

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753182 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753182

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D267/10

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 12.11.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.11.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.11.1974 US 526758

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bowman, Robert M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya 7,7-difenyl-hexahydro-1,4-oxazepiner

Menetelmä uusien 7,7-difenyyl-heksahydro-1,4-oksatsepiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya 7,7-difenyl-hexahydro-1,4-oxazepiner

Keksintö koskee menetelmää uusien 7,7-difenyyl-heksahydro-1,4-oksatsepiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa kumpikin tähteistä alk ja alk' tarkoittavat alempialkyleeniä, jotka erottavat viereiset atomit kahdella hiiliatomilla, R on alempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkynyli, (alempi sykloalkyyli, alempi sykloalkenyli, Ph tai Hc)-C_mH_{2(m-q)}, (PhCO, syaani, karboksi tai karbonialempialkoksi)-C_nH_{2n}, (hydroksi, halogeeni, amino, monoalempialkyyliamino tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}, halogeeni-C_pH_{2p-2}, alempialkanoyyli, alempialkenoyyli, alempialkoksikarbonyyli, (alempi sykloalkyyli, alempi sykloalkenyli, Ph tai Hc)-C_mH_{2m}-CO tai (halogeeni tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}-CO, kumpikin tähteistä Ph ja Ph' on fenyylitähde, joka mahdollisesti on substituoitu enintään kolmella substituentilla, jollaisia ovat alempialkyyli, alempialkoksi,

alempialkyyli-*tio*, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, symboli Hc tarkoittaa furyyliä, tienyyliä tai pyridyyliä, jotka tähteet mahdollisesti on substituoitu kulloinkin enintään kolmella alempialkyyli-ryhmällä; m tarkoittaa kokonaislukua 0-4, n kokonaislukua 1-4; p kokonaislukua 2-4; q 0-2, jolloin (m-q) on positiivinen luku sekä mainittujen tertiääristen typpiyhdisteiden N-oksidien ja näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen, erityisesti terapeuttisesti käyttökelpoisten happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Alempialkyyli-ryhmä alk tai alk' on mieluummin etyleeni, mutta myös esim. 1,2-propyleeni tai 1,2-butyleeni.

Alempialkyyli-, alempialkenyyli- tai alempialkynyyliryhmä R on mieluummin metyyli, etyyli, n- tai i-propyyli tai-butyli; allyyli, metallyyli, 2- tai 3-butenyyli tai 3-metyyli-2-butenyyli, propargyyli, 2- tai 3-butynyyli. Alempi sykloalkyyli- tai alempi sykloalkenyyliryhmä sisältää 3-7 vast. 5-7 rengasjäsentä, ja on esim. syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli tai sykloheksyyli; 1-, 2- tai 3-syklopentenyyli tai -sykloheksenyyli.

Toinen tähteistä Ph ja Ph' on mieluummin fenyyli ja toinen fenyyli, (alempialkyyli)-fenyyli, mono-, di- tai tri-(alempialkoksi)-fenyyli, (alempialkyyli-*tio*, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli)-fenyyli, jossa alkyyli tarkoittaa samaa kuin edellä, ja on mieluummin metyyli. Alempialkoksi tai alempialkyyli-*tio* on mieluummin metoksi tai metyyli-*tio*, mutta myös etoksi, n- tai i-propoksi tai -butoksi vast. etyyli-*tio*. Halogeenisubstituentti on mieluummin fluori, kloori tai bromi. Karbalkoksiryhmä on mieluummin karbometoksi tai karboetoksi, ja mono- tai di-alempialkyyliamino on mieluummin mono- tai dimetyyliamino, mono- tai dietyyliamino, i-propyyliamino tai di-n-propyyliamino. Heterosyklinen tähde Hc on mieluummin substituomaton tai sisältää enintään kolme metyyli-ryhmää, jolloin nämä Hc-tähteet ovat sitoutuneet oksatsiinirenkseen mieluummin metyleeniryhmän välityksellä (m=1, q=0).

Ryhmittä $C_mH_{2(m-q)}$ tarkoittaa mieluummin joko suoraa sidosta (m = 0), tai metyleeniä tai etyleeniä, 1-propenyleeniä vast. 1-propynyleeniä (m = 3, q = 1 tai 2). Ryhmät C_nH_{2n} ja C_pH_{2p} tarkoittavat mieluummin $(CH_2)_n$ vast. $(CH_2)_p$. Halogeeni- C_pH_{2p-2} on mieluummin 3-halogeeni-allyyli. Mainituista kokonaisluvuista m on mieluummin 0-2 kun q on 0, tai 3 kun q on 1 tai 2. Indeksillä n on yleensä kokonaisluku 1-3 ja p mieluummin 2 tai 3.

Asyyliähteet R ovat mieluummin peräisin jostakin seuraavista hapoista: etikka-, propioni-, n- tai i-voihappo; krotonihappo; syklopropani-, syklopentaani-, sykloheksaani- tai adaman-taanikarbonihappo; bentsoehappo, furaanikarbonihappo, α - tai β -(fluori, kloori, dimetyyliamino, dietyyliamino, syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli)-etikkahappo tai -propionihappo.

N-oksidit ovat mieluummin kaavan I mukaisten yhdisteiden 4-N-oksideja, joissa R on alempialkyyli, (sykloalkyyli tai Ph)-C_mH_{2m} tai (PhCO tai karbalkoksi)-C_nH_{2n}. Haptoadditiosuolat ovat mieluummin terapeuttisesti käyttökelpoisia haptoadditiosuoloja, jotka ovat peräisin järempänä mainituista hapoista.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ensimmäisessä niillä on imipramiini-tyyppinen antidepressiivinen vaikutus. Tämä voidaan osoittaa eläinkokeissa, mieluummin imettäväsillä, esim. hiirillä, rotilla tai apinoilla. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa eläimille enteraalisesti, esim. oraalisesti tai parenteraalisesti, esim. subkutaanisesti, intraperitoneaalisesti tai suoneen, esim. vesipitoisten liuosten tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden muodossa. Tällöin käytetään noin 0,1-100 mg/kg:n päiväannoksia, mieluummin 1-75 mg/kg/päivä, erityisesti 10-50 mg/kg/päivä. Antidepressiivinen vaikutus määritetään esim. klassillisen tetrahenatsiinikokeen avulla hiiressä tai reserpiini-ptosis-kokeen avulla rotassa, tai mieluummin amfetamiini-vuorovaikutuskokeen avulla. Amfetamiinikoe suoritetaan P. Carlton'in mukaan, Psychopharmacologia 1961, vol. II, s. 364 käyttäen albino-koirasrottia. Tässä kokeessa saatetaan rotat 30 sekunnin väliajoin alttiiksi sähköshokille joka annetaan häkin pohjaritilän kautta. Eläimet voivat välttää tämän sähköimpulssin painamalla vipua. Rotat koulutetaan siihen että ne painavat vipua joka 30. sekunti ennen sähkövarauksen purkautumista. Annostettaessa intraperitoneaalisesti 0,25 mg/kg/päivä amfetamiinia on eläinten kyky käyttää vipua noin 4-5 tunnin koejakson aikana hieman suurempi kuin niillä eläimillä, joille on annettu vain placebo'ta (keitto-suolaa). Kun eläimille annetaan keksinnön mukaisia yhdisteitä (tai imipramiinia kontrollitarkoituksia varten) edellämämainituin annoksin, mieluummin intraperitoneaalisesti 20 mg/kg/päivä, ja noin 45 minuuttia myöhemmin amfetamiinia, on niiden valmius välttää sähköshokkeja suurin verrattuna eläimiin, joille on annettu

a) vain keittosuolaa, b) keittosuolaa ja amfetamiinia tai c) uusia yhdisteitä ja keittosuolaa. Mainitut menetelmätulokset osoittavat että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat korkea-aktiivisia ja nopeavaikutteisia antidepressiivisiä aineita. Tätä tarkoitusta varten ne ovat hyvin siedettävissä annostettuina suoneen. Niinpä on esim. 4-allyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini joka on karakteristinen keksinnön mukainen yhdiste, annostettaessa suoneen sen hydrokloridin liuosta fysiologisessa keittosuolaliuoksessa koiralle, infuusionopeuden ollessa 0,5 mg/kg/minuutti (x180), hyvin siedettävissä, erityisesti sydäntoimintaan nähden.

