

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179315

Bejelentes napja: 1979. VII. 05. (SI-1705)

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:
1978. VII. 07. (922.613)

Közzététel napja: 1982. I. 28.

Megjelent: 1983. XII. 30.

Nemzetközi osztályozás:
NSzO₃
C 07 D 223/16

Feltalálók:

Holden Kenneth George kémikus, Haddonfield, Kaiser Carl kémikus, Haddon Heights, New Jersey, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Smithkline Corporation,
Philadelphia,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás merkaptó-csoporttal szubsztituált 2,3,4,5- -tetrahidro-1H-3-benzazepin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű szubsztituált merkaptó-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzazepin-származékok előállítására. E vegyületek farmakodinamikussal hatással rendelkeznek. A vegyületek hatása dopamin receptor blokkoló hatásból áll, ennek következtében a vegyületeket antipszichotikumként és antiemetikumként alkalmazhatjuk. A vegyületek antipszichotikus hatása hasonló a klórpromazin hatásához.

A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol

R jelentése metil-, állilcsoport,

R₁ jelentése adott esetben m- vagy p-helyzetben trifluor-metilsoporttal, klór- vagy fluoratommal, metilsoporttal, nitrosoporttal szubsztituált fenilcsoport, továbbá ciklohexil-, tienil-, furil- vagy furil-metilsoport, mindkét

R₂ jelentése metoxi-, 2- szénatomos alkanooxi-csoport, hidroxycsoport,

R₃ jelentése hidrogén-, bróm- vagy klóratom.

A találmány szerinti vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy

a) valamely az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, valamely (IV) általános képletű

2

dion vegyületet, ahol R₃ jelentése a fenti, valamely R₁-SH általános képletű merkaptánnal, ahol R₁ jelentése a fenti, reagáltatunk, kívánt esetben a 7,8-dihidroxi-származékokat diazometánnal vagy alkanooilhalogéniddel reagáltatjuk, amikor a megfelelő dimetoxi- vagy dialkanooil-oxi-származékot kapjuk, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (V) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R₁, R₂ -- a metoxycsoport kivételével -- és R₃ jelentése a fenti, valamely (VI) általános képletű vegyületet, ahol R és R₃ jelentése a fenti, demetilezünk, kívánt esetben a 7,8-dihidroxi vegyületeket valamely alkanooil-halogéniddel reagáltatjuk, és ily módon dialkanooil-oxi-származékot kapunk, vagy

c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R₁ jelentése adott esetben m- vagy p-helyzetben trifluor-metilsoporttal, klór- vagy fluoratommal, metilsoporttal szubsztituált fenilcsoport, továbbá ciklohexil-, tienil-, furil- vagy furil-metilsopot, valamely (VIII) általános képletű aminovegyületet, ahol R₁ jelentése a fenti, diazotálunk, majd a kapott diazoniumsót rézklóriddal kezeljük, majd kívánt esetben a kapott metoxi-szubsztituenst tartalmazó vegyületeket bórttribromiddal kezeljük, amikor a megfelelő hidroxi-származékhoz jutunk, majd kívánt esetben a kapott vegyületeket savadékiós sóvá alakítjuk át.

A találmány szerinti vegyületek közül célszerűen azokat az (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, ahol R jelentése metilcsoport, R₁ jelentése fenil-, trifluorometilfenil-, p-klórifenil-, p-fluorfenil-, ciklohexil vagy 2-tienilcsoport és mindkét R₂ azonosan hidrogénatom, acetoxi- vagy hidroxicsoporthoz, vagy ha az egyik R₂ jelentése hidroxicsoporthoz, a másik jelentése metoxicsoporthoz, R₃ jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom.

A gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sókat ismert módon állítjuk elő, a savaddíciós só előállításához szervetlen vagy szerves savakat használhatunk, mint például maleinsavat, fumársavat, benzoosavat, aszkorbinsavat, borostyánkőssavat, bisz-metilénszalicilsavat, metánszulfonsavat, etándiszulfonsavat, ecetsavat, oxálsavat, propionsavat, borkőssavat, szalicilsavat, citromsavat, glukonsavat, metilénborostyánkőssavat, sztearinsavat, palmitinsavat, glikolsavat, p-aminobenzoosavat, glutaminsavat, benzolszulfonsavat, sósavat, hidrogénbromidot, kénsavat, ciklohexilszulfaminsavat, foszforsavat, salétromsavat.

A 3 671 519 és 3 483 185 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmak 2,3,4,5-tetrahidro-8-metil-merkaptó-1H-3-benzazepint alkalmaznak kiindulási vegyületként, azonban fenti leírások egyike sem ismerteti az (I) általános képlet alá eső merkaptó szubsztituált 3-benzazepin-származékokat.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol mindkét R₂ jelentése hidroxilcsoport, az A) reakcióvázlat szerint állíthatók elő dihidroxiszubsztituenszt tartalmazó benzazepin-származékokból. Az A reakcióvázlat képleteiben R₁ jelentése a fentiekkel azonos. Az eljárás során egy 7,8-dihidroxicsoporthoz tartozó benzazepin vegyületet oxidálunk, e művelethez célszerűen 2,3-diklór-5,6-dician-1,4-benzokinon (DDQ) alkalmazásával. Az oxidációt közömbös szerves oldószerben végezzük, ahol a reakcióban résztvevő partnereket metanolban vagy etanolban oldhatók, az oxidációt 0–5 °C-on vagy szobahőmérsékleten végezzük. A reakciót az oxidáció befejezéséig folytatjuk. Számos egyéb enyhe oxidálószert ismeretes, amely alkalmas arra, hogy katecholokat o-kinonná oxidáljon, például ezüstoxid, cériumammóniumnitrát, kloranil vagy ezüstkarbonát. A közömbös terméként kapott 7,8-diont ezt követően a megfelelő merkaptánnal (R₁SH) reagáltatjuk, a műveletet közömbös szerves oldószerben, így például alkoholos oldatban, metanolban vagy etanolban, szobahőmérsékleten végezzük, így módon merkaptócsoporthoz szubsztituált vegyülethez jutunk. A hidroxicsoporthoz helyettesített fenil vegyületeket célszerűen a megfelelő metoxicsoporthoz helyettesített fenil vegyületekből, célszerűen bórtribromidos kezeléssel állítjuk elő.

Másik megoldásként, a kiindulási anyagként alkalmazott hidroxiszubsztituenszt tartalmazó benzazepint, vagy e vegyület dimetil-éter származékát bromozzuk. Így módon egy 6-bromszubsztituenszt tartalmazó vegyülethez jutunk, amit n-butil-lítiummal reagáltatunk, majd ezt követően egy megfelelő diszulfidval kezelünk, így módon 6-tio-subsztituált terméket kapunk. Az étercsoporthoz lehasítva hidroxicsoporthoz kapunk, e művelethez 48%-os hidrogénbromidot alkalmazunk.

Az A reakcióvázlatban feltüntetett kinon-származék értékes közömbös termék, és mint ilyen, szintén a találmány tárgyához tartozik.

Az R₂ helyében metoxi- vagy alkanol-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon alkilezéssel vagy acilezéssel állítjuk elő. Így például a fentiekben említett 7,8-dihidroxiterméket diazometánnal reagáltatva dimetoxi-származékot kapunk, vagy trietilamin jelenlétében acetilbromiddal kezelve egy diacetoxi-származékot kapunk. Valamely 7,8-dimetoxi-származéknak szelektív demetilizésével, például metionin segítségével metánszulfonsavas közegben, hidroxid- és metoxicsoporthoz tartozó vegyes származékokat kapunk.

