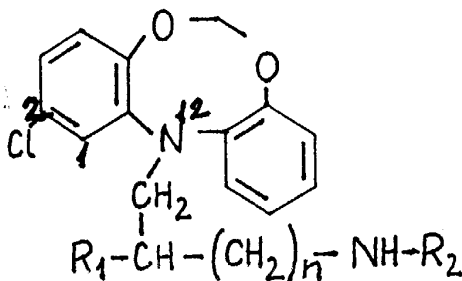
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű  
új dioxazocin-származékok, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos  
alkilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,  
és gyógyászatilag elfogadható szervesen vagy  
szerves savakkal alkotott savaddíciós sóik előállítására.

A vegyületek a központi idegrendszerre hatnak.



(I)

A leírás terjedelme: 6 oldal, 2 ábra

**HU 201 318 B**

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű dioxazocin-származékok és gyógyászati lag el fogadható szervetlen vagy szerves savakkal alkotott savaddíciós sóik előállítására, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, n értéke 0 vagy 1.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes központi idegrendszeri hatásokkal rendelkeznek.

A 174.126. sz. magyar szabadalmi leírásból ismertek a (VI) általános képletű 12-(dialkil-amino-alkil)-dioxazocin-származékok, amelyek helyi érzéstelenítő és Parkinson-kór elleni hatásúak.

A leírásban 1–4 szénatomos alkilcsoporton egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot, azaz metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil- vagy izobutil-csoportot értünk.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R<sub>1</sub> és n jelentése a tárgyi körben megadott, Hal jelentése halogénatom, egy (V) általános képletű alkilaminnal, ahol R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatunk; vagy

b) egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és n jelentése a tárgyi körben megadott, R<sub>3</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, egy (VII) általános képletű klórhangyasavészterrel, ahol A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy aralkilcsoport, reagáltatunk, majd a kapott (VIII) általános képletű uretánt, ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n és A jelentése a fenti, hidrolizáljuk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet szervetlen vagy szerves savval reagáltatva savaddíciós sóvá alakítunk vagy savaddíciós sójából egy bázissal felszabadítjuk.

A találmány szerinti a) eljárásnál a (IV) általános képletű 12-(omega-halogén-alkil)-dioxazocin és az (V) általános képletű amin reakcióját általában az amin feleslegének jelenlétében folytatjuk le. Célszerűen katalizátorként egy alkálifém-halogenidet, például nátrium-kloridot, nátrium-bromidot, nátrium-jodidot, kálium-jodidot stb. alkalmazunk. Oldószerként poláros szerves oldószert, például nátrium-kloridot, nátrium-bromidot, nátrium-jodidot, kálium-jodidot stb. alkalmazhatunk. Oldószerként poláros szerves oldószert, például acetont, metil-etil-ketont; alkoholokat; apoláros szerves oldószert, például benzolt vagy toluolt; vagy dipoláros aprotikus szerves oldószert, így dimetil-formamidot vagy ezek elegyeit alkalmazzuk. A reakciót általában 20–110 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 80–90 °C-on vitelezzük ki.

A (IV) általános képletű kiindulási vegyületet a (II) képletű dioxazocin és egy (III) általános képletű alfa, omega-dihalogén-alkán reakciójával állítjuk elő, lényegében a 174.126. sz. magyar szabadalmi leírásból ismert módszerrel. A (III) általános képletű reagenst célszerűen feleslegben alkalmazuk, és lúgos kondenzálószerrel, például nátrium-hidroxidot, nátrium-karbonátot, kálium-hidroxidot, kálium-karbonátot, butil-lítiumot stb. használunk. Az oldószer az a) eljárásnál felsorolt bármelyik oldószer lehet. A reakcióhőmérséklet általában

20–150 °C, előnyösen 70–100 °C.

A (II) képletű dioxazocint a 174.126. sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett módon állítjuk elő.

A találmány szerinti a) eljárásnál úgy is eljárhatunk, hogy a (IV) általános képletű vegyületet az előállítás reakcióelegyből történő elkülönítés nélkül reagáltatjuk az (V) általános képletű aminnal.