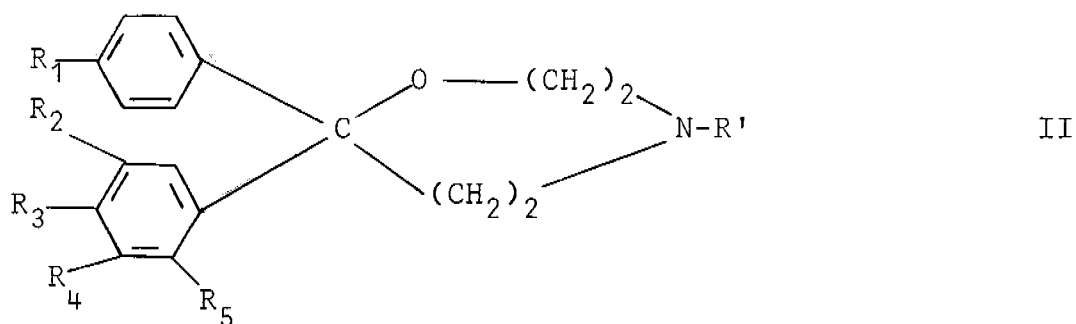
Uudet yhdisteet ovat näinollen arvokkaita antidepressiivisiä aineita, joita voidaan käyttää eksogeenisten ja endogeenisten depressioiden hoitoon. Menetelmätuotteita voidaan lisäksi käyttää välituotteina muiden arvokkaiden, erityisesti farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa kumpikin tähteistä alk ja alk' tarkoittaa etyleeniä, R on alempi-alkyyli, alempialkenyyli, alempialkynyyli, (3-7 rengasjäsentä sisältävä sykloalkyyli, 5-7 rengasjäsentä sisältävä sykloalkenyyli, Ph tai Hc)-(C_mH_{2(m-q)} tai C_mH_{2m}-CO), (PhCO, CN, karboksi tai karbalkoksi)-C_nH_{2n}, (hydroksi, halogeeni, amino, mono- tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}, halogeeni-C_pH_{2p-2} tai (halogeeni tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}-CO, jolloin näissä tähteissä tähteen R moninkertainen sidos on erotettu typpiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, kumpikin tähteistä Ph ja Ph' on fenyyli, (alempi-alkyyli)-fenyyli, mono-, di- tai tri-(alempialkoksi)-fenyyli, (alempialkyyliitio, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli)-fenyyli, symboli Hc on furyyli, tienyyli tai pyridyyli, jotka tähteet on mahdollisesti substituoitu enintään kolmella metyyli-ryhmällä, m on kokonaisluku 0-4, n kokonaisluku 1-4, p kokonaisluku 2-4, q 0-2, jolloin (m-q) on positiivinen luku, sekä sellaisten yhdisteiden N-oksidit, joissa R on alempialkyyli, (sykloalkyyli tai Ph)-C_mH_{2m} tai (PhCO tai karbalkoksi)-C_nH_{2n}, ja näiden yhdisteiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Edullisia ovat lisäksi sellaiset yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa kumpikin tähteistä alk ja alk' tarkoittaa ety-

leeniä, R on alempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkynyyli, (3-5 rengasjäsentä sisältävä sykloalkyyli, Ph, tienyyli tai furyyli)- $C_mH_{2(m-q)}$, (PhCO, CN, karboksi tai karbalkoksi)- $(CH_2)_n$, {hydroksi, halogeeni, amino tai dialkyyliamino)- $(CH_2)_p$ tai halogeeni- C_pH_{2p-2} , joissa tähteissä tähteen R moninkertainen sidos on erotettu tyypiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, kumpikin tähteistä Ph ja Ph' on fenyyli, (alempialkyyli)-fenyyli, mono-, di- tai tri-(alempialkoksi)-fenyyli, (alempialkyyli, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli)-fenyyli, kumpikin symboleista m ja n on kokonaisluku 1-3, p kokonaisluku 2-4, q 0-2, jolloin (m-q) on positiivinen luku, ja näiden yhdisteiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Erityisen maininnanarvoiset ovat yhdisteet, joiden yleinen kaava on



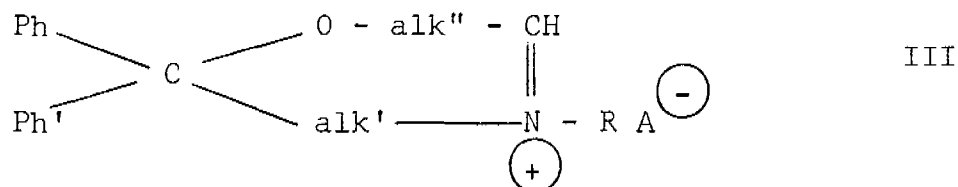
jossa R' on enintään 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, alkenyyli tai alkynyyli, jolloin viimeksimainituissa moninkertainen sidos on erotettu tyypiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, (syklopropyyli, R_1 -fenyyli tai furfuryyli)- $C_mH_{2(m-q)}-CH_2$, (R_1 -bentsyyli, syaani, karboksi tai karbetoksi)- $(CH_2)_n$, (hydroksi, fluori, kloori, amino tai dimetyyliamino)- $(CH_2)_p$ tai kloori- $C_2H_2-CH_2$, m on kokonaisluku 0-2, n kokonaisluku 1-3, p 2 tai 3, q kokonaisluku 0-2, ja (m-q) on positiivinen luku, symboli R_1 on vety, metyyli, metoksi, fluori, kloori tai trifluorimetyyli, kukin tähteistä R_2-R_5 on vety, tai yksi näistä tähteistä tarkoittaa metyyliä, fluoria, klooria tai trifluorimetyyliä, tai enintään kolme näistä tähteistä tarkoittaa metoksia ja muut vetyä, ja näiden yhdisteiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R' on allyyli, propargyyli, 2-butyinyyli, syklopropyylimeetyyli tai 3-klooriallyyli, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on vety,

metoksi tai kloori, ja kukin symboleista R_3 - R_5 vety, sekä niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä esim. siten, että

a) yhdiste, jonka yleinen kaava on

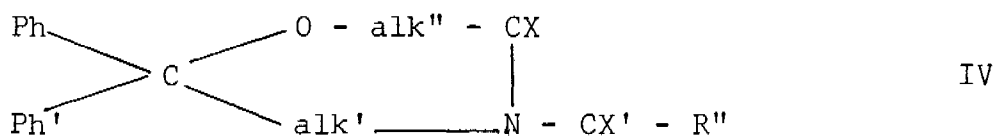


jossa alk'' tarkoittaa alempialkylideeniä ja A hapon anionia, pelkistetään ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Mainittu pelkistys suoritetaan mieluummin katalyyttisesti aktiivoidulla tai syntyvällä vedyllä, esim. vedyllä nikkeli-, palladium- tai platina-katalysaattoreiden läsnäollessa, tai elektrolyytisesti synnytettyllä vedyllä. Voidaan myös käyttää pelkistysaineita kuten yksinkertaisia tai kompleksisia kevytmetallihydridejä, esim. boraaneja tai alkalimetalliboorihydridejä tai -syaanihydridejä, kuten boraania tai mieluummin natriumsyaaniboorihydridiä.

Toinen menetelmä uusien yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että

b) yhdiste, jonka yleinen kaava on

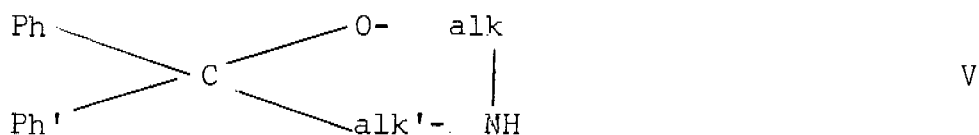


jossa alk'' tarkoittaa alempialkylideeniä, toinen symboleista X ja X' tarkoittaa kahta vetyatomia ja toinen happiatomia, ja R'' samaa kuin R ilman päätte $-\text{CH}_2-$ ryhmää, pelkistetään ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Yleisen kaavan IV mukaisissa lähtöaineissa pelkistetään oksoryhmä tavanomaisten menetelmien mukaan, esim. yksinkertaisilla tai kompleksisilla kevytmetallihydrideillä, kuten boraaneilla tai alkalimetallialuminiumhydrideillä tai -alkoksi- tai -alkoksi-alkoksi-hydrideillä, esim. diboraanilla, litiumaluminiumhydridillä, litium-tri-tertiääri-butoksi-aluminiumhydridillä tai natrium-bis-(2-metoksietoksi)-aluminiumhydridillä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että

c) yhdiste, jonka yleinen kaava on



tai sen alkalimetallisuola, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on



jossa Y tarkoittaa reaktiokkyistä esteröityä hydroksiryhmää ja R' tähdettä R vastaavaa olefiinia, jossa on päätekaksoissidos, tai sen etyleenioksidia, ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Reaktiokkyinen esteröity hydroksiryhmä Y on mieluummin halogeeniatomi, ensisijassa kloori tai bromi, tai alifaattinen tai aromaattinen sulfonyyliokksiryhmä, esim. alkaani- tai Ph-sulfonyyliokksiryhmä, kuten metaanisulfony-, bentseenisulfony-, tolueenisulfony-, klooribentseenisulfony- tai bromibentseenisulfonyhaposta peräisin oleva sulfonyyliokksiryhmä. Kondensatio yhdisteen Y-R kanssa suoritetaan huoneen lämpötilassa tai alle tämän, tai voimakkaimmissa olosuhteissa, esim. huoneen lämpötilan ja noin 100°C:n välisessä lämpötilassa ja/tai sellaisen emäksen läsnäollessa, joka neutraloi muodostuneen hapon, esim. käyttämällä mukana alkalimetallihydridejä, -hydroksideja, -karbonaatteja tai -vetykarbonaatteja, tai tert.amiineja, kuten tri-alempialkyyliamiineja, pyridiiniä tai alempialkyyloituja pyridiinejä. Olefiinin R' liittämisen tapahtuu mieluummin huoneen lämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa, käyttämällä mukana pieniä määriä hydrokinonia, joka estää voimakkaasti reaktiokkyisten olefiinien, esim. akryylinitriilin polymeroinnin. Mainitun pääteetyleenioksidin R' liittämisen tapahtuu myös huoneen lämpötilassa tai noin 50°C:ssa.

Saaduissa yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä voidaan tähde R korvata toisella tähteellä. Niinpä voidaan esim. bentsyyli- tähde R korvata asyyli- tähteellä R saattamalla reagoimaan vahvan asyylihalogenidin, esim. kloorimuuraishaishappoetyyliesterin tai bromisyaanin kanssa. Tyydyttämätön substituentti R voidaan hydrata tavanomaiseen tapaan, mieluummin käyttämällä katalyyttisesti aktivoitua tai syntyvää vetyä, kuten edellä mainittiin. Saadut

syaani- C_nH_{2n} -yhdisteet voidaan vastaavasti pelkistää $H_2N-C_{n+1}H_{2n+2}$ - yhdisteiksi ja saadut primääriset amiinit voidaan mono- tai di-alkyloida alempialkanolien mainituilla reaktiokykyisillä estereillä tai pelkistäväällä alkyloinnilla. Saadut tertiääriset amiinit, jotka ovat riittävän stabiileja hapetusaineisiin nähden, voidaan muuttaa N-oksideikseen esim. käsittelemällä sopivilla hapetusaineilla, kuten vetyperoksidilla, alifaattisilla tai aromaattisilla perkarbonihapoilla, esim. peretikkahapolla tai perbentsoehapolla.