Az R₃ helyében klór vagy brómatomot tartalmazó (I) általános képletű 7,8-dihidroxid vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy a fenti katechol-származékot DDQ-val oxidáljuk, majd ezt követően hidrogénklórral vagy hidrogénbromiddal metanolos oldatban kezeljük. Másik megoldásként a klórral vagy brómmal szubsztituált 3-benzazepin vegyületet használjuk kiindulási anyagként, további (I) általános képletű vegyületek előállítására. Így például 3-metil-7,8-dimetoxi-3-benzazepint bromozva 6,9-dibrom-származékot kapunk, amit n-butil-lítiummal, vagy ezt követően megfelelően szubsztituált diszulfidval kezelünk, így módon 6-tio-subsztituált-9-brom-terméket kapunk. A dimetoxi-csoportokat leszakíthatjuk például metánszulfonsavas közegben metioninnal.

Továbbmenve valamely 6-klór-katechol terméket oly módon állíthatunk elő, hogy az N-helyeztetben védőcsoporttal rendelkező 7,8-dimetoxi-3-benzazepint használjuk kiindulási anyagként, így például N-karboetoxi-7,8-dimetoxi-3-benzazepint szulfenilkloriddal reagáltatunk, Friedel-Crafts reakciókörülmények között, így módon 6-feniltio-csoportot tartalmazó vegyülethez jutunk, ezt követően a karboetoxi-csoportot alkálifémhidriddel redukálva metilcsoporttá alakíthatjuk. Alkálifémhidridként célszerűen lítium-alumínium-hidridet használunk. A kapott 6-feniltio csoportot tartalmazó vegyületet például perjodéttal oxidálhatjuk, amikor is egy ferilszulfenil-csoportot kapunk, majd ezt a vegyületet tionilkloriddal kezeljük. Így módon egy klórcsoportot viszünk be a 9-helyzetbe a vegyületbe, majd a vegyületet fenilszulfenil alkalmazásával feniltio-csoporttá redukáljuk. Kívánt esetben a dimetoxicsoporthoz leszakíthatjuk, például metioninnal, metánszulfonsavas közegben.

A 7,8-dihidroxicsoporthoz tartozó (I) általános képletű vegyületeket, ahol R₃ jelentése trifluorometil-csoport, oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő 9-brom szubsztituált katechol vegyületet ecetsavanhidriddel reagáltatjuk, így módon 7,8-diacetoxi-származékot kapunk, majd ezt követően e vegyületet trifluorometiljodiddal kezeljük, e műveletet dimetilformamidban, rézpor jelenlétében végezzük. A reakció eredményeként trifluorometil-subsztituenszt tartalmazó vegyületet kapunk, a kapott vegyületet kívánt esetben savas hidrolízisnek vetjük alá, a hidrolízishez használhatunk vizes sósavat, így módon a védőcsoportot a vegyületről leszakítjuk. Hasonlóképpen az (I) általános képletű 9-brom-7,8-dimet-

vegyületet a megfelelő 9-metilcsoportot tartalmazó vegyületté alakíthatjuk át, oly módon, hogy a kiindulási vegyület 9-karboxaldehid-csoportját hidrometil-csoporttá redukáljuk, majd ezt a vegyületet 5
5 avval kezelve klórmetil-származékhoz jutunk, majd ezt metilcsoporttá redukálhatunk.

Az R₂ és R₃ helyében azonos módon hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket szerűen a halogén-származékokból, így például 10
10 r- vagy bróm-származékokból állíthatjuk elő, majd e vegyületeket n-butillítiummal, majd szubsztituált diszulfid vegyülettel reagáltatva. Amennyiben az R₃ helyében hidrogénatomtól eltérő szubsztituens kívánunk bevinni, a művelethez kiindulási anyagként klór-szubsztituens tartalmazó benzazepinből indulhatunk ki, e vegyületet nitráljuk, a 15
15 brátomot megfelelően szubsztituált merkaptánnal elő reakció útján lecseréljük, ezt követően a nitro-csoportot redukáljuk, majd diazotáljuk és a diazotium sóát a megfelelő R₃ szubsztituens tartalmazó származékká alakítjuk át. Hasonlóképpen azokat az általános képletű vegyületeket, ahol R₂ jelentése hidroxycsoport és R₃ jelentése hidrogénatom, a fent 20
20 írt szubsztituált amino-benzazepin vegyületből állíthatjuk elő diazotálással, majd e műveletet követő vizes kénsavas kezeléssel. A szakember számára agától értetődő, hogy ezeknek az alapvető reakcióknak a kombinációjával előállíthatjuk azokat az általános képletű vegyületeket is, ahol az egyik 25
25 szubsztituens jelentése hidroxycsoport, és R₃ jelentése hidrogénatomtól eltérő, mint ahogy ezt az alábbi következő példákban bemutatjuk.

Az R szubsztituens oly módon vihetjük be az (I) általános képletű vegyületbe, hogy valamely N-helyetben szubsztituens nem tartalmazó (III) általános képletű származékot, ahol R₁ jelentése fenilcsoport és R₂ jelentése hidroxil- vagy metoxycsoport, alkilezzük vagy acilezzük attól függően, hogy milyen R szubsztituens kívánunk a vegyületbe bevinni. Az N-helyzetben szubsztituens nem tartalmazó származékok értékes közbelső termékek, amelyeket a fentiekben leírt eljárással állíthatunk elő a dion-származékokból kiindulva bromozással, majd ezt követően egy lítium közbelső termékén keresztül egy 30
30 5-tio-szubsztituens bevitelével.

A találmány szerinti vegyületek dopamin receptor blokkoló hatását a patkányokon végzett a kivédés megtanulásának gátlása alapján, vagy a dopamin hatását megszüntető vizsgálatokkal mutathatjuk ki dopaminra érzékeny adenil-ciklázon. A központi dopamin-receptor blokkoló hatás értékelése szolgál az esetleges antipszichotikus hatás mértékével. A kivédés-megtanulás gátlásának mérésére szolgáló farmakológiai eljárásához növendék hím patkányokat alkalmazunk. Ezeknek a vizsgálat megkezdése előtt megfelelő időközökben adjuk a találmány szerinti vegyületeket, illetve sóoldatot. Ezt követően az állatokat sötét, hangszigetelt, rácsos aljzatú dobozba helyezzük el, és alulról az állatok lábát sokkoljuk. A vizsgálatot 30 másodperces időközökben megismételjük. Minden egyes kísérletet 10 másodpercig tartó fény- és hanghatás vezet be, ezután következik a 15 másodpercig tartó sokkolás, ami az állat által megnyomható gomb benyomásával félbeszakítható. A vizsgálat során 50 perc alatt 100-szor sokkoljuk az 65
65

állatokat. A vizsgált vegyület hatásának értékelésére az utolsó 40 sokkolás szolgál. Megszámoljuk, hogy ezen 40 alkalom alatt hányszor nem sikerül az állatnak a gombot lenyomni. Ezzel a számmal jellemezhető a vizsgálati vegyület hatása. ED₅₀ azt a dózisértéket jelöli, amelynek beadása után az állatok a 40 sokkolás 50%-ában nem tudják a sokkolást kivédeni.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek antipszichotikus hatását az ED₅₀ értékkel jelezük mg/kg, i.p.-ben kifejezve. A kísérleti eredményeket az alábbi felsorolásban tüntetjük fel.

7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 0,5,

6-ciklohexiltio-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 1,0,

9-kloro-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 0,08,

7,8-dihidroxi-3-metil-1-(p-trifluorometilfeniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 1,6,

3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 1,6,

7,8-dihidroxi-3-metil-6-(2-tieniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 0,14,

8-dihidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 0,26,

7,8-dihidroxi-6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 0,18,

7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 1,2,

9-bromo-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 0,18, és

7,8-dihidroxi-6-furfuriltio-3-metil-2,3,4,5-1H-3-benzazepin,
ED₅₀ 1,2.