A találmány szerinti b) eljárásnál a (VI) általános képletű vegyület és a (VIII) általános képletű klórhangyasav-észter reakcióját valamely szerves apoláros oldószerben, például benzolban, toluolban vagy xilolban folytatjuk le, általában 70–140 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 70–90 °C-on. A képződő (VIII) általános képletű uretánt víz és általában egy alkanol, például metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, stb. elegyében, alkálifém-hidroxid, például nátrium-hidroxid jelenlétében hidrolizáljuk, célszerűen 60–100 °C hőmérsékleten, előnyösen 75–85 °C-on. A b) eljárásnál kiindulási anyagként alkalmazott (VI) általános képletű vegyületet a 174.126. sz. magyar szabadalmi leírásból ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületet szervetlen vagy szerves savakkal, például kénsavval, foszorsavval, ecetsavval, maleinsavval, fúmsavval, tejsavval, propionsavval stb. savaddíciós sóvá alakíthatjuk, vagy savaddíciós sójából valamely bázissal felszabadíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek elsősorban központi idegrendszeri hatásokkal, így trankvillo-szedatív, antidepresszáns, antiepileptikus, antikon-vulzív és antiparkinson hatással rendelkeznek, emellett azonban a vegyületekre antiaritmiás és narkózipotenciózó hatás is jellemző.

A vegyületek akut toxicitását CFLP törzstenyészetből származó, mindkét nembeli, 18–22 g tömegű fehér egereken vizsgáltuk, dózisonként 10–10 állatot használva. A vizsgálandó vegyületet 20 ml/kg volumenben adtuk be perorálisan. A kezelés után 7 napos megfigyelést végeztünk, miközben az állatokat műanyag egérdobozban, faforgács-almon, 22–25 °C hőmérsékletű helyiségben tartottuk. Az egerek csapvizet és standard egértápot ad libitum fogyaszthattak. Az LD<sub>50</sub>-értékeket Litchfield és Wilcoxon módszerével határoztuk meg [J. Pharmacol. Exp. Ther., **D**, 99 (1949)]. A kapott eredményeket az I. táblázatban adjuk meg.

I. táblázat

| Vegyület<br>(példa száma) | LD <sub>50</sub><br>P.o., mg/kg |
|---------------------------|---------------------------------|
| 2                         | 700                             |
| 3                         | 500                             |
| 4                         | 720                             |

A vegyületek narkózipotenciózó hatását 6–6 egérből álló csoportokon vizsgáltuk. Az állatoknak perorálisan beadtuk a vizsgálandó vegyületet, majd 1 óra elteltével hexobarbitál [5-(1-ciklohexenil)-1,5-dimetil-barbitursav] 40 mg/kg dózisa intravénás

befecskendezésével alvadást idéztünk elő. A kontroll csoportba tartozó állatokat csak hexobarbitálal kezeltük.

Feljegyeztük az alvás időtartamát. Pozitív reakciójú egyedeknek azokat az egereket tekintettük, amelyeknél az alvás időtartama legalább 2,5-szerese volt a kontroll csoport átlagos alvásidejének. A pozitív reakciójú állatokra vonatkozó adatokból kiszámítottuk az ED<sub>50</sub>-értéket. Az LD<sub>50</sub> és ED<sub>50</sub>-értékekből meghatároztuk az egyes vizsgált vegyületekre a terápiás index értékét. A vizsgálat során összehasonlító anyagként meprobamátot [2-metil-2-propil-propándiol-1,3-dikarbamát], klórdiazepoxidot [7-klór-2-(metil-amino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxidot] és traboxopint [2-klór-12-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-12H-dibenzo[d, g][1,3,6]dioxazocin] alkalmaztunk. A kapott eredményeket a II. táblázatban foglaljuk össze.

II. táblázat

| Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 3                            | 2,4                         | 208                                                     |
| klórdiazepoxid               | 10,0                        | 62                                                      |
| meprobamát                   | 260,0                       | 4,2                                                     |
| traboxopin                   | 25,0                        | 10,8                                                    |

A II. táblázatból kitűnik, hogy a 3. példa szerinti vegyület narkózispotencrozó hatása többszöröse az ismert vegyületekének.

A vegyületek motilitásgátló hatásának vizsgálatát 3–3 egérből álló csoportokon végeztük Borsy és munkatársai módszerével [Arch. Int. Pharmacodyn., 124, 1–2 (1960)]. Az állatoknak perorálisan beadtuk a vizsgálandó vegyületet, majd 1 óra múlva Dews rendszerű készülékbe helyeztük őket, és 30 percig regisztráltuk az infravörös fénysugár-megszakítások számát. Kiszámítottuk a kontroll csoportnál megfigyelt átlagos fénysugár-megszakítás-tól való százalékos eltérést, s az eredményekből meghatároztuk az 50 %-os hatású dózis nagyságát (ED<sub>50</sub>), valamint a terápiás index értékét. Összehasonlító anyagként meprobamátot, klórdiazepoxidot és traboxopint alkalmaztunk. A kapott eredményeket a III. táblázatban tüntetjük fel.