Aina riippuen menetelmäolosuhteista saadaan lopputuote vapaassa muodossa tai myös keksinnön puitteisiin kuuluvina happoadditiosuoloina. Saadut suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. alkaleilla tai ioninvaihtajilla, muuttaa vapaaksi yhdisteeksi. Toisaalta voivat saadut vapaat emäkset muodostaa suoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Happoadditiosuolojen muodostamiseksi käytetään erityisesti sellaisia happoja, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja. Tällaisia happoja ovat esim. epäorgaaniset hapot, kuten vahvat mineraalihapot, esim. halogeenivetyhapot, kuten kloorivety- tai bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo tai perkloorihappo; orgaaniset hapot, esim. alifaattiset tai aromaattiset karbonihapot tai sulfonihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, maleiini-, hydroksimaleiini- tai palorypälehappo; fenyylietikka-, bentsoe-, p-amino-bentsoe-, antraniili-, p-hydroksi-bentsoe-, salisyyl- tai p-amino-salisyylihappo, pamoehappo, nikotiinihappo, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfonihappo; halogeenibentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftaleenisulfonihapot, sulfaniilihappo tai sykloheksyylisulfamiinihappo tai askorbiinihappo.

Uusien yhdisteiden näitä ja muita suoloja, kuten esim. pikraatteja, voidaan myös käyttää saatujen vapaiden yhdisteiden puhdistamiseksi, muuttamalla vapaa yhdiste suolaksi, erottamalla tämä ja vapauttamalla jälleen vapaa yhdiste suoloista.

Koska uusi yhdiste vapaassa muodossa ja happoadditiosuolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä olevassa ja jällempänä seuraavassa vapaalla yhdisteellä samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä tarkoitettavan myös vastaavia

happoadditiosuoloja.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa lähtemällä vastaavista asyklisistä amino-aldehydeistä. Viimemainitut yhdisteet voidaan muodostaa happamassa väliaineessa niiden avoketjuisista tai syklisistä asetaaleista, esim. dietyyli- tai etyleeni-asetaaleista, jotka puolestaan valmistetaan saattamalla vastaavat β -hydroksi- β , β -difenyyli-propioninitriilit reagoimaan halogeeni-asetaldehydi-asetaalien kanssa, pelkistämällä saatu nitriilieetteri edellämäinituilla kompleksisilla aluminiumhydrideillä ja käsittelemällä saatua asyklistä amino-aldehydiä HA:lla, esim. jollakin edellämäinitulla epäorgaanisella hapolla.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa joko kondensoimalla kaavan $(\text{Ph}, \text{Ph}')=\text{C}(\text{OH})-\text{alk}'-\text{NH}-\text{R}$ mukaisia sekundäärisiä amiineja kloorietikkahapon reaktiokykyisten johdannaisten, esim. klooriasetyylikloridin kanssa, tai saattamalla kaavan V mukaiset yhdisteet reagoimaan $\text{R}''-\text{CO}$ -halogenidien kanssa. Mainitut kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa R tarkoittaa vetyä, vastaavasti valmistaa joko suolana tai vapaana Schiff'in emäksenä.

Lähtöaineet ja lopputuotteet, jotka ovat isomeeriseoksia, voidaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. fraktioivasti tislamalla, kiteyttämällä ja/tai kromatografoimalla, erottaa yksittäisiksi isomeereiksi. Raseemiset tuotteet voidaan erottaa optisiksi antipodeiksi, esim. erottamalla niiden diastereoisomeeriset suolat, esim. kiteyttämällä fraktioivasti d- tai l-tartraatteja.

Edellä mainitut reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, käyttämällä mukana laimennusaineita, tai ilman niitä, mieluummin sellaisia, jotka ovat inerttejä reagensseihin nähden ja liuottavat näitä, katalysaattoreita, kondensaatio- tai neutralointiaineita, ja/tai inerttiatmosfäärissä, samalla jäädyttäen, huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, normaalissa tai korotetussa paineessa.

Keksintö koskee myös menetelmän sellaisia muunnoksia, joissa menetelmän mielivaltaisessa vaiheessa saatua välituotetta käytetään lähtöaineena ja suoritetaan jäljellä olevat menetelmävaiheet tällä, tai menetelmä keskeytetään missä vaiheessa tahansa tai lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa, tai lähtöainetta käytetään suolan tai optisesti puhtaan antipodin muodossa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, joista saadaan alussa erityisen arvokkaana pidettyjä yhdisteitä, erityisesti kaavan II mukaisia yhdisteitä.

Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviainetta yhdessä tai sekoitettuna kantaja-aineiden kanssa, jotka sopivat enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen. Käytetään mieluummin tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät tehoainetta yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, ruukosokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, ja liukastusaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai näiden suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät myös sideainetta, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystahnaa, liivatetta, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliisellyloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia ja haluttaessa hajottamisainetta, esim. tärkkelystä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia, sideaineen entsyymiä ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioainetta, väriainetta, makuainetta ja makeuttamisainetta. Ruiskutettavat valmisteet ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita ja suppositoriot ensisijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita. Farmakologiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgoimisaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisilla sekoitus-, granulointi- tai rakeistamismenetelmillä, ja sisältävät noin 0,1-100%, erityisesti noin 1-50% aktiiviainetta.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina. Mikäli toisin ei ole mainittu, suoritetaan liuottimen haihduttaminen alennetussa paineessa.

Esimerkki 1:

17,8 g 4-bentsyyli-3-okso-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsapiinia lisätään annoksittain hämmennettyyn ja jäähauteessa jäähdytettyyn suspensioon, jossa on 2,28 g litiumaluminiumhydridiä 300 ml:ssa dietyylieetteriä. Reaktioseoksen annetaan lämmetä

huoneen lämpötilaan ja keitetään sitten 3 1/2 tuntia palautus-jäähdyttäen. Jäällä jäähdyttämisen jälkeen lisätään 2,3 ml vettä, 2,3 ml 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 6,9 ml vettä. Suspensio suodatetaan, sakka pestään kolme kertaa 50 ml:lla kuumaa metyleenikloridia, suodokset yhdistetään, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan asetoniin, liuos tehdään happameksi kloorivetyhapolla ja laimennetaan dietyylieetterillä. Saadaan 4-bentsyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-hydrokloridia, joka sulaa 243-244^o:ssa. Regeneroitu vapaa emäs sulaa 129-131^o:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös seuraavat kaavan II mukaiset vapaat emäkset lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. R' = bentsyyli.

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	sul.p.
1	H	H	H	H	OCH ₃	129-131
2	H	OCH ₃	H	H	H	78-80
3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	142-144
4	H	Cl	H	H	H	127-128
5	F	H	F	H	H	121-123

Nämä yhdisteet ovat 4-bentsyyli-7-fenyyli-(o- tai m-metoksi-fenyyli, 3,4,5-trimetoksifenyyli tai m-kloorifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiini ja 4-bentsyyli-7,7-di-(p-fluorifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiini.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Liuos, jossa on 8,2 g asetonitriiliä 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 14,08 g butyyllitiumia 125 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 125 ml:ssa n-heksaania, samalla hämmentäen typpi-atmosfäärissä -70^o:ssa ja hämmentämistä jatketaan 1 tunnin ajan. Sen jälkeen siihen lisätään tipoittain liuos, jossa on 36,4 g bentsofenonia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta hämmentetään 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 300 g:aan jäätä ja 100 ml:aan 3n kloorivetyhappoa, orgaaninen kerros erotetaan ja vesifaasi uutetaan kolme kertaa 50 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan

β -hydroksi- β,β -difenyyli-propionitriiliä, sul.p. $136-138^{\circ}$.

Vastaavalla tavalla valmistetaan edellä no.:lla 4-5 mainittuja yhdisteitä vastaavat nitriilit lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. Niiden sulamispisteet ovat $118-120^{\circ}$, $75-80^{\circ}$, $131-133^{\circ}$, $86-90^{\circ}$ vast. $82-87^{\circ}$.

Suspensioon, jossa on 12,9 g litiumaluminiumhydridiä 800 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään annoksittain samalla hämmentäen ja jäähdyttäen jäähauteessa 35,5 g β -hydroksi- β,β -difenyyli-propionitriiliä. Seosta hämmennetään 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja 2 tuntia keittolämpötilassa, jäähdytetään uudestaan ja siihen lisätään 12,9 ml vettä, 12,9 ml 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 38,7 ml vettä, tässä järjestyksessä. Seos suodatetaan ja jäännös pestään kolme kertaa 150 ml:lla metyleenikloridia. Suodos kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan 3-hydroksi-3,3-difenyyli-propyyliamiinia, sul.p. $134-136^{\circ}$.

Vastaavalla tavalla valmistetaan yhdisteitä no. 1-5 vastaavat amiinit lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. Ne sulavat $119-122^{\circ}$:ssa, ei huoneen lämpötilan yläpuolella, $68-72^{\circ}$, $72-76^{\circ}$ vast. $102-107^{\circ}$.