Összehasonlításképpen megemlíttjük, hogy klórpromazin esetében az ED₅₀ értéke 1,5 mg/kg, i.p.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol mindkét R₂ jelentése hidroxilcsoport, (katechol vegyületek) antiemetikus hatással rendelkeznek, amit kutyákon végzett apomorfin hatás mérésével támaszthatunk alá. A farmakológiai eljárás során a vizsgálati anyagot szubkután adjuk be a vizsgálati

állatok egy vagy több csoportjának (az állatokat apomorfinnal szemben mutatott érzékenységük alapján válogatjuk ki), egy további állatcsoportot kontrollként alkalmazunk. Megfelelő várakozási idő után minden egyes állatnak apomorfin-hidrokloridot adunk be, 0,1 mg/kg, s.c. dózisban. Megvizsgáljuk a következő 40 percen hányszor hányunk az állatok. A hányás fellépésének közepes gyakoriságát minden egyes vizsgálati csoportra külön számítjuk ki és összehasonlítjuk a kontroll állatoknál tapasztalt értékkel. A vegyületek végső értékelésénél a hányás gyakoriságának %-os változását a kontroll állatokhoz viszonyítva adjuk meg. A vizsgálati vegyületet abban az esetben tekintjük hatásosnak, ha a kísérleti állatoknál, a kontroll állatokhoz viszonyítva, legalább 20%-os változást hoz létre a hányás gyakoriságában. A catechol vegyületek antiemetikus ED₅₀ értéke (vagyis a kontrollhoz viszonyítva a hányás gyakoriságának 50%-os csökkentése) mg/kg, s.c.-nél kisebb.

A találmány szerinti vegyületeket ismert módon gyógyászati készítménnyé készíthetjük el. A készítmények szintén a találmány tárgyához tartoznak. A gyógyászati készítményekhez valamely (I) általános képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyászati megfelelő savaddíciós sóját alkalmazunk olyan nem toxikus mennyiségben, amely alkalmas arra, hogy állatoknál vagy humán kezelésnél dopamin receptor blokkoló hatást hozzon létre. A készítmény a hatóanyag mellett nem toxikus gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaz. A hatóanyagot célszerűen 1 mg–300 mg-os dózisban adagoljuk.

Gyógyászati alkalmas hordozó anyagként szilárd folyékony anyagok jöhetnek számításba a készítmény jellegétől függően. Szilárd hordozóanyagot, például laktózt, magnézium-sztearátot, fehér agyagot, szacharózt, sztearinsavat, talkumot, zselatint, agart, pektint, ekkáciát stb. használunk, a tablettázott készítményt ehhez szilárd zselatin kapszulában adagolt porokhoz, pasztillákhoz, gyögcukorokhoz. A szilárd hordozóanyag mennyisége széles határok között változhat, célszerűen 25 mg – 1 g-ot alkalmazunk. Folyékony gyógyászati hordozóanyagot használunk, például szirupot, olívaolajat, földimogyoróolajat, szesamolajat, vizet stb., a készítményt lágy zselatin kapszulába tölthetjük, vagy szirup, emulzió továbbá szuszpenzió formájában állíthatjuk elő. A hordozó vagy hígító anyag tartalmazhat egy leadást lassító anyagot, mint például glicerin-monosztearátot, glicerin-disztearátot, önmagában vagy viasz formájában Parenteális készítményeket, például intramuszkuláris alkalmazásra oly módon állíthatunk elő, hogy valamely hatóanyagot vagy e vegyület vízoldható sóját vízhez vagy só-oldathoz adjuk, 2mg – 50 mg/ml koncentrációban. Az oldatot ezt követően ampullákba vagy több dózist tartalmazó üvegcékké töltjük.

A gyógyászati készítményeket ismert módon állítjuk elő, keverés, granulálás, préselés, oldás stb. útján.

Az (I) általános képletű dopamin-receptor blokkoló hatással rendelkező vegyületeket vagy e vegyületek megfelelő savaddíciós sóit rendszerint gyógyászati alkalmas hordozó anyagokkal együtt nem

toxikus mennyiségben adjuk be állatoknak vagy a humán kezelés során. A beadás módja lehet orális vagy parentális. Célszerűen azonos mennyiségű dózissokat adunk be mindaddig, amíg a kívánt hatást elérjük, így például kétszer vagy háromszor naponta, amikor a napi dózis értéke célszerűen 2–900 mg között van.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik. A példákban elért hozam értéke 40 és 60% között van.

1. példa

21 g (0,2 mól) aminoacetaldehid-dimetilacetálnak és 42,5 g (0,205 mól) diciklohexil-karbohidimidnek 500 ml metilénkloriddal készült és lehűtött oldathoz 39,2 g (0,2 mól) homoveratrusavat adagolunk részletekben, hűtés és keverés közben. A hozzáadás befejeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük, egy éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk és szűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, amikor is olajos maradékot kapunk, ami lehűtve megszilárdul. A kapott N-(2,2-dimetoxi-etil)-3,4-dimetoxifenilacetamid olvadáspontja 60–63 °C.

40 g fentiek szerint előállított acetamidot 200 ml tömény sósavval és 200 ml jégecettel elegyítünk, majd az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd a kapott szilárd anyagot víz-metanol elegyével mossuk, ily módon 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2-oxo-1H-3-benzazepint kapunk. O.p.: 239–241 °C.

Melegítés közben 12 g benzazepint oldunk fel 120–130 ml jégecetben, majd az oldatot Parr-féle edénybe visszük. Az oldathoz 0,8 g 10%-os palládium-szén-elegyet adunk, és ezt a reakcióelegyet egy-másfél óra hosszat hidrogénezzük. Ezt követően a katalizátort leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, ily módon 7,8-dimetoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk. A vegyület olvadáspontja: 190–192 °C.

22 g (0,1 mól) tetrahydrobenzazepint 250 ml vízmentes tetrahydrofuranban szuszpendálunk, majd ehhez 225 ml (0,94 mól) diboránt adunk lassanként. A hozzáadás befejeztével az elegyet 1 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, lehűtjük, majd az elegyhez híg sósavat adunk és vízfürdőn 30–40 percig melegítjük. A maradékot vízzel hígítjuk, 10%-os nátriumhidroxid oldattal meglúgosítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. A vízmentesített extraktumot bepároljuk, majd a szilárd anyagot sósavas sóvá alakítjuk. Az ily módon előállított 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidroklorid-só olvadáspontja 240–251 °C.

12,3 g tetrahydrobenzazepint 200 ml 48%-os hidrogénbromiddal elegyítünk, majd 1–2 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd toluol alkalmazásával azeotrop desztilláljuk. Ily módon 7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidrobromidot kapunk. Olvadáspont: 278–283 °C.

9,7 g dihidroxi-benzazepin-hidrogénbromidot 300 ml metanolban oldunk, majd ehhez moláris

mennyiségben (némi felesleggel) 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinont adagolunk nitrogéngáz védelme alatt. Az elegyet fél óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, jégfürdőben lehűtjük, ily módon 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dion-hidrogénbromidot kapunk.

6,4 g (0,058 mól) tiofenolt 500 ml metanolban oldunk, majd ehhez az oldathoz részletekben a fenti dion-hidrogénbromid sót adjuk. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük nitrogéngáz bevezetése alatt egy óra hosszat, majd szárazra pároljuk. A maradékként kapott olajat étterrel, ezt követően etanolal eldörzsöljük, ily módon 7,8-dihidroxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrogénbromidot kapunk.

Olvadáspont: 125–128 °C.

A kapott catechol vegyületet átalakíthatjuk az (I) általános képletű 3-as helyzetben szubsztituens tartalmazó terméké.