III. táblázat

| Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 3                            | 27                          | 18,5                                                    |
| meprobamát                   | 270                         | 4,1                                                     |
| klórdiazepoxid               | 60                          | 10,3                                                    |
| traboxopin                   | 25                          | 10,8                                                    |

A tetrabenazinnal kiváltott ptózissal szembeni

antagonizmust Hoffmeister és munkatársai egérre adaptált módszerével végeztük [Arzneim.-Forsch., 19, 846–858 (1969)]. 10–10 egérből álló csoportokat kezeltünk perorálisan a vizsgálandó vegyület különböző dózisaival. A kontroll csoportot csak a vivőanyaggal kezeltük. 30 perc múlva tetrabenazint [3-izobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidrobenzo[a]kinolizin-2-on] adtunk be az állatoknak intraperitoneálisan, 50 mg/kg dózisban, és minden egyes csoportban megszámláltuk a zárt szemrésű állatokat 30, 60, 90 és 120 perc elteltével. Az egyes csoportokban kiszámítottuk a ptózisátlagot és a kontroll csoport ptózisátlagától való százalékos eltérést (azaz a gátlást). Azt utóbbiból meghatároztuk az ED<sub>50</sub> és a terápiás index értékét. A vizsgálatnál összehasonlító anyagként amitriptilint [5-(3-dimetilamino-propilidén)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]cikloheptén-hidroklorid] és traboxopint alkalmaztunk. A kapott eredményeket a IV. táblázat tartalmazza.

IV. táblázat

| Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg                                        | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 4                            | 7,3                                                                | 98,6                                                    |
| 30                           | 12,0                                                               | 18,7                                                    |
| amitriptilin<br>traboxopin   | nem mérhető, toxikus<br>kölsönhatás jön létre a<br>tetrabenazinnal |                                                         |

A IV. táblázatból jól látható, hogy a 4. példa szerint előállított vegyület terápiás indexe több mint ötszöröse a klirinikai gyakorlatban jól bevált amitriptilinének.

A vegyületeknek a tremorinál kiváltott remegés (tremor) gátló hatását fehér egereken határoztuk meg Everett módszerével [Science, 124, 79 (1956)]. Tremorin [1,1'-(2-butinilén)-dipirrolidin] 20 mg/kg dózisának intraperitoneális beadásával remegést idéztünk elő az állatokban. A vizsgálandó vegyületeket perorálisan adtuk be az állatoknak 1 órával a tremorinál történő kezelés előtt, és a kialakult remegést 45 perccel a tremorinos kezelés után értékeltük ki. A kapott eredményeket az V. táblázatban foglaljuk össze. A vizsgálatához összehasonlító anyagként trihexifenidilt [alfa-ciklohexil-alfa-fenil-piperidin-propanol-hidroklorid] és traboxopint alkalmaztunk.

V. táblázat

| Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 2                            | 5,2                         | 134,6                                                   |
| 3                            | 6,4                         | 78,1                                                    |
| trihexifenidil               | 15,0                        | 24,3                                                    |
| traboxopin                   | 25,0                        | 10,8                                                    |

Az V. táblázatból kitűnik, hogy az új vegyületek terápiás indexe többszöröse a trihexifenidil és a kémiai szerkezetét tekintve közelálló traboxopin terápiás indexének.

A vegyületeknek a pentetrazollal előidézett görcsöt gátló hatását fehér egereken vizsgáltuk Banziger és Hane módosított módszerével [Arch. Int. Pharmacodyn., 167, 245–249 (1959)]. Az állatokat perorálisan kezeltük a vizsgálandó vegyületekkel, majd 1 óra elteltével pentetrazol [6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazoloazepin] 125 mg/kg dózist adtuk be az állatoknak intraperitoneálisan, és regisztráltuk a hátsóvégtagi tónusos extenzor görcsöket. Összehasonlító anyagként fenobarbitált [5-etil-5-fenil-barbitursav], trimetadiont [3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidin-dion] és traboxopint alkalmaztunk. A kapott ED<sub>50</sub>- és terápiás index-értékeket a VI. táblázatban mutatjuk be.