Liuokseen, jossa on 58 g 3-hydroksi-3,3-difenyyli-propyyliamiinia 700 ml:ssa metyleenikloridia ja 30,5 g pyridiiniä, lisätään tipoittain 2 tunnin sisällä 37,5 g bentsoylikloridia 300 ml:ssa metyleenikloridia, samalla hämmentäen ja jäähdyttäen jäähauteessa. Seosta hämmennetään edelleen 1 tunti $0-5^{\circ}$:ssa, pestään kulloinkin kaksi kertaa 200 ml:lla 1n kloorivetyhappoa, 150 ml:lla 5%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 25 ml:lla vettä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös trituroidaan dietyylieetterillä. Saadaan N-bentsoyyli-3-hydroksi-3,3-difenyylipropyyliamiinia, sul.p. $140-141^{\circ}$.

Vastaavalla tavalla valmistetaan yhdisteitä no. 1, 2 ja 4 vastaavat amidit lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. Sulamispisteet ovat $102-104^{\circ}$, $132-135^{\circ}$, $94-96^{\circ}$ vast. $144-145^{\circ}$.

Suspensioon, jossa on 16,3 g litiumaluminiumhydridiä 1600 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään annoksittain samalla hämmentäen ja jäähdyttäen jäähauteessa 72,3 g N-bentsoyyli-3-hydroksi-3,3-

difenyyli-propyyliamiinia. Seosta hämmennetään 2 tuntia samalla lämmittäen huoneen lämpötilassa keittämällä 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Seos jäähdytetään uudestaan, siihen lisätään 16,3 g vettä, 16,3 ml 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 49 ml vettä, tässä järjestyksessä, suodatetaan ja jäännös pestään kolme kertaa 300 ml:lla lämmintä kloroformia. Yhdistetyt suodokset kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan N-bentsyyli-3-hydroksi-3,3-difenyyli-propyyliamiinia, sul.p. 145-146°.

Vastaavalla tavalla valmistetaan yhdisteitä no. 1, 2, 4 ja 5 vastaavat amiinit lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. Ne sulavat 97-100°, 60-63°, 102-104°, vast. 97-100°.

Yhdisteet voidaan valmistaa myös seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 133,4 g 3-hydroksi-3,3-difenyyli-propyyliamiinia, 36 g vedetöntä magnesiumsulfaattia ja 250 ml metyleenikloridia, lisätään samalla hämmennetään 15,6 g bentsaldehydiä 50 ml:ssa metyleenikloridia. Suspensiota hämmennetään 15 tuntia huoneen lämpötilassa, kuumennetaan kiehuvaan ja suodatetaan. Jäännös pestään kolme kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia, yhdistetyt suodokset haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan vastaavaa syklistä Schiff'in emästä, nimittäin 2,6,6-trifenyyli-tetrahydro-1,3-oksatsiinia joka sulaa 163-165°:ssa.

Seos, jossa on 21,4 g 2,6,6-trifenyyli-tetrahydro-1,3-oksatsiinia, 800 ml vedetöntä etanolia joka sisältää 2,42 g kloorivetyä ja 3 g 10%:sta palladiumhiilikatalysaattoria, hydrataan huoneen lämpötilassa ja atmosfääripaineessa kunnes teoreettinen määrä vetyä on imeytynyt. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan N-bentsyyli-3-hydroksi-3,3-difenyylipropyyliamiinia, sul.p. 146-148°.

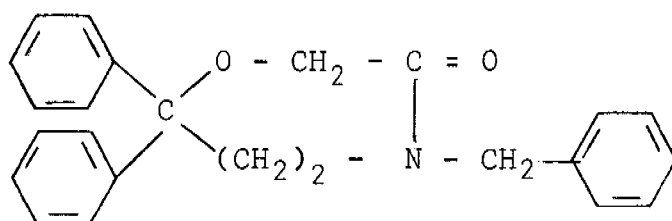
Vastaavalla tavalla valmistetaan N-bentsyyli-3-hydroksi-3-fenyyli-3-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-propyyliamiinia, sul.p. 108-111°.

Liuokseen, jossa on 15,6 g N-bentsyyli-3-hydroksi-3,3-difenyylipropyyliamiinia 7 g:ssa di-isopropyylietyyliamiinia ja 150 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoitain samalla hämmennetään ja jäähdyttään jäähauteessa 5,88 g klooriasetyylikloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia. Liuosta hämmennetään sitten 15 minuuttia 0-5°:ssa ja pestään peräkkäin 1n kloorivetyhapolla, 10%:sella

natriumvetykarbonaatilla ja lopuksi kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan N-bentsyyli-N-klooriasetyyli-3-hydroksi-3,3-difenyylimiiniä jonka IR-spektrissä on voimakas juova kohdassa 1640 cm^{-1} .

Vastaavalla tavalla valmistetaan yhdisteitä no. 1-5 vastaavat lähtöaineet lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. Niiden pääjuovat ovat 1644 , 1645 , 1650 , 1650 vast. 1642 cm^{-1} .

Liuos, jossa on $19,3\text{ g}$ N-bentsyyli-N-klooriasetyyli-3-hydroksi-3,3-difenyylimiiniä 150 ml :ssa dimetyyliformamidia, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on $1,2\text{ g}$ natriumhydridiä 50 ml :ssa dimetyyliformamidia samalla hämmentäen ja jäädytetään jäähauteessa. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, hämmennetään 15 tuntia ja haihdutetaan. Jäännös ravistellaan 150 ml :n kanssa metyleenikloridia ja 50 ml :n kanssa 1 n kloorivetyhappoa erotussuppilossa, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös trituroidaan dietyylieetterillä ja kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan 4-bentsyyli-3-okso-7,7-difenyylimiini-heksahydro-1,4-oksatsepiiniä, jonka kaava on



joka sulaa $185-186^{\circ}$:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös seuraavia kaavan IV mukaisia yhdisteitä lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita.

Näissä on $X = O$, CX'-R"-bentsyyli, $\text{alk}'' = \text{CH}_2$, $\text{alk}' = (\text{CH}_2)_2$.

No.	Ph	Ph'	sul.p.
1	C_6H_5	$2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	93-95
2	"	$3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	127-129
3	"	$3,4,5\text{-(CH}_2\text{O)}_3\text{-C}_6\text{H}_2$	154-156
4	"	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	177-178
5	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4$	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4$	147-149

Nämä yhdisteet ovat 4-bentsyyli-3-okso-7-fenyyli-(o- tai m-metoksifenyyli, 3,4,5-trimetoksifenyyli tai m-kloorifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiini ja 4-bentsyyli-3-okso-7,7-di-(p-fluorifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiini.

Esimerkki 2:

Seokseen, jossa on 5,06 g 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään ensin 2,6 g allyylibromidia ja sen jälkeen 40 ml 10%:sta natriumvetykarbonaattivesiliuosta ja hämmennetään 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan asetoniin, liuos tehdään happamaksi kloorivedyllä asetonissa ja laimennetaan dietyylieetterillä. Saadaan 4-allyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinihydrokloridia, joka sulaa 246-247^o:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös seuraavia kaavan II mukaisia yhdisteitä lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavia lähtöaineita. R₁ = H.

No.	R ¹	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	suola	sul.p.
1	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	HCl	208-209
2	allyyli	"	"	"	H	"	232-233
3	"	"	H	H	H	"	199-201
4	"	Cl	H	H	H	"	243-245
5	"	F	H	F	H	"	255-256
5a	"	H	H	H	OCH ₃	"	240-242
6	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂	H	H	H	H	"	239-240
7	propargyyli	H	H	H	H	"	229-231
8	"	OCH ₃	H	H	H	"	187-189
9	"	Cl	H	H	H	"	218-220
10	CH ₃ -C≡C-CH ₂	H	H	H	H	"	217-219
11	 -CH ₂	H	H	H	H	"	268-270
12	2-fenetyyli	H	H	H	H	syklamaatti	159-161
13	C ₆ H ₅ -C≡C-CH ₂	H	H	H	H	HCl	105-110
14	furfuryyli	H	H	H	H	"	240-242

(d. = hajooa)

No.	R ¹	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	suola	sul.p.
15	furfuryyli	OCH ₃	H	H	H	HCl	167-170 d
16	C ₂ H ₅ -CO-CH ₂	H	H	H	H	"	193-195
17	Cl-CH=CH-CH ₂	H	H	H	H	"	261-263
18	"	OCH ₃	H	H	H	"	174-177 d
19	"	Cl	H	H	H	"	223-225 d

(d = hajoa).

Nämä yhdisteet ovat 4-metyyli- tai -allyyli-7-fenyyli-7-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiinien, 4-allyyli-7-fenyyli-7-(3-metoksi-, 3-kloori-, (3,5-difluori- tai 2-metoksifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiinien, 4-(3-metyyli-but-2-enyyli)-tai-propargyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinien, 4-propargyyli-7-fenyyli-(3-metoksi- tai 3-kloorifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiinien, 4-(but-2-ynyyli tai syklopropyylimetyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinien hydrokloridit, 4-(2-fenyylietyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinin sykламаatti, ja 4-(3-fenyyli-prop-2-ynyyli- tai furfuryyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinien, 4-furfuryyli-7-fenyyli-7-(3-metoksifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiinin, 4-(2-oksobutyli tai 3-klooriallyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinien ja 4-(3-klooriallyyli)-7-fenyyli-7-(3-metoksi- tai 3-kloorifenyyli)-heksahydro-1,4-oksatsepiinien hydrokloridit.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Liuokseen, jossa on 11,15 g 3-hydroksi-3,3-difenyyli-propionitriiliä, 13,4 g jodiasetaldehydi-dietyliasetaalia ja 0,9 g tetra-n-butyli-ammoniumvetysulfaattia 40 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 10 ml 50%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja seosta hämmennetään voimakkaasti 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(2-syaani-1,1-difenyyli-etoksi)-asetaldehydi-dietyliasetaalia öljynä, joka on riittävän puhdas seuraavaa vaihetta varten.