2. példa

19,5 g (0,094 mól) 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint 78 ml 37%-os formaldehid és 117 ml 99–100%-os hangyasav elegyével visszafolyató hűtő alkalmazása mellett egy éjszakán át forralunk, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz 140 ml híg sósavat adunk, és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 140 ml 10%-os nátriumhidroxid-oldattal kezeljük, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk, a maradékot sósavas sóvá alakítjuk át, ily módon 7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin sósavas sót kapunk.

Olvadáspont: 250–254 °C.

5,2 g (0,02 mól) fentiek szerint előállított 3-metil-benzazepint 100 ml 48%-os hidrogénbromiddal elegyítünk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 1–1,5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd toluóval azeotróp desztilláljuk. A desztilláció után 7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrogénbromidot kapunk.

Olvadáspont: 230–233 °C. (bomlás)

16 g (0,0584 mól) dihidroxibenzazepint 300 ml metanolban oldunk, majd részletekben 14,3 g (0,063 mól) 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinont adunk az elegyhez nitrogéngáz védelme alatt, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet jégfürdővel lehűtjük, majd szűrjük. Ily módon 3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dion-hidrogénbromidot kapunk.

1,92 g (0,017 mól) tiofenolt 200 ml metanolban oldunk, majd ehhez 2,2 g (0,0081 mól) fenti dion vegyületet adagoljuk részletekben. A kapott oldatot szobahőmérsékleten nitrogéngáz védelme alatt 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, ily módon 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrogénbromidot kapunk.

O.p.: 116–126 °C. A szabad bázis olvadáspontja 174 °C.

A fenti módszer szerint eljárva és a dion vegyületet ciklohexilmerkaptánnal, m-trifluormetil-tiofenollal, p-trifluormetil-tiofenollal, vagy p-klórtiofenollal elegyítve a következő vegyületeket kapjuk:

6-ciklohexiltio-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, o.p.: 148–157 °C,

7,8-dihidroxi-6-(m-trifluor-metilfeniltio)-

-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin,

5 o.p.: 183–185 °C, 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-trifluor-metilfeniltio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-fumarát, o.p.: 222 °C és 6-(p-klór-feniltio)-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hemifumarát,

10 o.p.: 209–211 °C.

3. példa

15 1,0 g (0,033 mól) 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint metanolban szuszpendálunk. Ehhez az oldathoz részletekben diazometánt adunk, amit szokásos módon N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidinból nyerünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, a felesleges diazometánt nitrogéngáz bevezetésével eltávolítjuk, majd az elegyet betöményítjük. Az elegyhez kis mennyiségű metanolban oldott fumársavat adunk, majd lehűtjük, ily módon 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-fumarátot kapunk.

O.p.: 181–184 °C.

4. példa

3,2 g 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint 500 ml vízmentes benzolban oldunk, majd szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. Ezt követően az elegyhez 4,5 ml trietilamint adunk. 5,4 g (0,044 mól) acetilbromidot 20 ml benzolban oldunk, ezt a fenti oldathoz csepegtetjük, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot 5%-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és ezt követően 5%-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és azt követően etilacetáttal kizrészük. Az etilacetátos oldatot mossuk, vízmentesítjük, majd bepároljuk. A maradékot fumársavval kezelve 7,8-diacetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinfumaráthoz jutunk.

O.p.: 256–161 °C.

Hasonlóképpen 6-ciklohexiltio-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint acetilbromiddal reagáltatunk a fentiekben leírtak szerint. Ily módon 7,8-diacetoxi-6-ciklohexiltio-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrogénbromid sót kapunk.

O.p.: 149–150 °C.

5. példa

7,0 g (0,0337 mól) 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint 170 ml acetonitrilben oldunk fel és 5 ml trietilammal elegyítjük. Az oldatot jeges fürdőben lehűtjük, az elegyhez 25 g (0,035 mól) allilbromidnak acetonitrillel készült 4 mól-os oldatát csepegtetjük keverés közben. Az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre hagyjuk fel-

65

melegedni, majd 1,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, etilacetáttal és 5%-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal kirázzuk, majd az etilacetátos fázist elkülönítjük, bepároljuk, így módon 3-allil-7,8-dime-
5 toxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

4,5 g (0,0182 mól) 3-allil-benzazepint 200 ml metilénkloridban oldunk fel, lehűtjük, majd 9 g (0,036 mól) bórttribromidnak 45 ml metilénkloriddal ké-
10 szült elegyét csepegtetjük az oldathoz. Az elegyet ezt követően 30 percig jégfürdőn, majd 1 óra hosz-
szat szobahőmérsékleten keverjük. A felesleges mennyiségű bórttribromidot metanol hozzáadásával
15 elbontjuk, majd az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot acetonnitrillel eldörzsöljük, így módon 3-allil-
7,8-dihidroxil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-
hidrogénbromidot kapunk.
Op.: 195–204 °C.

A 2. példában leírtak szerint eljárva, 3-allil-7,8-
dihidroxil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidro-
génbromidot 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokino-
20 nal reagáltatunk. Így módon 7,8-dion-származékot kapunk, amelyet például tiofenollal reagáltatva 3-
allil-7,8-dihidroxil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepinhidrogén-bromidot kapunk.
Olvadáspont: 103–123 °C.

6. példa

5 g (0,0166 mól) 7,8-dihidroxil-3-metil-6-feniltio-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint 250 ml meta-
nolban oldunk, majd hidrogén-klorid éteres oldatával
megsavanyítjuk, így módon egy sósavas-sóhoz ju-
tunk. Ezt a sót 300 ml metanolban feloldjuk, majd
35 ehhez az oldathoz 4,0 g (0,0176 mól) 2,3-diklór-
5,6-diciano-1,4-benzokinont csepegtetünk, miköz-
ben az elegyhez nitrogéngázt vezetünk. A műveletet
szobahőmérsékleten, keverés közben 20 perc alatt
40 hajtjuk végre. A reakcióelegyhez étert adunk, majd
az oldószert dekantáljuk. Így módon 3-metil-6-fenil-
tio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7,8-dion-hid-
rokloridot kapunk. A sósavas sót minimális mennyi-
ségű metanolban oldjuk, majd az oldatot metanolos
45 hidrogén-klorid oldathoz adjuk részletekben. Az ele-
gyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, az
oldószert bepároljuk, majd a maradékot acetonnitril-
lel eldörzsöljük. Az elkülönített szilárd anyagot sza-
bad bázissá alakítva tisztítjuk.

9-klór-7,8-dihidroxil-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tet-
rahidro-1H-3-benzazepint kapunk.
Olvadáspont: 173–174 °C.

7. példa

0,9 g (0,0076 mól) 2-tiofentiolt 200 ml meta-
nolban oldunk. Keverés közben ehhez 2,0 g
(0,073 mól) 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzaze-
pin-7,8-diont adunk. A műveletet szobahőmérsék-
60 leten, argon gáz bevezetése mellett végezzük. A ke-
verést 1 óra hosszat folytatjuk, majd a metanolt
vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 30 ml víz-
ben eldörzsöljük és szűrjük. A szűrletet meglü- 55

gosítjuk, amikor 7,8-dihidroxil-3-metil-6-(2-tieniltio)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

O.p.: 189–191 °C.

Hasonlóképpen a fenti dionból 5 g-ot (0,018
mól) részletekben 2,3 g (0,07 mól) 3-tiofentiolnak
200 ml metanollal készült oldatához adagolunk, így
módon 7,8-dihidroxil-3-metil-6-(3-tieniltio)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

O.p.: 189–191 °C.