VI. táblázat

| Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 3                            | 19                          | 26,3                                                    |
| 4                            | 25                          | 28,8                                                    |
| fenobarbitál                 | 19                          | 8,8                                                     |
| trimetadion                  | 400                         | 5,5                                                     |
| traboxopin                   | 32                          | 8,4                                                     |

Amint a VI. táblázat szemlélteti, az új vegyületek terápiás indexe többszöröse az összehasonlító anyagként alkalmazott ismert vegyületekének.

A vegyületek antikonvulzív hatását az áramütéssel egéren kiváltott elektrosokk gátlása alapján vizsgáltuk Swinyard és munkatársai módszerével [J. Pharmacol. exp. Ther., 106, 319–330 (1952)]. A vizsgálandó vegyületet perorálisan adtuk be az állatoknak, majd 1 óra elteltével korneális elektródokon keresztül áramütéseket alkalmaztunk. Az áramütések frekvenciája 50 Hz, áramerőssége 45 mA, időtartama 0,4 s volt. Az antikonvulzív hatás kritériumának a hátsó végtag tónusos extenzor görcsének teljes gátlását tekintettük. A kapott eredményeket a VII. táblázatban állítottuk össze. Összehasonlító anyagként fenobarbitált, trimetadiont és traboxopint alkalmaztunk.

VII. táblázat

| Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 4                            | 40                          | 19                                                      |
| fenobarbitál                 | 24,5                        | 6,8                                                     |
| trimetadion                  | 490                         | 4,3                                                     |
| traboxopin                   | 54                          | 5,0                                                     |

A VII. táblázatból látható, hogy a 4. példa szerint előállított vegyület terápiás indexe mintegy 3–5-

szöröse az összehasonlító anyagokénak.

A vegyületek antiarritmiás hatását az akonitin-nel 160–200 g tömegű patkányon kiváltott arritmia befolyásolása alapján vizsgáltuk Marmo és munkatársai módosított módszerével [Arzneim.-Forsch., 20, 12 (1970)]. Az állatokat etil-uretán 1,2 g/kg dózisának intraperitoneális beadásával narkotizáltuk.

Az akonitint intravénásan fecskendeztük be 75 µg/kg dózisban. A vizsgálandó vegyületet perorálisan adtuk be az állatoknak, 30 perccel az akonitinnel végzett kezelés előtt. A megfigyelt gátló hatást a VIII. táblázatban százalékban kifejezve adjuk meg. Összehasonlító anyagként lidokaint [2-(diethylamino)-2',6'-acetoxi-xilidid] alkalmaztunk.

VIII. táblázat

|    | Vegyület<br>(példa<br>száma) | ED <sub>50</sub> ,<br>mg/kg | Terápiás<br>index<br>LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|----|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 20 | 4                            | 4                           | 90,9                                                    |
| 25 | lidokain                     | 4                           | 23,4                                                    |
|    | kinidin                      | 4                           | 27,3                                                    |

A VIII. táblázatból kitűnik, hogy a 4. példa szerint előállított vegyület 4 mg/kg dózisban 90%-os gátló hatást fejt ki (ED<sub>50</sub>-értéke 3,44). Az összehasonlító anyagokkal még 30%-os gátlást sem sikerült elérnünk.

A fenti vizsgálatok eredményei alapján az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sókat felhasználhatjuk elsősorban központi idegrendszeri és antiarritmiás hatású gyógyszeriatilag készítmények hatóanyagaiként.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sókat a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott vívőanyag-gal/vívőanyagokkal összekeverve gyógyszeriatilag készítménnyé alakíthatjuk.

Általában orálisan vagy parenterálisan beadható vagy helyi kezelésre szolgáló gyógyszeriatilag készítményeket állítunk elő.

Az orálisan beadható szilárd gyógyszerformák, így tabletták, kapszulák, dragsék, stb. vívőanyagként például kötőanyagokat, így zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t; töltőanyagokat, így laktózt, cukrot, keményítőt, kalcium-foszfátot; tablettázási segédanyagokat, így magnézium-sztearátot, talkumot, polietilénlikolt, szilíciumdioxidot; nedvesítőszert, így nátrium-lauril-szulfátot stb. tartalmazhatnak.