Liuos, jossa on 6,8 g viimeainittua yhdistettä 100 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään tiipoittain hämmennettyyn suspensioon, jossa on 1,15 g litiumaluminiumhydridiä 20 ml:ssa dietylieetteriä, samalla jäällä jäähdyttäen. Lisäyksen päätyttyä seosta keite-

tään palautusjäähdyttäen ja hämmentäen 6 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja ylimääräinen hydridi hajotetaan lisäämällä peräkkäin 1,15 ml vettä, 1,15 ml 15%:sta natriumhydroksidi-vesiliuosta ja 3,45 ml vettä. Seos suodatetaan, suodos kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan öljymäistä 2-(3-amino-1,1-difenyyli-*propylyli*-oksi)-asetaldehydi-dietyyliasetaalialia.

5,15 g viimemainittua yhdistettä liuotetaan 60 ml:aan 95%:sta etanolia ja siihen lisätään 10 ml 6n kloorivetyhappoa. Liuosta hämmennetään 3 tuntia 40-45^o:ssa, jäähdytetään ja siihen lisätään 0,5 g 10%:sta palladiumhiiltä. Seos hydrataan 2,7 atmosfäärissä ja 40^o:ssa kunnes vedyn imeytyminen on lakannut, suodatetaan, suodos neutraloidaan natriumhydroksidivesiliuoksella ja haihdutetaan.

Jäännös ravistellaan erotussuppilossa vedellä ja metyleenikloridilla, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään asetonialia, liuos neutraloidaan sykloheksyyli-sulfamiinihapolla asetonissa ja sakka erotetaan. Saadaan 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-syklo-maattia, joka sulaa 161-163^o:ssa.

Esimerkki 3:

Liuokseen, jossa on 30,25 g 4-bentsyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia 300 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään liuos, jossa on 10,4 g kloorimuura-haishappo-etyyli-esteriä 100 ml:ssa metyleenikloridia samalla hämmentäen tipoittain. Seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan 30 minuutin kuluttua ja hämmennetään 15 tuntia. Sen jälkeen se pestään peräkkäin kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla 1n kloorivetyhappoa, 50 ml:lla 1n natriumhydroksidivesiliuosta ja 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridivesiliuosta, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan heksaanista. Saadaan 4-karbetoksi-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, sul.p. 122-123^o.

Esimerkki 4:

Seosta, jossa on 3,20 g 7,7-di-fenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, 2,54 g 4-kloori-4'-fluori-butyrofenonia, 3,35 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,21 g natriumjodidia, keitetään palautusjäähdyttäen samalla hämmentäen 22 tuntia. Suspensio jäähdytetään, suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös liuotetaan

asetoniin. Liuos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös liuotetaan asetoniin. Liuos hapotetaan eetterisellä kloorivetyhapolla. Saadaan 4-(3-(4-fluoribentsoyyli)-propyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-hydrokloridia, sul.p. 137-140°.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös 4-(4-klooribentsoyyli-metyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-hydrokloridia, sul.p. 102-104°.

Esimerkki 5:

Seosta, jossa on 6,5 g 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, 1,2 g etyleenioksidia, 0,5 ml vettä ja 20 ml metanolia, hämmennetään 40-45°:ssa 4 tuntia ja 50°:ssa 2 1/2 tuntia. Seos jäähdytetään, saatu sakka suodatetaan ja kiteytetään uudestaan bentseeniheksaanista. Saadaan 4-(2-hydroksi-etyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, joka sulaa 122-123°:ssa. Sen hydrokloridi sulaa 190-192°:ssa.

Esimerkki 6:

Liuosta, jossa on 22,2 g 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia ja 0,2 g hydrokinonia 50 ml:ssa akryylinitriiliä, keitetään 18 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan kloroformiin, seos suodatetaan lyhyen piihappogeelipylvään läpi, eluoidaan kloroformilla ja eluaatti haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan 4-(2-syaanietyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, joka sulaa 106-107°:ssa.

Esimerkki 7:

3,06 g 4-(2-syaanietyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia lisätään annoksittain suspensioon, joka on valmistettu lisäämällä liuos, jossa on 1,33 g vedetöntä aluminiumkloridia 30 ml:ssa dietyylieetteriä liuokseen, jossa on 0,38 g litiumaluminiumhydridiä 30 ml:ssa dietyylieetteriä, samalla hämmentäen ja jäähdyttäen jäähauteessa. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, hämmennetään 5 1/2 tuntia ja jäähdytetään uudestaan 0-5°:seen. Seokseen lisätään sitten 5 ml vettä ja 15 ml 3n vesipitoista rikkihappoa ja orgaaninen kerros uutetaan 3n vesipitoisella rikkihapolla. Vesipitoiset kerrokset yhdistetään ja tehdään emäksiseksi väkevällä natriumhydroksidivesiliuoksella. Seos uutetaan neljä kertaa kulloinkin 15 ml:lla dietyylieetteriä. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etanoliin ja liuos tehdään happamaksi eetterisellä kloorivedyllä. Saadaan 4-(3-amino-

propyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinidihydrokloridia, joka sulaa 190-192^o:ssa, hajoten.

Esimerkki 8:

Liuokseen, jossa on 6,2 g 4-(3-aminopropyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia 60 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään samalla hämmentäen 8,4 ml 37%:sta vesipitoista formaldehydiliuosta, jolloin seoksen lämpötila pidetään huoneen lämpötilassa. Reaktio-seokseen lisätään sitten annoksittain 2 g natriumsyaaniboorihydriidiä ja 15 minuutin kuluttua liuoksen pH pidetään arvossa noin 7 lisäämällä jääetikkaa. Liuosta hämmennetään tässä pH-arvossa 45 minuuttia ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 80 ml:aan 2n vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta, seos uutetaan kolme kertaa kulloinkin 50 ml:lla dietyylieetteriä, uute pestään 0,5n vesipitoisella kaliumhydroksidiliuoksella ja uutetaan uudestaan kolme kertaa kulloinkin 40 ml:lla 1n kloorivetyhappoa. Hapan uute tehdään emäksiseksi kiinteällä kaliumhydroksidilla, uutetaan kolme kertaa kulloinkin 50 ml:lla dietyylieetteriä, uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etanoliin ja liuos tehdään happamaksi eetterisellä kloorivetyhapolla. Saadaan 4-(3-dimetyyliaminopropyyli)-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-dihydrokloridia, joka sulaa 269-271^o:ssa hajoten.

Esimerkki 9:

7 g 4-karbetoksi-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia (esimerkki 3) lisätään annoksittain suspensioon, jossa on 0,90 g litiumaluminiumhydriidiä 80 ml:ssa dietyylieetteriä samalla hämmentäen ja jäällä jäähdyttäen. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, keitetään 6 tuntia palautusjäähdyttäen ja jäähdytetään uudestaan 0-5^o:seen. Seokseen lisätään sitten 0,9 ml vettä, 0,9 ml 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 2,7 ml vettä tässä järjestyksessä, suodatetaan, suodos kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan asetoniin ja liuos tehdään happamaksi sykloheksyylisulfamiinihapolla asetonissa. Saadaan 4-metyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-syklamaattia, joka sulaa 199-201^o:ssa.

Esimerkki 10:

Liuokseen, jossa on 2,5 g 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia 5 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään samalla hämmentäen ensin 1,5 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja sitten tipoittain liuos, jossa on 0,85 g klooriasetonitriiliä 2 ml:ssa dimetyyli-formamidia ja suspensiota hämmennetään 5 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos kaadetaan jään ja veden seokseen, vesifaasi uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 20 ml:lla dietyylieetteriä, uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan 4-syaanimetyyli-7,7-difenyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, sul.p. 119-121°. Sen hydrokloridi sulaa 178-180°:ssa (hajoten).

Esimerkki 11:

Seosta, jossa on 11,2 g 7-(4-hydroksifenyli)-7-fenyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-hydrokloridia, 110 ml kuivaa asetonitriiliä, 14 g trietyyliamiinia ja 5,05 g allyylibromidia, hämmennetään 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan ja jäännös ravistellaan erotussuppilossa bentseenin ja 2n natriumhydroksidivesiliuoksen kanssa. Vesifaasi erotetaan ja yhdistetään bentseeniliuokseen toiseen emäksiseen uutteeseen. Yhdistetyt vesiliuokset säädetään etikkahapolla pH-arvoon 9, jolloin etikkahapon pH-arvo on 4-6,3. Saatu raaka-aines kerätään, kuivataan ja muutetaan hydrokloridiksi asetonissa (sul.p. 150-153°). Vapaa emäs vapautetaan jälleen suolasta ja kiteytetään uudestaan etanolista. Saadaan 4-allyyli-7-(4-hydroksifenyli)-7-fenyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinia, sul.p. 205-207°.

Lähtöaine valmistetaan esimerkissä 1 selitetyn menetelmän mukaan. Saadaan seuraavia välituotteita.

a) β -hydroksi- β -(4-bentsyylioksifenyli)- β -fenyyli-propionitriili, sul.p. 102-104°.

b) 3-hydroksi-3-(4-bentsyylioksifenyli)-3-fenyyli-propyyliamiini, sul.p. 122-124°.

c) N-bentsyyli-3-hydroksi-3-(4-bentsyylioksifenyli)-3-fenyyli-propyyliamiini, jonka IR-spektrissä on juova kohdassa 1638^{-1} .

d) N-bentsyyli-3-hydroksi-3-(4-bentsyylioksifenyli)-3-fenyyli-propyyliamiini, sul.p. 98-100°.

e) N-bentsyyli-N-klooriasetyyli-3-hydroksi-3-(4-bentsyylioksifenyli)-3-fenyyli-propyyliamiini, jonka IR-spektrissä on juova kohdassa 1638^{-1} .

f) 4-bentsyyli-3-okso-7-(4-bentsyylioksifenyli)-7-fenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini, sul.p. 111-113° ja

g) 4-bentsyyli-7-(4-bentsyylioksifenyli)-7-fenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini, sul.p. 93-96°.

h) Liuos, jossa on 7 g viimemainittua yhdistettä 140 ml:ssa 95%:sta etanolia, hydrataan käyttämällä mukana 0,7 g 10%:sta palladium-hiilikatalyysaattoria huoneen lämpötilassa ja atmosfäärin

paineessa kun vedyn imeytyminen on lakannut. Katalysaattori suodatetaan pois, liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään asetonia ja liuos hapotetaan kloorivetyhapon liuoksella. Saadaan 7-(4-hydroksifenyyli)-7-fenyyliheksahydro-1,4-oksatsepiini-hydrokloridia, sul.p. 211-213^o.

Esimerkki 12:

Liuosta, jossa on 6 g 2-(3-syklopropyylimetyyliamino-1,1-difenyyli-propoksi)-asetaldehydi-dietyyli-asetaaliala 60 ml:ssa 95%:sta etanolia ja 10 ml:ssa 6n kloorivetyhappoa, hämmennetään 3 tuntia 20-45^o:ssa, jäähdytetään ja siihen lisätään 0,5 g 10%:sta palladium-hiilikatalysaattoria. Seos hydrataan 40^o:ssa ja 2,7 atmosfäärissä kunnes vedyn imeytyminen on lakannut. Seos suodatetaan, suodos neutraloidaan natriumhydroksidin vesiliuoksella ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan veteen ja metyleenikloridiin, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään asetonia, liuos hapotetaan kloorivedyllä ja laimennetaan dietyyliesterillä. Saadaan 4-syklopropyylimetyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiini-hydrokloridia, joka sulaa 268-270^o:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 2 yhdisteen no. 11 kanssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Liuos, jossa on 3,4 g 2-(3-amino-1,1-difenyylipropoksi)-asetaldehydi-dietyyliasetaaliala, 1,5 g trietyyliamiinia ja 35 ml metyleenikloridia, hämmennetään ja jäähdytetään jäähauteessa samalla kun siihen lisätään tipoittain liuos, jossa on 1,05 g syklopropani-karbonihappokloridia 15 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta hämmennetään 1/2 tuntia 0-5^o:ssa ja pestään peräkkäin 2n natriumhydroksidivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(3-syklopropylikarbonyyliamino-1,1-difenyylipropoksi)-asetaldehydi-dietyyli-asetaaliala.

Liuos, jossa on 3,3 g viimemainittua yhdistettä 30 ml:ssa bentseeniä, lisätään tipoittain hämmennettyyn suspensioon, jossa on 0,5 g litiumaluminiumhydridiä 45 ml:ssa dietyylieetteriä, samalla jäällä jäähdyttäen. Seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 18 tuntia, jäähdytetään ja käsitellään 0,5 ml:lla vettä, 0,5 ml:lla 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 1,5 ml:lla vettä. Reaktioseos suodatetaan, suodos kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(3-syklopropyylimetyyliamino-1,1-difenyylipropoksi)-asetaldehydi-dietyyliasetaaliala.

Esimerkki 13:

10 000 tabletin valmistus, joista kukin sisältää 50 mg aktiiviainetta:

Aineosat:

4-allyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsapiini-hydrokloridia	500 g
maitosokeria	1706 g
maissitärkkelystä	90 g
polyetyleeniglykolia 6000	90 g
talkkijauhetta	90 g
magnesiumstearaattia	24 g
puhdistettua vettä	q.s.

Menetelmä: Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan käyttäen seulaa, jonka silmukkakoko on 0,6 mm. Sen jälkeen tehoaineeseen sekoitetaan maitosokeri, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sopivassa sekoituslaitteessa. Toinen puoli tärkkelyksestä suspensoidaan 45 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan liuokseen 180 ml:ssa vettä. Saatu tahna lisätään jauheisiin ja granuloidaan mahdollisesti lisäten enemmän vettä. Granulaatti kuivataan yli yön 35^o:ssa, puristetaan sen jälkeen seulan läpi, jonka silmukkakoko on 1,2 mm ja puristetaan tableteiksi, joiden halkaisija on 7,3 mm ja joissa on murtoura.

10 000 kapselin valmistus, joista kukin sisältää kulloinkin 100 mg aktiiviainetta.

Aineosat:

4-allyyli-7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsapiini-hydrokloridia	1000 g
maitosokeria	2800 g
talkkijauhetta	200 g

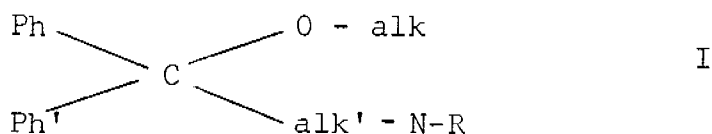
Menetelmä:

Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan käyttäen seulaa, jonka silmukkakoko on 0,6 mm. Sen jälkeen tehoaine homogenoitetaan sopivassa sekoituslaitteessa ensin talkkijauheen ja sen jälkeen maitosokerin kanssa. Käyttäen täytekoneita täytetään liivatekapseleita no. 1 kulloinkin 400 mg:lla seosta.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös tabletteja ja kapseleita käyttäen muita esimerkkien mukaisia yhdisteitä.

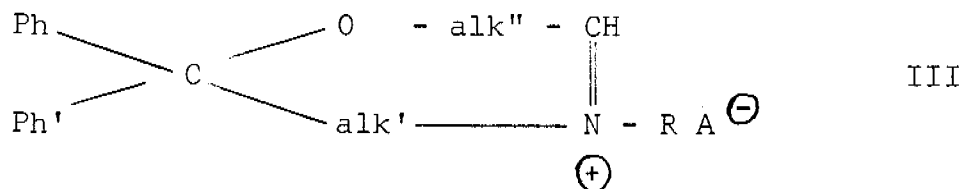
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien 7,7-difenyyli-heksahydro-1,4-oksatsepiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



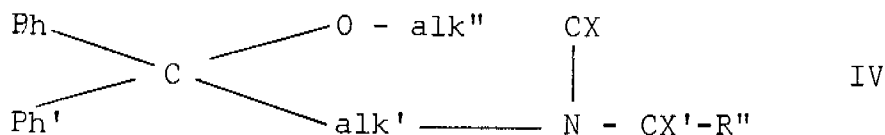
joissa kumpikin tähteistä alk ja alk' tarkoittavat alempialkyleeniä, jotka erottavat viereiset atomit kahdella hiiliatomilla, R on alempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkynyyli, (alempi sykloalkyyli, alempi sykloalkenyyli, Ph tai Hc)-C_mH_{2(m-q)}, (PhCO, syaani, karboksi tai karboalempialkoksi)-C_nH_{2n}, (hydroksi, halogeeni, amino, monoalempialkyyliamino tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}, halogeeni-C_pH_{2p-2}, alempialkanoyyli, alempialkenoyyli, alempialkoksikarbonyyli, (alempi sykloalkyyli, alempi sykloalkenyyli, Ph tai Hc)-C_mH_{2m}-CO tai (halogeeni tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}-CO, kumpikin tähteistä Ph ja Ph' on fenyylitähde, joka mahdollisesti on substituoitu enintään kolmella substituentilla, jollaisia ovat alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkyyliitio, hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli; symboli Hc tarkoittaa furyyliä, tienyyliä tai pyridyyliä, jotka tähteet mahdollisesti on substituoitu kulloinkin enintään kolmella alempialkyyliiryhmällä; m tarkoittaa kokonaislukua 0-4, n kokonaislukua 1-4; p kokonaislukua 2-4; q 0-2, jolloin (m-q) on positiivinen luku, sekä mainittujen teriäärysten tyyppiyhdisteiden N-oksidiin ja näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että,

a) yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa alk'' tarkoittaa alempialkylideeniä ja A hapon anionia, pelkistetään, tai

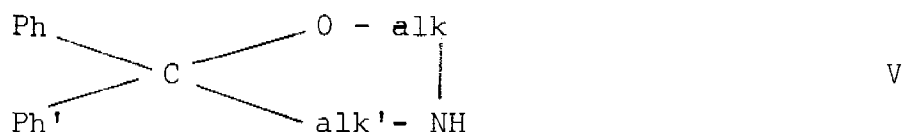
b) yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa alk'' tarkoittaa alempialkylideeniä, toinen symboleista X ja X' tarkoittaa kahta vetyatomia ja toinen happiatomia, ja R''

samaa kuin R ilman pääte $-\text{CH}_2$ -ryhmää, pelkistetään tai

c) yhdiste, jonka yleinen kaava on



tai sen alkalimetallisuola, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on



jossa Y tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, ja R'' tähdettä R vastaavaa olefiinia jossa on päätekaksoissidos, tai sen etyleenioksidia, ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi, tai saatu happoadditiosuola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi happoadditiosuolaksi ja/tai saatu yhdiste, jossa on tertiäärinen aminoryhmä, haluttaessa muutetaan N-oksidikseen, ja/tai saatu isomeeri- tai rasemaattiseos haluttaessa erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja/tai saadut rasemaatit haluttaessa erotetaan optisiksi antipodeiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1a mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että pelkistys suoritetaan katalyyttisesti aktivoidulla tai syntyvällä vedyllä tai yksinkertaisilla tai kompleksisillä kevytmetallihydrideillä.

3. Patenttivaatimuksen 1b mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että pelkistys suoritetaan yksinkertaisilla tai kompleksisillä kevytmetallihydrideillä.

4. Patenttivaatimuksen 1c mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että käytetään lähtöaineita, joissa Y tarkoittaa halogeeniatomia tai alifaattista tai aromaattista sulfonyylioksidiryhmää.

5. Patenttivaatimuksen 1c mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kondensaatio yhdisteen R-Y kanssa, jossa symbolit tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1, suoritetaan sellaisen emäksen läsnäollessa, joka neutraloi muodostuneen hapon.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kondensaatio suoritetaan alkalimetallihydridien, -hydroksidien, -karbonaattien tai -vetykarbonaattien tai tertiääristen amiinien läsnäollessa.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että saadussa yleisen kaavan I mukaisessa

yhdisteessä substituentti R korvataan toisella, patenttivaatimuksessa 1 määritellyllä substituentilla R.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saadussa yhdisteessä hydrataan vaatimuksessa 1 määritelty tyydyttämätön substituentti R.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatu yhdiste, joka substituenttina R sisältää vaatimuksessa 1 määritellyn syaani-alkyyli-ryhmän, peikistetään vastaavaksi aminoyhdisteeksi.

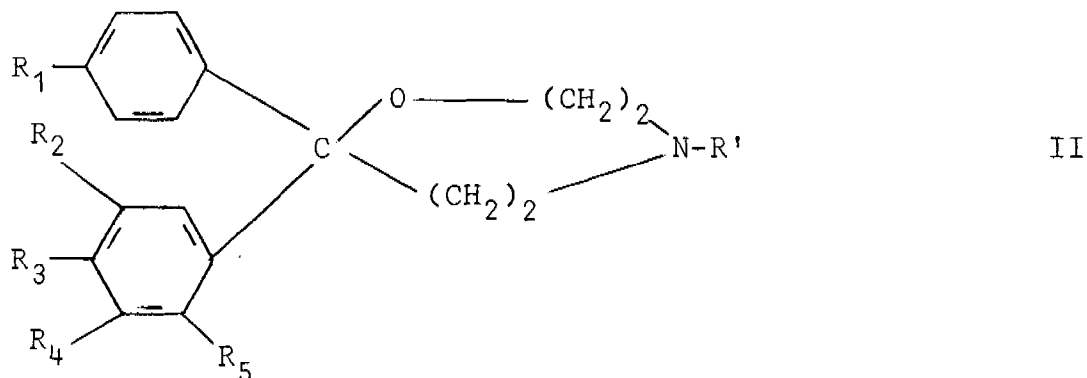
10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 ja 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saadussa yhdisteessä, jossa on primäärinen aminoryhmä, tämä alkyloidaan tai di-alkyloidaan.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mielivaltaisessa menetelmävaiheessa saatua välituotetta käytetään lähtöaineena ja suoritetaan jäljellä olevat menetelmävaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä vaiheessa tahansa tai lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai käytetään suolan tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa kumpikin tähteistä alk ja alk' tarkoittaa etyleeniä, R on alempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkynyyli, (3-7 rengasjäsentä sisältävä sykloalkyyli, 5-7 rengasjäsentä sisältävä sykloalkenyyli, Ph tai (Hc)-(C_mH_{2(m-q)} tai C_mH_{2m}-CO), (PhCO, CN, karboksi tai karbalkoksi)-C_nH_{2n}, (hydroksi, halogeeni, amino, mono tai di-alempialkyyliamino -C_pH_{2p}, halogeeni-C_pH_{2p-2} tai (halogeeni tai di-alempialkyyliamino)-C_pH_{2p}-CO, joissa tähteissä tähteen R moninkertainen sidos on erotettu typpiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, kumpikin tähteistä Ph ja Ph' on fenyyli, (alempialkyyli)-fenyyli, mono-, di- tai tri-(alempialkoksi)-fenyyli, (alempialkyyli-), (hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli)-fenyyli, symboli Hc on furyyli, tienyyli tai pyridyyli, jolloin tähteet ovat mahdollisesti substituoituneet kulloinkin enintään kolmella metyyliryhmällä, m on kokonaisluku 0-4, n kokonaisluku 1-4, p kokonaisluku 2-4, q on 0-2, jolloin (m-q) on positiivinen luku, sekä sellaisten yhdisteiden N-oksidoja, joissa R on alempialkyyli, (sykloalkyyli tai Ph)-C_mH_{2m} tai (PhCO tai karbalkoksi)-C_nH_{2n}, sekä niiden happoadditiosuoloja.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa kumpikin tähteistä alk ja alk' tarkoittaa etyleeniä, R on alempialkyyli, alempi-alkenylyli, alempialkynylyli, (3-5 rengasjäsentä sisältävä syklo-alkyyli, Ph, tienyyli tai furyyli)- $C_mH_{2(m-q)}$, (PhCO, CN, karboksi, tai karbalkoksi)- $(CH_2)_n$, (hydroksi, halogeeni, amino tai dialkyyli-amino)- $(CH_2)_p$ tai halogeeni- C_pH_{2p-2} , joissa tähteissä: tähteen R moninkertainen sidos on erotettu typpiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, kumpikin tähteistä Ph ja Ph' on fenyyli, (alempi-alkyyli)-fenyyli, mono-, di- tai tri-(alempialkoksi)-fenyyli, (alempialkyyli)-hydroksi, halogeeni tai trifluorimetyyli)-fenyyli, kumpikin symboleista m ja n on kokonaisluku 1-3, p kokonaisluku 2-4, q on 0-2, jolloin (m-q) on positiivinen luku, ja niiden happoadditiosuoloja.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joiden yleinen kaava on



jossa R' on enintään 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, alkenyyli tai alkynylyli, jolloin viimemainituissa moninkertainen sidos on erotettu typpiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, (syklo-propyyli, R₁-fenyyli tai furfuryyli)- $C_mH_{2(m-q)}-CH_2$, (R₁-bentsoyyli, syaani, karboksi tai karbetoksi)- $(CH_2)_n$, (hydroksi, fluori, kloori, amino tai dimetyyliamino)- $(CH_2)_p$ tai kloori- $C_2H_2-CH_2$, m on kokonaisluku 0-2, n kokonaisluku 1-3, p 2 tai 3, q kokonaisluku 0-2, ja (m-q) on positiivinen luku, symboli R₁ on vety, metyyli, metoksi, fluori, kloori tai trifluorimetyyli, kumpikin tähteistä R₂-R₅ tarkoittaa vetyä, tai yksi näistä tähteistä me-

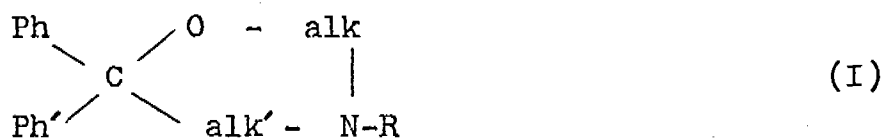
tyyliä, klooria tai trifluorimetyyliä, tai enintään kolme näistä tähteistä tarkoittaa metoksia ja muut vetyä, ja niiden happoadditiosuoloja.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 ja 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 14 esitetyn kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa R' on allyyli, propargyyli, 2-butyynyli, syklopropyylimetyyli tai 3-klooriallyyli, kumpikin tähteistä R₁ ja R₂ on vety, metoksi tai kloori, ja kukin symboleista R₃-R₅ on vety, ja niiden happoadditiosuoloja.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 ja 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-allyyli-7,7-difenyyliheksahydro-1,4-oksatsepiinia ja sen happoadditiosuoloja.

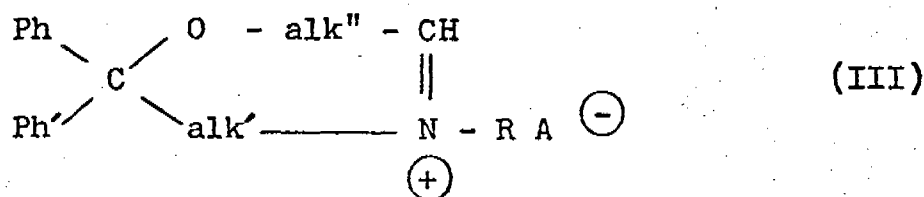
PATENTKRAV 28

1. Sätt att framställa nya 7,7-difenyl-hexahydro-1,4-oxazepiner med den allmänna formeln I



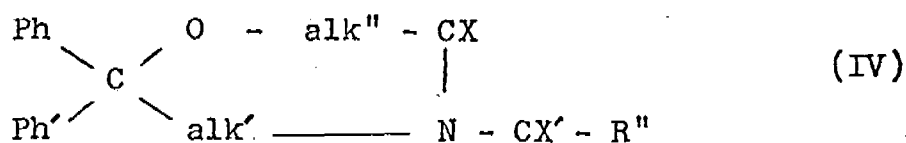
vari var och en av resterna alk och alk' betecknar lågalkylen, som skiljer de angränsande atomerna genom 2 kolatomer, R betecknar lågalkyl, lågalkenyl, lågalkynyl, (lågalkylär cykloalkyl, lågmolekylär cykloalkenyl, Ph eller Hc)-C_mH_{2(m-q)}, (PhCO, cyan, karboxi eller karbolågalkoxi)-C_nH_{2n}, (hydroxi, halogen, amino, monolågalkylamino eller di-lågalkylamino)-C_pH_{2p}, halogen-C_pH_{2p-2}, lågalkanoyl, lågalkenoyl, lågalkoxikarbonyl, (lågalkylär cykloalkyl, lågmolekylär cykloalkenyl, Ph eller Hc)-C_mH_{2m}-CO eller (halogen eller di-lågalkylamino)-C_pH_{2p}-CO, var och en av resterna Ph och Ph' betecknar en fenylrest, som eventuellt är substituerad med högst 3 substituenten i form av lågalkyl, lågalkoxi, lågalkyltio, hydroxi, halogen eller trifluormetyl; symbolen Hc betecknar furyl, tienyl eller pyridyl, vilka rester eventuellt är substituerade med högst 3 lågalkylgrupper; m betecknar ett helt tal på 0 - 4, n betecknar ett helt tal på 1 - 4; p betecknar ett helt tal på 2 - 4; q är lika med 0 - 2, varvid (m-q) är positivt, samt N-oxider av de nämnda tertiära kväveföreningarna och syraadditionssalter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t av, att man

a) reducerar en förening med den allmänna formeln



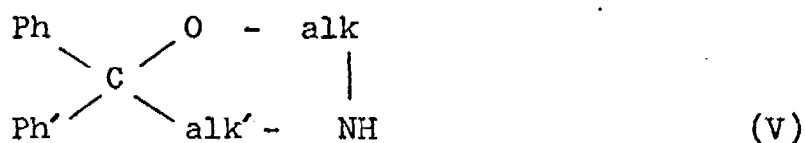
vari alk'' betecknar lågalkyliden och A betecknar en anjon av en syra, eller

b) en förening med den allmänna formeln IV



vari alk'' betecknar lågalkyliden, en av symbolerna X och X' står för två väteatomer, och den andra betecknar en syreatom, och R'' betecknar

R utan den terminala CH_2 -gruppen, reduceras, eller
c) en förening med den allmänna formeln V



eller ett alkalimetallsalt därav, omsättes med en förening med den allmänna formeln VI



vari Y betecknar en reaktionsbenägen förestrad hydroxigrupp, och R''' betecknar en mot resten R svarande olefin med en terminal dubbelbindning, eller dess etylenoxid, och, om så önskas, en erhållen förening omvandlas till en annan förening enligt uppfinningen, och/eller, om så önskas, en erhållen fri förening överföres till ett syraadditionssalt eller ett erhållet syraadditionssalt överföres till den fria föreningen eller till ett annat syraadditionssalt, och/eller, om så önskas, en erhållen förening, som innehåller en tertiär amino-grupp, omvandlas till sin N-oxid, och/eller, om så önskas, en erhållen blandning av isomerer eller racemat uppdelas i de enskilda isomererna eller racematen, och/eller, om så önskas, erhållna racemat uppspjälkas i de optiska antipoderna.

2. Sätt enligt krav 1 a), k ä n n e t e c k n a t av, att reduktionen utföres med katalytiskt aktiverat eller nascerande väte eller med enkla eller komplexa lättmetallhydrider.

3. Sätt enligt krav 1 b), k ä n n e t e c k n a t av, att reduktionen utföres med enkla eller komplexa lättmetallhydrider.

4. Sätt enligt krav 1 c), k ä n n e t e c k n a t av, att man använder utgångsämnen, vari Y betecknar en halogenatom eller en alifatisk eller aromatisk sulfonyloxigrupp.

5. Sätt enligt krav 1 c), k ä n n e t e c k n a t av, att kondensationen utföres med en förening R-Y, vari symbolerna har den i krav 1 angivna betydelsen, i närvaro av en bas, som neutraliserar den bildade syran.

6. Sätt enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t av, att kondensationen utföres i närvaro av alkalimetallhydrider, -hydroxider, -karbonat eller -vätekarbonat eller tertiära aminer.

7. Sätt enligt något av krav 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t av, att man i en erhållen förening med den allmänna formeln I utbyter substituenten R mot en annan, i krav 1 definierad substituent R.

8. Sätt enligt något av krav 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t av, att man i en erhållen förening hydrerar en i krav 1 definierad, omättad substituent R.

9. Sätt enligt något av krav 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t av, att en erhållen förening, vilken som substituent innehåller en i krav 1 definierad cyanalkylgrupp, reduceras till motsvarande amino-förening.

10. Sätt enligt något av krav 1 - 6 och 9, k ä n n e t e c k n a t av, att i en erhållen förening, som innehåller en primär aminogrupp, denna alkyleras eller dialkyleras.

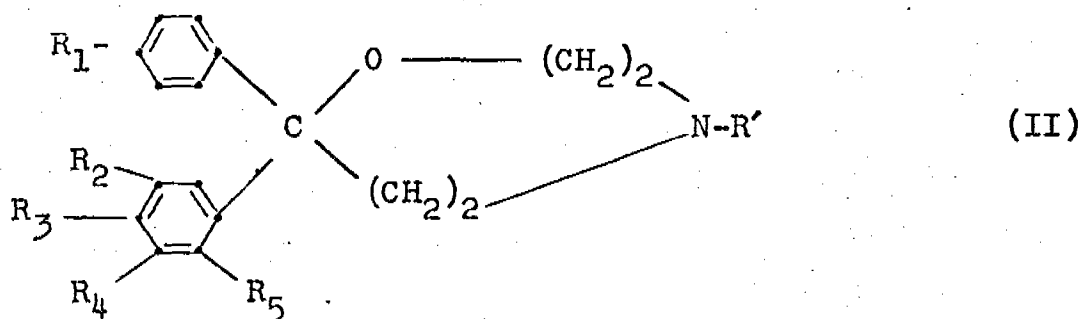
11. Sätt enligt något av krav 1 - 10, k ä n n e t e c k n a t av, att en i ett godtyckligt steg erhållen mellanprodukt användes som utgångsmaterial och resterande steg utföres, eller att förfarandet avbrytes i något steg, eller att ett utgångsmaterial bildas under reaktionsbetingelserna eller användes i form av ett salt eller en optiskt ren antipod.

12. Sätt enligt något av krav 1 - 11, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer föreningar med den i krav 1 angivna formeln I, vari var och en av resterna alk och alk' betecknar etylen, R betecknar lågalkyl, lågalkenyl, lågalkynyl, (cykloalkyl med 3 - 7 ringled, cykloalkenyl med 5 - 7 ringled, Ph eller Hc)- $\sqrt{C_m H_{2(m-q)}}$ eller $C_m H_{2m}-CO$, (PhCO, CN, karboxi eller karbalkoxi)- $C_n H_{2n}$, (hydroxi, halogen, amino, mono- eller di-lågalkylamino)- $C_p H_{2p}$, halogen- $C_p H_{2p-2}$ eller (halogen eller di-lågalkylamino)- $C_p H_{2p}-CO$, i vilka rester restens R flerfaldiga bindning är skild från kväveatomen genom minst 2 kolatomer, var och en av resterna Ph och Ph' betecknar fenyl, (lågalkyl)-fenyl, mono-, di- eller tri-(lågalkoxi)-fenyl, (lågalkyltio, hydroxi, halogen eller trifluormetyl)-fenyl, symbolen Hc betecknar furyl, tienyl eller pyridyl, vilka rester eventuellt är substituerade med högst tre metylgrupper, m betecknar ett tal på 0 - 4, n ett tal på 1 - 4, p ett helt tal på 2 - 4, q är lika med 0 - 2, varvid (m-q) är positivt, samt N-oxider av föreningar, vari R betecknar lågalkyl, (cykloalkyl eller Ph)- $C_m H_{2m}$ eller (PhCO eller karbalkoxi)- $C_n H_{2n}$, eller syraadditionssalter därav.

13. Sätt enligt något av krav 1 - 11, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer föreningar med den i krav 1 angivna formeln I, vari var och en av resterna alk och alk' betecknar etylen, R betecknar lågalkyl, lågalkenyl, lågalkynyl, (cykloalkyl med 3 - 5 ringled, Ph, tienyl eller furyl)- $C_m H_{2(m-q)}$, (PhCO, CN, karboxi eller karb-

alkoxi)-(CH₂)_n, (hydroxi, halogen, amino eller dialkylamino)-(CH₂)_p eller halogen-C_pH_{2p-2}, i vilka rester restens R flerfaldiga bindning är skild från kväveatomen genom minst 2 kolatomer, var och en av resterna Ph och Ph' betecknar fenyl, (lågalkyl)-fenyl, mono-, di- eller tri-(lågalkoxi)-fenyl, (lågalkyltio, hydroxi, halogen eller trifluormetyl)-fenyl, var och en av symbolerna m och n betecknar ett helt tal på 1 - 3, p ett sådant på 2 - 4, q är lika med 0 - 2, varvid (m-q) är positivt, eller syraadditionssalter därav.

14. Sätt enligt något av krav 1 - 11, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer föreningar med den allmänna formeln II



vari R' betecknar alkyl, alkenyl eller alkynyl med högst 4 kolatomer, varvid den flerfaldiga bindningen i de senare är skild från kväveatomen genom minst 2 kolatomer, (cyklopropyl, R₁-fenyl eller furfuryl)-C_mH_{2(m-q)}-CH₂, (R₁-bensoyl, cyan, karboxi eller karbetoxi)-(CH₂)_n, (hydroxi, fluor, klor, amino eller dimetylamino)-(CH₂)_p eller klor-C₂H₂-CH₂, m betecknar ett helt tal på 0 - 2, n ett sådant på 1 - 3, p är lika med 2 eller 3, q betecknar ett helt tal på 0 - 2, och (m-q) är positivt, symbolen R₁ betecknar väte, metyl, metoxi, fluor, klor eller trifluormetyl, var och en av resterna R₂ till R₅ betecknar väte, eller en av dessa rester betecknar metyl, fluor, klor eller trifluormetyl, eller högst tre av dessa rester betecknar metoxi och de övriga väte, eller syraadditionssalter därav.

15. Sätt enligt något av krav 1 - 6 och 11, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer föreningar med den i krav 14 angivna formeln II, vari R' betecknar allyl, propargyl, 2-butyryl, cyklopropylmetyl eller 3-klorallyl, var och en av resterna R₁ och R₂ betecknar väte, metoxi eller klor, och var och en av symbolerna R₃ till R₅ betecknar väte, eller syraadditionssalter därav.

16. Sätt enligt något av krav 1 - 6 och 11, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer 4-allyl-7,7-difenyl-hexahydro-1,4-oxazepin eller dess syraadditionssalter.