8. példa

N-butillítiumot (0,56 mól) 620 ml tetrahidro-
furánnal elegyítettük (0,9 mól), majd az elegyet nitro-
gén áram bevezetése mellett –70 °C-ra lehűtjük. Az
oldathoz keverés közben mintegy 30 perc alatt 0,1
mól 6-brom-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzaze-
pinnek 230 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát
csepegtetjük. Az oldatot –70 °C-os hőmérsékleten
30 percig keverjük, majd ehhez 135 g (0,62 mól)
difenilszulfidnak 385 ml tetrahidrofuránnal készült
oldatát csepegtetjük. A keverést –70 °C hőmérsék-
25 ten 1 óra hosszat folytatjuk. A csaknem szintelen
oldatot lassan, keverés közben 5 liter felesleges
mennyiségű sósavat tartalmazó jeges vízhez öntjük,
az elegyet éterral extraháljuk, majd a vizes fázist
10 n nátriumhidroxid-oldattal meglügosítjük. A vizes
fázist éterral extraháljuk, majd az extraktumot telí-
30 tett nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszul-
fáttal vízmentesítjük, majd betöményítjük. A folyé-
kony maradékot kromatográfiás úton szétválasztjuk,
ily módon 3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepint kapunk, amit metanol-éteres közegben
ciklohexilszulfaminsavas sóvá alakítunk.
O.p.: 136–139 °C.

9. példa

400 g tömény kénsavat 100 g tömény salétrom-
savval 0–5 °C-os hőmérsékleten keverünk. Ehhez
részletekben 19,6 g (0,1 mól) 6-klór-3-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepint adunk. Az oldatot
0–5 °C-on 2,5 óra hosszat keverjük, majd óvatosan
1,5 liter jeges vízbe öntjük. Az oldatot fölös meny-
nyiségű nátriumhidroxid hozzáadásával meglügosít-
juk, majd éterral extraháljuk. Az extraktumot
néhányszor vízzel mossuk, vízmentesítjük, majd be-
töményítjük. A kapott elegy megközelítően egyenlő
arányban 6-klór-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-
1H-3-benzazepint és 6-klór-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk, a két anyagot
kromatográfiás eljárással különítjük el.

11,0 g (0,1 mól) tiofenolt 200 ml dimetilforma-
midban 0–10 °C hőmérsékleten nitrogéngáz beveze-
tése mellett oldunk. Ehhez óvatosan, részletekben
4,65 g (0,11 mól) nátriumhidridnek ásványi olajjal
készült 57%-os diszperzióját adjuk. A kapott oldatot
11 percig 25 °C-on keverjük, majd 24,1 g (0,1 mól)
6-klór-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benza-
zepinnek 50 ml dimetilformamiddal készült oldatát
csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 100 °C hő-
mérsékleten tartjuk 2 óra hosszat forraljuk, majd
25 °C-ra lehűtjük, és jeges vízhez öntjük. A kelet-

kező szilárd anyagot szűrjük, levegőn szárítjuk, majd etilacetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. 3-metil-9-nitro-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.

15,7 g (0,05 mól) 3-metil-9-nitro-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint 350 ml etanolban oldunk, ehhez 125 ml vizet, majd részletekben 35 g (0,2 mól) nátriumhidrogén-szulfidot adagolunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, majd további 52 g (0,3 mól) nátriumhidrogén-szulfit hozzáadása után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával további 30 óra hosszat forraljuk, az oldószer felét a reakció utolsó órájában ledesztilláljuk, az elegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, ammóniumhidroxiddal lúgosítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Vízmentesítés után az extraktumot betöményítjük, így módon 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk, amit kromatográfiás úton tisztítunk. A szabad bázist tartalmazó etanolos oldatot felesleges mennyiségű hidrogén-kloriddal kezeljük, éter hozzáadása után kristályos 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihidrokloridot kapunk.

Másik megoldásként a 9 helyzetben levő nitro-csoportot etanolos oldatban 5%-os palládium-szén katalizátor alkalmazásával 3,5 atmoszféra nyomáson 2 óra hosszat hidrogénezzük. Így módon egy 9-amino-származékhoz jutunk.

17,9 g (0,05 mól) 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihidroklorid, 50 ml víz és 50 ml koncentrált sósav elegyéhez 0–5 °C hőmérsékleten 4,2 g (0,06 mól) nátrium-nitritnek 25 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 0–5 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, a kapott diazónium oldatot 6,0 g (0,06 mól) réz (I) kloridnak 25 ml koncentrált sósavval készült oldatához adjuk. Az elegyet 16 óra hosszat 25 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1 óra hosszat 60–80 °C-ra felmelegítjük. Ezt követően az elegyet 15–20 °C hőmérsékletre lehűtjük, meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, majd betöményítve 9-klor-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk. A kapott anyagot kromatográfiás úton, vagy savadiciós só képzése révén tisztítjuk. A sósavas só olvadáspontja 231–232 °C.

10. példa

0,075 mól 7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint 170 ml ecetsavban oldunk. Ehhez vékony sugárban 28 g (0,175 mól) brómot adunk, majd az elegyet 2 óra hosszat keverjük. A csapadékot elkülönítjük, éterrel mossuk, forró metanolban és acetonban oldjuk, így módon a felesleges mennyiségű brómot elbontjuk. A kapott 6-bróm-7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrogénbromidot metanolból átkristályosítjuk. A kapott hidrogénbromid sóit ezt követően szabad bázissá alakítjuk át.

0,009 mól 6-bróm vegyületet 0,036 mól trifluor-metiljodidot és 0,0708 mól rézport 15 ml dimetilformamiddal nyomásálló edényben 68 óra hosszat

150 °C hőmérsékleten tartjuk. A lehűtött reakcióelegyet 20 ml dimetilformamiddal majd 200 ml etilacetáttal meghígítjuk, ezt követően keverés közben 500 ml vizet adunk az elegyhez. A szerves fázist elkülönítjük, mossuk, vízmentesítjük, bepároljuk, így módon 7,8-dimetoxi-3-metil-6-trifluor-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk, amit metilén-kloridos oldatban bórttribromiddal demetilezünk.

A 2. példában leírtak szerint eljárva 7,8-dihidroxi-3-metil-6-trifluor-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrobromidot 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinonnal kezelünk, így módon 7,8-diont kapunk, amit például tioenollal reagáltathatunk, így módon 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-9-trifluor-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hidrobromidot kapunk.

A fentiek szerint előállított 6-bróm vegyületet hasonlóképpen demetilezve, majd kinon-származékká alakítva és tioenollal kezelve, 9-bróm-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinhez jutunk. A szabad bázis olvadáspontja 174 °C.

25. példa

42,6 g (0,206 mól) 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinnek 1 liter toluollal készült oldatához keverés közben 35,7 ml trietilamint (0,246 mól) és 24,5 ml klórhangyasav-etilésztert (0,256 mól) adunk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük, így módon a trietilamin-sósavas sót eltávolítjuk, majd a szűrletet betöményítjük. 57,0 g szilárd terméket kapunk, amit etilacetáttal átkristályosítunk. Így módon 3-karboetoxi-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.
O.p.: 91–93 °C.

57 g fenti vegyületet (0,204 mól) 1 liter széntet-rakloridban oldunk, az oldatot –15 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd argon bevezetés közben 34,2 ml (0,306 mól) benzolszulfenilkloridot csepegtetünk keverés közben az elegyhez. Ezután 22,5 g (0,165 mól) vízmentes cinkkloridot adunk hozzá egy adagban, majd az elegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük. További 10 ml benzolszulfenilklorid és 11,0 g cinkklorid hozzáadása után az elegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, majd a kapott olajat nedves szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A kapott terméket növekvő mennyiségű etilacetáttal tartalmazó hexánnal eluáljuk (20–50%), így módon 33,3 g 3-karboetoxi-7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.

12,9 g (0,34 mól) lítium-alumíniumhidridet 700 ml tetrahydrofuránnal elegyítünk. Ehhez keverés közben 32,9 g (0,085 mól) fentiek szerint előállított 6-feniltio vegyület 400 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk, a felesleges mennyiségű hidridet 12,9 ml víz, 12,9 ml 20%-os nátriumhidroxid-oldat

és 38,7 ml víz hozzáadásával elbontjuk. Az elegyet leszűrjük, a szervesen anyagot tetrahydrofuránnal alaposan mossuk. A szűrletet betöményítjük, a kapott olajat szilikagélén kromatografáljuk, metanol-kloroform elegy alkalmazásával. 13,0 g 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.

13 g (0,04 mól) 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint 750 ml metanolban oldunk, majd ehhez az oldathoz keverés közben szobahőmérsékleten lassan 316 ml (0,5 mól) nátriumperjodát oldatot adagolunk. A reakcióelegyet vízfürdőn 40 °C hőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, leszűrjük, majd a szűrletet betöményítjük. A maradékot kloroformmal és vízzel kirázzuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumot nátriumsulfáttal vízmentesítjük, majd vákuumban bepároljuk. 10,4 g olajos terméket kapunk, amit éterral kezelünk, így módon 8,3 g 7,8-dimetoxi-3-metil-6-fenil-szulfonil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.
O.p.: 128–132 °C.

8,3 g (0,024 mól) fentiek szerint előállított szulfoxid vegyületet 200 ml metilénkloridban oldunk. Az oldatot –78 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd argon bevezetése mellett ehhez 7,9 ml (0,108 mól) tionilkloridnak 75 ml metilénkloriddal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet hidegen 4 óra hosszat keverjük, majd lassan szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. A reakcióelegyet betöményítjük, majd a kapott olajat 10%-os nátriumhidroxid-oldattal mossuk, ezt követően kloroformmal extraháljuk. A vízmentesített extraktumot vákuumban ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélén kromatografáljuk metanol-kloroform elegy alkalmazásával. 4,8 g 9-klór-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.
O.p.: 209–210 °C.

3,76 g (0,00104 mól) 9-klór vegyületet 120 ml metánszulfonsavban oldunk, majd ehhez 8,6 g (0,058 mól) l-metionint adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, jeges vízbe öntjük, majd pH-t koncentrált ammóniumhidroxiddal 9,5 értékre állítjuk be. A kapott elegyet etilacetáttal extraháljuk, majd nátriumsulfáttal vízmentesítjük. Az etilacetátot bepárolva 1,8 g (52%) nyers terméket kapunk. Az így nyert 9-klór-7,8-dihidroxiz-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin olvadáspontja 174–176 °C. A kapott vegyület a 6. példa szerint előállított anyaggal azonos.

12. példa

2,6 g (0,008 mól) 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint (amit a 3. példa szerint állítunk elő) és 1,26 g (0,0085 mól) DL-metioninnak 35 ml metánszulfonsavval készült elegyét 3,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, 10%-os nátriumhidroxid-oldattal 8,5 pH-ra lúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot telített nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumsulfáttal vízmentesítjük, majd bepároljuk. Így módon 2,18 g

(87%-os hozam) 8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.
Olvadáspont: 161–162 °C.

A kapott anyagot acetilbromiddal trifluoecetsavas oldatban kezelve 8-acetoxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk. A sósavas só olvadáspontja: 240–241 °C.

13. példa

1,0 g (0,0078 mól) p-fluor-tiofenolt 200 ml etanolban oldunk, majd ehhez részletekben 2 g (0,0073 mól) 3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dionhidrobromidot adagolunk (a 2. példa szerint előállítva), majd a kapott elegyet szobahőmérsékleten argongáz bevezetése mellett 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyből a metanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot éterral és vízzel extraháljuk. A vizes fázist éterral extraháljuk, majd ammóniumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A csapadékot leszűrjük, a vízmentes szűrletet szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként metanolt és kloroformot alkalmazunk. Az oszlopról eluált anyagot éterral kezeljük, majd az elegyet szűrjük. Az éter ledesztillálása után 7,8-dihidroxiz-6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.
O.p.: 164–166 °C.

Hasonlóképpen eljárva 1 g (0,0075 mól) p-toluolt és 2 g diont 200 ml metanolban oldunk majd az előbbieket szerint eljárva 7,8-dihidroxiz-3-metil-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint állítunk elő.
O.p.: 105–1114 °C.

1,65 g (0,0011 mól) p-nitrotiofenolt 2,3 g dionnak 200 ml metanollal készült oldatával reagáltatva 7,8-dihidroxiz-3-metil-6-(p-nitrofeniltio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk.
O.p.: 165–170 °C.

7,8-dihidroxiz-6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint acetilbromiddal reagáltatunk (a 4. példában leírtak szerint). A kapott 7,8-diacetoxiz-6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin vegyület olvadáspontja 125–127 °C.

14. példa

A 17. példában leírtak szerint eljárva 0,9 g (0,0075 mól) furfuralmerkaptánt és 2 g (0,0073 mól) 3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dionhidrobromidot 200 ml metanolban reagáltatunk. Így módon 7,8-dihidroxiz-6-furfuriltio-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint kapunk. A szabad bázis olvadáspontja 162–175 °C.

15. példa

1,3 g (0,02 mól) káliumhidroxidot 20 ml vízben oldunk, majd ehhez 2,9 g (0,022 mól) p-fluortiofenolnak 20 ml etanollal készült elegyét adjuk. Az elegyet 1 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd 4,8 g (0,02 mól), a 9. példa

szerint előállított 6-klór-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 20 ml etanollal készült oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot 4,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd lehűtjük. A kapott vörös színű olajat a reakcióelegyből dekantáljuk, etilacetátban feloldjuk, majd telített nátriumklorid-oldattal és ezt követően 10%-os nátriumhidroxid-oldattal mossuk. Az etilacetátos oldatot vízmentesítjük, majd bepároljuk. Ily módon 5,3 g 6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

4,3 g (0,0135 mól) fentiek szerint előállított 9-nitro-származékot 100 ml etanol, 50 ml 1 n kénsav elegyében oldjuk és 0,4 g 5%-os palladiumos szén 50 ml etanollal készült elegyhez adjuk és 4 atmoszfera nyomáson 2 óra hosszat hidrogénezzük. Ezt követően a katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot kis mennyiségű etanolban feloldjuk, majd ehhez éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. A szilárd anyagot leszűrjük, 1,5 g 9-amino-6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-dihidrokloridot kapunk. A 9. példában leírtak szerint eljárva 1,25 g 9-amino-3-benzazepin-dihidrokloridot nátriumnitrit vizes oldatával és koncentrált sóssalvval diazotáljuk, ezt követően réz (I) kloriddal kezeljük. A kapott anyagot szilikagélén tisztítjuk, a kapott 9-klór-6-(p-fluorfeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin sóssavas sója 212–213 °C-on olvad.

16. példa

34 g (0,177 mól) 7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint 200 ml trifluoecetsavban oldunk, majd ehhez 40 ml (118 g, 0,735 mól) bróm 200 ml ecetsavval készült oldatát adjuk. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával vízfürdőn 2 óra hosszat melegítjük. A reakcióelegy pH-ját 40%-os nátriumhidroxid-oldattal 8-as értékre beállítjuk, majd az oldatot etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentesítjük, majd bepároljuk. A kapott 6,9-dibrom-7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin sóssavas só olvadáspontja 219–220 °C.

9,7 g (0,0256 mól) fentiek szerint előállított 6,9-dibrom vegyületet metilénkloridban felvesszük, majd bepároljuk. A műveletet 3-szor megismételjük. A kapott oldatot magnéziumsulfáttal vízmentesítjük, a metilénkloridot ledesztilláljuk, a maradékot 200 ml vízmentes toluolban feloldjuk. Az oldatot argon gáz bevezetése mellett –78 °C hőmérsékleten keverjük, majd 9,82 ml (0,0256 mól) frissen készült n-butil-lítiumhexános oldatát adjuk hozzá. A kapott oldathoz 20 g (0,0977 mól) difenil-diszulfidot adunk, majd az elegyet 1 óra hosszat keverjük, 10%-os sóssavval savanyítjuk, majd éterrel extraháljuk. A vizes oldatot meglúgosítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. 6,3 g nyers olajat kapunk, amit szilikagélén etilacetáttal kromatografálunk. A kapott olajos terméket alumíniumoxidot tartalmazó oszlopon gyorsan átbocsátjuk, etilacetáttal eluáljuk, majd az oldatot bepároljuk. A maradékot éterrel felvesszük, és éteres hidrogén-klorid oldattal

keverjük. Ily módon 9-bróm-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidrokloridot kapunk.

O.p.: 201–203 °C.

1,03 g (0,0023 mól) fentiekben előállított sóssavas söt, 100 ml metánszulfonsavat, 5 ml vizet és 4 g (0,027 mól) metionint elegyítünk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 72 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet jégre öntjük, ammóniumhidroxid-oldattal pH 7-re meglúgosítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátriumhidrogénsulfáttal és vízzel mossuk, ezt követően vízmentesítjük, majd bepároljuk. Ily módon 600 mg 9-bróm-7,8-dihidrox-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

O.p.: 174 °C.

17. példa

5,0 g (0,0396 mól) m-fluor-anizolnak 44 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát 14,5 ml n-butil-lítiumnak hexánnal készült 2,6 mól-os oldatával kezeljük –65 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet 2 és 1/4 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. 6,41 g (0,0377 mól) trimetilborát-észternek 52 ml vízmentes éterrel készült oldatát –65 °C hőmérsékleten mintegy 15 perc alatt a fenti reakcióelegyhez adjuk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd híg sóssavval megsavanyítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentesítjük, betöményítve 4,62 g (80%-os hozam) 3-fluor-2-(dihidroxiborinil)-anizolt kapunk.

A fentiek szerint előállított anizol vegyület 4,55 g-ját (0,0268 mól) 33 ml meleg toluolhoz adjuk, majd ehhez lassanként 12,4 ml 30%-os hidrogénperoxid-oldatot adunk. Az elegyet gőzfürdőn tartjuk 45 percig, ezt követően lehűtjük, a szerves fázist elkülönítjük, vízzel, 10%-os ferroammóniumsulfát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A szerves oldatot ezt követően 10%-os nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk, a lúgos extraktumot koncentrált sóssavval megsavanyítjuk, amikor is egy olajos terméket kapunk. Az olajos anyagot metilénkloriddal extraháljuk, vízmentesítjük, majd betöményítjük. 2,04 g (69%-os hozam) 3-fluor-2-hidroxianizolt kapunk.

1,77 g (0,0125 mól) hidroxianizol-származékot 18 ml vízmentes acetonban feloldunk, majd ehhez 3,44 g porszerű káliumkarbonátot és 2,36 ml metilszulfátot adunk. Az elegyet keverjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percig forraljuk, ezt követően vízzel meghígítjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, 90 percig híg ammóniumhidroxid-oldattal keverjük, az elkülönített szerves fázist vízzel mossuk. A vízmentes szerves oldatot betöményítve 1,64 g (68%-os hozam) folyékony halmazállapotú 3-fluor-2-metoxianizolt kapunk.

O.p.: 93,5–102 °C (19–21 Hgmm).

25 ml 37%-os formaldehid-oldatot adunk 29 g fentiekben előállított metoxianizolnak (0,016 mól) 100 ml jégcettel készült oldatához, és 4 és fél óra

hosszat sósav gázt buborékoltatunk át rajta. A hőmérsékletet 20–25 °C értéken tartjuk, jeges vizes fürdő alkalmazásával. A reakcióelegyet ezt követően vízhez öntjük, éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk. A szárított extraktumot 35 °C hőmérsékleten betöményítjük, ily módon 31,63 g (97%-os hozam) 3,4-dimetoxi-2-fluorbenzil-kloridot kapunk.

O.p.: 44,5–47,5 °C.

30,7 g (0,15 mól) benzilkloridot 530 ml dimetil-szulfoxidban oldunk, ehhez 9,19 g (0,187 mól) nátriumcianidot adunk. 45 perc eltétele után a reakcióelegyet 1 liter jeges vízhez öntjük, majd éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk, vízmentesítjük, majd 50 °C hőmérsékleten betöményítjük. 26,9 g (92%-os hozam) 3,4-dimetoxi-2-fluorbenzil-nitrilt kapunk.

3,9 g (0,02 mól) benzilnitrilt 50 ml etanol és 50 ml 10 n vizes hidroxid-oldatban oldunk, majd 24 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet 200 ml forró vízhez öntjük és leszűrjük. A forró szűrletet koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Savanyítás hatására 2-fluorhomoveratrum-savat kapunk.

Az 1. példában leírtak szerint eljárva 2-fluorhomoveratrum-savat aminoacetaldehid-dimetilacetállal reagáltatunk. Ily módon N-(2,2-dimetoxi-etil)-3,4-dimetoxi-2-fluor-fenilacetamidot kapunk. E vegyületet gyűrűzárásnak vetjük alá. A művelethez sósavat és jégecet alkalmazunk. Ily módon 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-6-fluor-2-oxo-1H-3-benzazepint kapunk. A kapott dihidrobenzazepin vegyületet először hidrogénnel és palladium/szén eleggyel, majd diboránnal redukáljuk, 7,8-dimetoxi-6-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk. A kapott vegyületet formaldehid-hangyasav eleggyel kezelve a megfelelő 3-metil-származékhoz jutunk. E vegyületet 48%-os hidrogénbromiddal demetilezve egy katechol-származékot kapunk. E vegyületet 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzozokinonnal oxidálva dion vegyületet kapunk, amit metanolos tiofenol-oldattal kezelve 7,8-dihidroxi-9-fluor-3-metil-6-fenil-tio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

18. példa

Kapszula előállítás

Összetevők	mg/kapszula
7,8-dihidroxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin (mint savaddíciós só)	50 (szabad bázis)
Magnézium sztearát	2
Laktóz	200

A fenti adalékanyagokat elkeverjük és szítán áttörjük, majd keverés után a kapott elegyet kapszulákba töltjük.

19. példa

Tabletta előállítás:

Összetevők	mg/tabletta
7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin (savaddíciós só formájában)	10
Kálciumszulfát, dihidrát	150
Szacharóz	25
Keményítő	15
Talkum	5
Sztearinsav	3

A szacharózkálciumszulfátot és a hatóanyagot alaposan elkeverjük, majd forró 10%-os zselatin-oldattal granuláljuk. A nedves anyagot szítán áttörjük. A granulátumot 50 °C hőmérsékleten szárítjuk, majd szítán áttörjük, ezután keményítővel és sztearinsavval elkeverjük, majd tablettává préseljük.

A 18. és 19. példákban leírt kapszulákat és tablettákat az állatgyógyászatban vagy humán kezelésben antipszichotikumként vagy antiemetikumként adhatjuk. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekből a fentiekhez hasonló módon készíthetjük a gyógyászati készítményeket, amelyek dopamin receptor blokkoló hatást fejtenek ki.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és a vegyületek savaddíciós sóinak előállítására, ahol a képletben

R jelentése metil- vagy allilcsoport,

R₁ jelentése adott esetben m- vagy p-helyzetben trifluor-metilcsoporttal, klór- vagy fluoratommal, metilcsoporttal, nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, továbbá ciklohexil-, tienil-, furil-, vagy furil-metilcsoport,

mindkét

R₂ jelentése metoxi-, 2–4 szénatomos alkanoiloxi-csoport, hidroxycsoport és

R₃ jelentése hidrogén-, bróm- vagy klóratom,

azzal jellemezve, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti – valamely (IV) általános képletű dion vegyületet – ahol R₃ jelentése a fenti – vaiaamej R₁-SH általános képletű merkaptánnal – ahol R₁ jelentése a fenti – reagáltatunk kívánt esetben a 7,8-dihidroxi-származékokat diazometánnal vagy alkanoil-halogeniddel reagáltatjuk, amikor a megfelelő dimetoxi- vagy dialkanoil-oxi-származékot kapjuk, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (V) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R, R₂ a metoxycsoport kivételével – és R₃ jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (VI) általános képletű vegyületet – ahol a képletben R és R₃ jelentése a fenti – demetilezünk, kívánt esetben a 7,8-dihidroxi vegyületeket valamely alkanoil-halogeniddel reagáltatjuk, és ily módon dialkanoil-oxi-származékot kapunk, vagy

c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VII) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R_1 jelentése adott esetben m- vagy p-helyzetben trifluor-metilcsoporttal, klór- vagy fluoratommal, metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, továbbá ciklohexil-, tienil-, furil- vagy furil-metilcsoport – valamely (VIII) általános képletű aminovegyületet – ahol R_1 jelentése a fenti – diazotálunk, majd a kapott diazoniumsót rézkloriddal kezeljük, majd kívánt esetben a kapott metoxi-szubsztituent tartalmazó vegyületeket bórttribromiddal kezeljük, amikor a megfelelő hidroxil-származékhoz jutunk, majd kívánt esetben a kapott vegyületeket savaddíciós sóvá alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1979. VII. 07.)

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és e vegyületek savaddíciós sóinak előállítására – ahol a képletben

R jelentése metil- vagy allilcsoport,

R_1 jelentése adott esetben m- vagy p-helyzetben trifluor-metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, továbbá ciklohexil-, tienilcsoport. mindkét

R_2 jelentése metoxi-, 2–4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, hidroxycsoport és

R_3 jelentése hidrogén-, bróm- vagy klóratom, azzal jellemezve, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti – valamely (IV) általános képletű dion-vegyületet – ahol R_3 jelentése a fenti – valamely R_1 -SH általános képletű merkaptánnal – ahol R_1 jelentése a fenti – reagáltatunk, kívánt esetben a 7,8-dihidroxil-származékokat diazometánnal vagy alkanoil-halogeniddal reagáltatjuk, amikor a megfelelő dimetoxi- vagy dialkanoil-oxi-származékot kapjuk, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (V) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R , R_2 – a metoxicso-

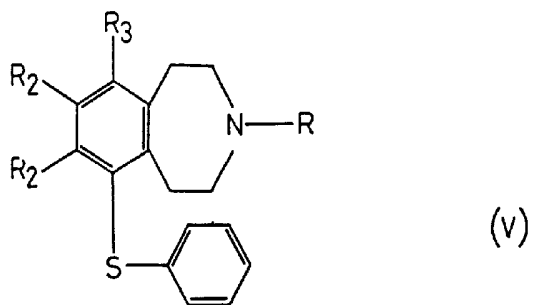
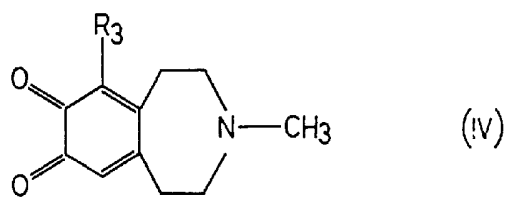
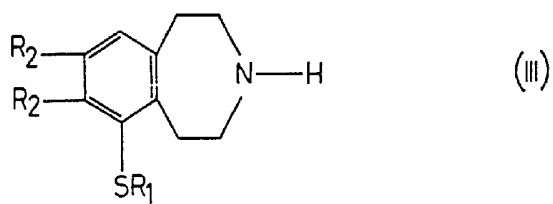
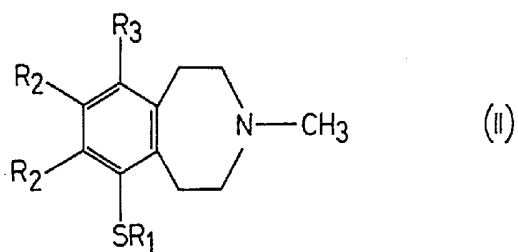
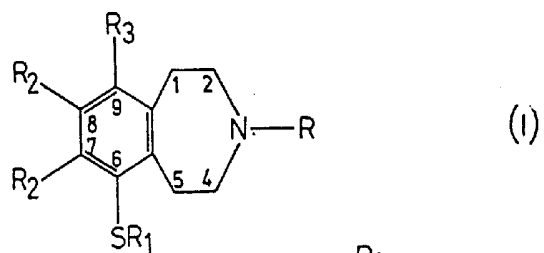
port kivételével – és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (VI) általános képletű vegyületet – ahol R és R_3 jelentése a fenti – demetilézünk, kívánt esetben a 7,8-dihidroxil-vegyületeket valamely alkanoil-halogeniddal reagáltatjuk és ily módon dialkanoil-oxi-származékot kapunk, vagy

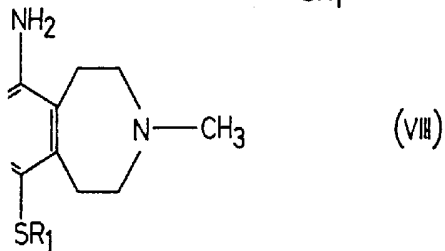
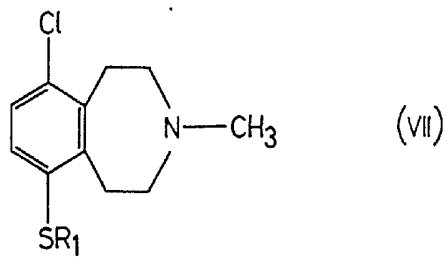
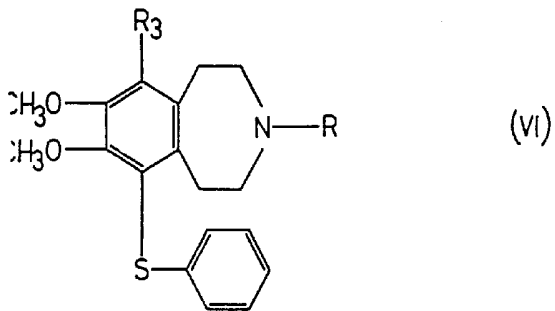
c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VII) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R_1 jelentése adott esetben m- vagy p-helyzetben trifluor-metilcsoporttal, metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, továbbá ciklohexil-, tienil-csoport – valamely (VIII) általános képletű aminovegyületet – ahol R_1 jelentése a fenti, diazotálunk, majd a kapott diazoniumsót rézkloriddal kezeljük, majd kívánt esetben a metoxi-szubsztituent tartalmazó vegyületet bórttribromiddal kezeljük, amikor a megfelelő hidroxil-származékhoz jutunk, majd kívánt esetben a kapott vegyületeket savaddíciós sóvá alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1978. VII. 07.)

3. Eljárás antipszichotikus és antiemetikus hatású készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyászati szempontból elfogadható, folyékony vagy szilárd vivőanyagokkal és/vagy más ismert gyógyászati segédanyaggal, vagy más az (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató vegyületekkel, orális, rektális vagy parenterális beadásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. VII. 07.)

4. Eljárás antipszichotikus és antiemetikus hatású készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a 2. igénypontban megadott, gyógyászati szempontból elfogadható, folyékony vagy szilárd vivőanyagokkal és/vagy más ismert gyógyászati segédanyaggal, vagy más az (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató vegyületekkel, orális, rektális vagy parenterális beadásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. VII. 07.)

2 lap képletekkel





A reakcióvázlat