Az orálisan beadható folyékony gyógyszerformákban például oldatokban vagy szuszpenziókban a vívőanyagok célszerűen szuszpendálószerrek, így szorbit, cukoroldat, zselatin, karboxi-metil-cellulóz; emulgeálószerrek, így szorbitán-monoleát; oldószerrek, így olajok, olajos észterek, glicerin, propilénlikol, etilalkohol; tartósítószerrek, így p-hidroxibenzoesav-metilészter stb.

A parenterálisan beadható gyógyszerformák általában steril oldatokból állnak.

Kívánt esetben a gyógyászati készítmények íze-  
sítő és színező anyagokat is tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények általában 0,1–  
95,0% (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz-  
nak. A szokásos napi dózis felnőttek számára 0,1–  
20 mg (I) általános képletű vegyület vagy gyógyá-  
szatilag elfogadható savaddíciós sója. A tényleges  
dózis természetesen számos tényezőtől függ, példá-  
ul a kezelt személy állapotától, korától, a betegség  
súlyosságától, a beadás módjától stb.

A találmányt az alábbi példák segítségével rész-  
letesen ismertetjük.

#### 1. példa

12H-2-Klór-12-(3-klór-propil)-dibenzo[d,g][1,  
3,6]dioxazocin

14,9 g (0,06 mól) 12H-2-klór-diben-  
zo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 37,8 g (0,24 mól) 1-bróm-  
3-klór-propán, 19,6 g (0,48 mól) nátrium-hidroxid  
és 180 cm<sup>3</sup> etil-metil-ke-ton elegyét keverés közben  
visszafolyató hűtővel ellátott készülékben tíz órán  
át forraljuk. Újra 19,6 g (0,48 mól) nátrium-hidro-  
xidot adunk az elegyhez és további tíz órán át for-  
raljuk. A reakcióelegyet 20 °C-ra hűtjük, és 300 g  
tört jégre öntjük keverés közben. 100 cm<sup>3</sup> benzolt  
adunk hozzá, elválasztjuk a szerves fázist, majd az  
oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vá-  
kuumdesztillálva 14,3 g sárga színű, viszkózus folya-  
dékot kapunk, melynek forráspontja 165–  
171 °C/0,3 Hgmm, petroléterrel eldörzsölve kris-  
tályosodik. Izopropil-alkoholból történő átkristá-  
lyosítás után 12,5 g (64,0%) fehérszínű, cím szerinti  
terméket kapunk, melynek olvadáspontja 105–  
108 °C.

Elemanalízis a C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (Ms 324,209)  
képlet alapján:  
számított: C: 59,28, H: 4,66, Cl: 21,87, N: 4,32%,  
talált: C: 59,08, H: 4,93, Cl: 21,78, N: 4,30%.

#### 2. példa

12H-2-Klór-12-[3-(izopropil-amino)-propil]-di-  
benzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát

32,4 g (0,10 mól) az 1. példa szerint előállított  
12H-2-klór-12-(3-klór-propil)-dibenzo[d,g][1,3,6]  
]dioxazocin, 11,8 g (0,20 mól) izopropil-amin, 7,5 g  
nátrium-jodid és 200 cm<sup>3</sup> etil-metil-ke-ton elegyét  
20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt keverés  
közben. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a  
maradékhhoz 100 cm<sup>3</sup> benzolt adunk, majd vízzel  
mossuk. A szerves fázishoz 37,5 g (0,25 mól) borkő-  
savat és 150 cm<sup>3</sup> vizet adunk és az elegyet 30 percig  
keverjük. A vizes fázist elválasztjuk, 150 cm<sup>3</sup> diklór-  
metánt adunk hozzá, majd ammónia-oldattal pH =  
10-ig lúgosítjuk. Elválasztjuk a szerves fázist, az  
oldószert eltávolítjuk. A maradékot 100 cm<sup>3</sup> izo-  
propil-alkoholban oldjuk, és száraz, oldott sósavat  
tartalmazó izopropanol-oldattal pH = 2-re állítjuk  
be. A fehérszínű terméket szűrjük, szárítjuk. Izo-  
propil-alkoholból történő átkristályosítás után  
32,4 g (70,0%) cím szerinti terméket kapunk, mely-  
nek olvadáspontja 126–129 °C.

Elemanalízis a C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (Ms 462,899)  
képlet alapján:  
számított: C: 59,68, H: 5,88, Cl: 7,66, N: 6,05%,  
talált: C: 59,86, H: 6,21, Cl: 7,59, N: 5,89%.

#### 3. példa

12H-2-Klór-12-[3-(metil-amino)-2-metil-propil-  
]dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A) 96,3 g (0,277 mól) 12H-2-klór-12-[3-(dimetil-  
amino)-2-metil-propil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxaz-  
ocin 100 cm<sup>3</sup> vízmentes benzolos oldatát forrásig  
melegítjük, és 90,3 g (0,832 mól) klórhangyasav-eti-  
lészter 90 cm<sup>3</sup> benzolos oldatát adagoljuk hozzá 20  
perc alatt. Visszafolyató hűtő alatt történő négy  
órás forralás után 20 °C-ra hűtjük az elegyet, majd  
120 cm<sup>3</sup> vízzel mossuk. Elválasztjuk a szerves fázist  
és kétszer 100 cm<sup>3</sup> 5%-os, vizes borkősav-oldattal  
mossuk. A benzolos oldatot vízmentes magnézium-  
szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávo-  
lítjuk, a maradékot etanollal kristályosítjuk. Izoprop-  
il-alkoholból történő átkristályosítás után 99,8 g  
(89%) 12H-2-klór-12-[3-[N-(etoxi-karbonil)-N-  
(metil-amino)]-2-metil-propil]-dibenzo[d,g][1,3,6]  
]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 94–96  
°C.

Elemanalízis a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (Ms 404,895)  
képlet alapján:

számított: C: 62,30, H: 6,22, Cl: 8,76, N: 6,92%,  
talált: C: 62,18, H: 6,72, Cl: 8,86, N: 7,00%.

B) 60,0 g (0,148 mól), a 3.A) példa szerint előál-  
lított N-(etoxi-karbonil)-vegyület, 49,7 g (0,88 mól)  
kálium-hidroxid és 140 cm<sup>3</sup> 96%-os etil-alkohol  
elegyét keverővel és visszafolyató hűtővel ellátott  
készülékben 20 órán át forraljuk. Vákuumban eltá-  
volítjuk az oldószert, majd a maradékot 150 cm<sup>3</sup>  
benzol és 300 cm<sup>3</sup> víz elegyével keverjük. A vizes  
fázist elválasztjuk, 150 cm<sup>3</sup> benzolt adunk hozzá,  
majd vizes ammónia-oldattal pH = 10-re állítjuk  
be. Elválasztjuk a szerves fázist, az oldószert eltá-  
volítjuk. A maradékot 180 cm<sup>3</sup> izopropil-alkohol-  
ban oldjuk, és izopropil-alkoholban oldott száraz  
sósavgázt adagolunk hozzá pH = 2-ig. A terméket  
szűrjük, szárítjuk. Izopropil-alkoholból történő át-  
kristályosítás után 46,0 g (86%) cím szerinti termé-  
ket kapunk, melynek olvadáspontja 147–149 °C.

Elemanalízis a C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Ms 369,292)  
képlet alapján:

számított: C: 58,54, H: 6,01, Cl: 19,20, N: 7,59%,  
talált: C: 58,81, H: 6,18, Cl: 19,25, N: 7,52%.

#### 4. példa

12H-2-Klór-12-[3-(metil-amino)-propil]-diben-  
zo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát

60,0 g (0,18 mól) 12H-2-klór-12-[3-(dimetil-ami-  
no)-propil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocinból indu-  
lunk ki, és a 3.A) példában leírt módon N-(etoxi-  
karbonil)-származékot készítünk.

Ezt a vegyületet kipreparálás nélkül, a 3.B) pél-  
dában ismertetett módon hidrolizáljuk a címben  
leírt bázissá. A maleinsavas sóképzést izopropil-alko-  
holos oldatban végezzük. Izopropil-alkoholból  
történő átkristályosítás után 43,8 g (76,4%) cím  
szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja  
157–160 °C.

Elemanalízis a C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (Ms 434,845)  
képlet alapján:

számított: C: 58,00, H: 5,33, Cl: 8,15, N: 6,44%,  
talált: C: 57,89, H: 5,62, Cl: 8,18, N: 6,35%.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű dioxazocin-származékok, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, n értéke 0 vagy 1,

és gyógyászati lag elfogadható szerves savakkal alkotott savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

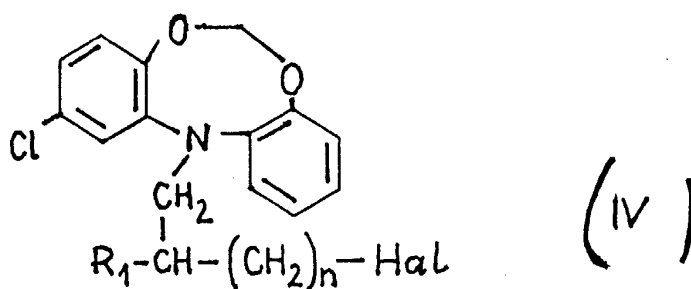
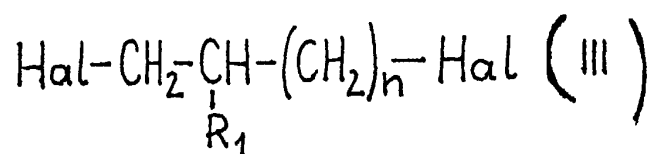
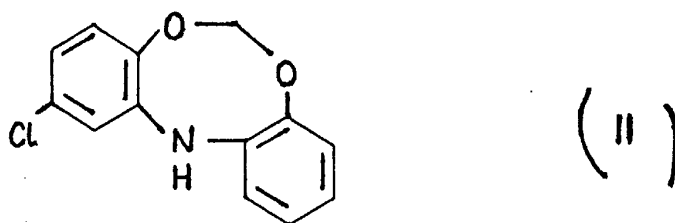
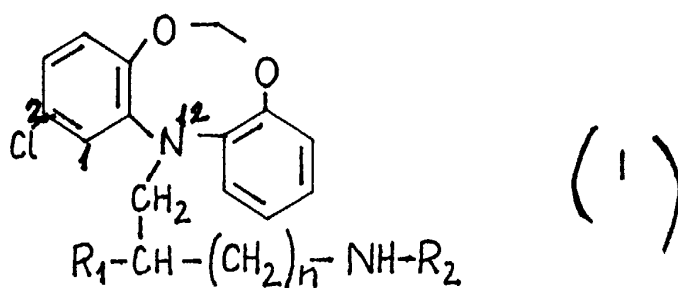
a) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R<sub>1</sub> és n jelentése a tárgyi körben megadott, Hal jelentése halogénatom, egy (V) általános képletű alkilaminnal, ahol R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatunk; vagy

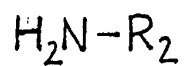
b) egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és n jelentése a tárgyi körben megadott, R<sub>3</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, egy (VII)

általános képletű klórhangyasavészterrel, ahol A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy aralkilcsoport, reagáltatunk, majd a kapott (VIII) általános képletű uretánt, ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n és A jelentése a fenti, hidrolizáljuk;

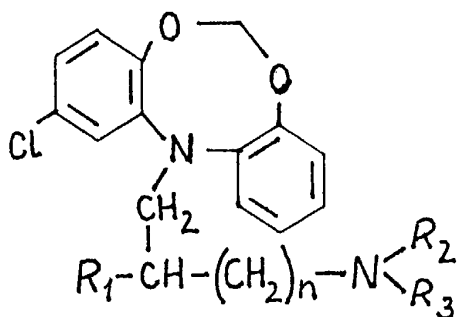
és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet szerves savval reagáltatva savaddíciós sóvá alakítunk vagy savaddíciós sójából egy bázissal felszabadítunk.

2. Eljárás különösen központi idegrendszeri hatásokkal rendelkező gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű dioxazocin-származékot, ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és n jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott vivőanyaggal/anyagokkal összekeverjük, és a keveréket gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

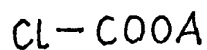




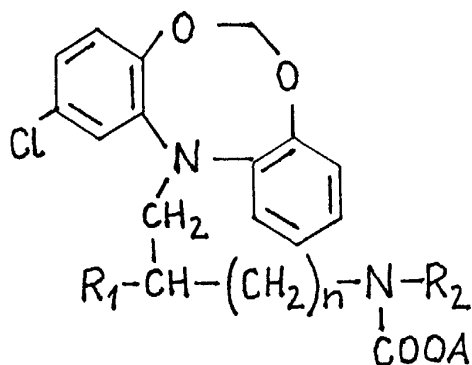
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
 Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX