

1160/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

16333

49.152/BA

-54616-

K i v o n a t

Eljárás új benzocikloheptén-származékok előállítására

és a vegyületekben tartalmazó gyógyszerkészítmények

Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1989. 03. 09.

Elsőbbsége: 1988. 03. 10. (P 38 07 813.9)

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új benzociklohepténszármazékok, valamint az ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

X_1 , X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot, hidroxil- vagy alkoxycsoportot jelent, vagy

X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képez és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy

X_1 és X_2 a közöttük levő szénatommal együtt karbonilcsoportot képez és X_3 hidrogénatomot jelent,

R_1 hidrogén-, halogénatomot, trifluor-metil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy fenil-alkoxycsoportot jelent,

R_2 hidrogén-, halogénatomot, hidroxil-, alkoxil-, fenil-alkoxil- vagy alkilcsoportot jelent, vagy

R_1 és R_2 együtt alkilén-dioxicsoportot képez,

R_3 hidrogénatomot, alkil- vagy alkenilcsoportot jelent,

R_4 (a) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,

R_5 hidrogén-, halogénatomot, alkil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-amino-, bisz(alkil-szulfonil)-amino-, N-alkil-(alkil-szulfonil-amino)-, ciano-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-csoportot vagy adott esetben egy alkil-, fenil-alkil-, 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-n-propil-, 2-hidroxil-n-propil-, alkil-szulfonil-, ciano-alkil-, alkoxi-karbonil-, karboxi-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-szulfonilcsoporttal szubsztituált hidroxicsoportot jelent,

R_6 hidrogén-, halogénatomot, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, ciano- vagy trifluor-metilcsoportot jelent, vagy

R_5 és R_6 együtt alkilén-dioxicsoportot képez, és

R_7 hidrogén-, halogénatomot, alkil- vagy alkoxicsoportot jelent,

A_1 adott esetben egy alkilcsoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, alkilén-csoportot jelent, amelynek a benzociklohepténgyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etinilénrész helyettesítheti, és

A_2 adott esetben egy alkilcsoporttal szubsztituált egyenes szénláncu alkilén-csoportot jelent, amelynek, ha n értéke 0, az R_4 csoporthoz kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesítheti.

~~Az (I) általános képletű vegyületek előállítására:~~

- a./ (II) és (III) általános képletű vegyületet egymással reagáltatnak,
- b./ (II) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezznek,
- c./ (V) általános képletű vegyületből H_2 általános képletű vegyületet hasítanak ki,
- d./ (VI) és (VII) általános képletű vegyületet egymással reagáltatnak,
- e./ (VIII) és (IX) általános képletű vegyületet egymással reagáltatnak,
- f./ (X) általános képletű vegyületet redukálnak, vagy
- g./ (XI) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezznek.

~~Az (I) általános képletű vegyületeket főleg az angina pectoris, az ischaemia, az arrhythmia és a magas vérnyomás elleni hatással rendelhezve. Kúzdására illetve megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények hatóanyagaként lehet felhasználni.~~

1000

49.152/BH

BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRODA
DALSZINHÁZ U 10 1533-73

-54616-

1160/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

N8205; C07C 211/30, C07D 317/58
A 61K 31/13, 31/36

Eljárás új benzocikloheptén-származékok előállítására

in a vegetable containing a mixture of

Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss,

Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók: dr. PSIORZ Manfred, Schemmerhofen-Alber-
weiler,

dr. REIFFEN Manfred, Biberach,

dr. HEIDER Joachim, Warthausen,

dr. BOMHARD Andreas, Biberach,

dr. DAMMGEN Jürgen, Sulmingen,

Német Szövetségi Köztársaság

dr. LILLIE Christian, Bécs,

dr. KOBINGER Walter, Bécs, Ausztria,

dr. TRACH Volker, Biberach,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1989. 03. 09.

Elsőbbsége: 1988. 03. 10. (P 38 07 813.9)

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű,
új benzociklohepténszármazékok, valamint az ezeket a vegyüle-
teket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállí-
tására.

As BP-A-0 177 960-ból ismertek a 2-es helyzetben adott esetben acilosoporttal védett hidroxiosoporttal szubsztituált tetrahidro-naftalinszármazékok. Ezeknek a vegyületeknek kifejezett kalcium-antagonista hatásuk van, és ezért ezeket a vegyületeket főleg az angina pectoris, az ischaemia, az arrhythmia és a magas vérnyomás leküzdésére illetve megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények hatóanyagaként lehet felhasználni.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű, új benzociklohepténszármazékoknak, enantiomerjeiknek, diasztereomerjeiknek, savaddíciós sóiknak, főleg szervetlen vagy szerves savakkal képzett élettanilag elfogadható savaddíciós sóiknak más értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, főleg a szívritmust csökkentő és a szív oxigénigényét csökkentő hatásuk.

Igy a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új benzociklohepténszármazékok, enantiomerjeik, diasztereomerjeik, savaddíciós sóik, főleg a gyógyszerkészítményekben szokásos élettanilag elfogadható szervetlen vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sóik, valamint az ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

As (I) általános képletű telített vegyületek előállításánál az (I) általános képletű telítetlen vegyületek közti-termékeként is szolgálnak.

As (I) általános képletben

X_1 hidrogénatomot, X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot, hidroxiosoportot vagy 1-3 szénatomos alkoxiosoportot je-

lent, vagy

X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képes és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy

X_1 és X_2 a közöttük levő szénatommal együtt karbonilcsoportot képes és X_3 hidrogénatomot jelent,

R_1 hidrogén-, halogénatomot, trifluor-metil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy fenil-alkoxilcsoportot jelent,

R_2 hidrogén-, halogénatomot, hidroxil-, alkoxil-, fenil-alkoxil- vagy alkilcsoportot jelent, vagy

R_1 és R_2 együtt 1 - 2 szénatomos alkilén-dioxilcsoportot képes,

R_3 hidrogénatomot, alkilcsoportot vagy 3 - 5 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R_4 (a) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,

R_5 hidrogén-, halogénatomot, alkil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxil-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-amino-, bisz(alkil-szulfonil)-amino-, N-alkil-(alkil-szulfonil-amino)-, ciano-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonilcsoportot vagy adott esetben egy alkil-, fenil-alkil-, 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-n-propil-, 2-hidroxil-n-propil-, alkil-szulfonil-, ciano-alkil-, alkoxil-karbonil-, karboxil-alkil-, alkoxil-karbonil-alkil-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-szulfonilcsoporttal szubsztituált hidroxilcsoportot jelent,

R_6 hidrogén-, halogénatomot, alkil-, hidroxil-, alkoxil-, ciano- vagy trifluor-metilcsoportot jelent, vagy

R_5 és R_6 együtt 1 - 2 szénatomos alkilén-dioxiesoportot képez, és

R_7 hidrogén-, halogénatomot, alkil- vagy alkoxiesoportot jelent,

A_1 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilesoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, 3 - 4 szénatomos alkilén csoportot jelent, amelynek a benzociklohepténgyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etinilénrész helyettesítheti, és

A_2 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilesoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, 2 - 5 szénatomos alkilén csoportot jelent, amelynek, ha n értéke 0, az R_4 csoportos kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesítheti, és

az értelmezésben felsorolt alkil- vagy alkoxiesoportok mindig 1 - 3 szénatomosak, az alkanoilesoportok pedig mindig 2 - 3 szénatomosak.

A fenti értelmezésnek megfelelően a szubsztituensek jelentései például a következők lehetnek:

R_1 jelenthet például hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot, metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, trifluor-metil-, hidroxil-, metoxil-, etoxil-, n-propoxil-, i-propoxil-, nitro-, amino-, metil-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, i-propil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, di-n-propil-amino-, di-i-propil-amino-, metil-etil-amino-, metil-n-propil-amino-, metil-i-propil-amino-, etil-n-propil-amino-, benzil-oxil-, 1-fenil-etoxil-, 1-fenil-propoxil-, 2-fenil-etoxil- vagy 3-fenil-propoxiesoportot,

R_2 jelenthet például hidrogén-, klór- vagy brómatomot, metil-,

etil-, n-propil-, i-propil-, hidroxil-, metoxil-, etoxil-,
n-propoxil-, i-propoxil-, benzil-oxil-, 1-fenil-etoxil-, 2-fe-
nil-etoxil-, 2-fenil-propoxil- vagy 3-fenil-propoxiesopor-
tot, vagy

R_1 és R_2 együtt metilén-dioxil- vagy etilén-dioxiesoportet ké-
pez,

R_3 jelenthet például hidrogénatomot, metil-, etil-, n-propil-,
i-propil-, allil-, krotil- vagy n-pentén-2-ilesoportot,

R_5 jelenthet például hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy
jódatomot, metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, hidroxil-,
metoxil-, etoxil-, n-propoxil-, i-propoxil-, amino-, metil-
-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, i-propil-amino-,
dimetil-amino-, dietil-amino-, di-n-propil-amino-, di-i-
-propil-amino-, metil-etil-amino-, metil-n-propil-amino-,
metil-i-propil-amino-, etil-n-propil-amino-, acetil-amino-,
propionil-amino-, metoxil-karbonil-amino-, etoxil-karbonil-
-amino-, n-propoxil-karbonil-amino-, metil-szulfonil-amino-,
etil-szulfonil-amino-, n-propil-szulfonil-amino-, bisz(me-
til-szulfonil)-amino-, bisz(etil-szulfonil)-amino-, N-me-
til-metil-szulfonil-amino-, oiano-, metil-tio-, etil-tio-,
n-propil-tio-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, i-pro-
pil-szulfonil-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, n-pro-
pil-szulfonil-, benzil-oxil-, 1-fenil-etoxil-, 2-fenil-et-
oxil-, 2-fenil-propoxil-, 3-fenil-propoxil-, 2-hidroxil-etoxil-,
2-hidroxil-n-propoxil-, 3-hidroxil-n-propoxil-, metil-szulfo-
nil-oxil-, etil-szulfonil-oxil-, i-propil-szulfonil-oxil-,
metoxil-karbonil-oxil-, etoxil-karbonil-oxil-, i-propoxil-kar-
bonil-oxil-, karboxil-metoxil-, 2-karboxil-etoxil-, metoxil-kar-

bonil-metoxi-, etoxi-karbonil-metoxi-, izopropoxi-karbonil-metoxi-, 2-(metoxi-karbonil)-etoxi-, 2-(n-propoxi-karbonil)-etoxi-, ciano-metoxi-, 2-ciano-etoxi-, 3-ciano-n-propoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi- vagy nitro-esoportot,

R_6 jelenthet például hidrogén-, klór- vagy brómatomot, metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, hidrox-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, i-propoxi-, ciano- vagy trifluor-metilcsoportot, vagy

R_5 és R_6 együtt metilén-dioxi- vagy etilén-dioxicsoportot képez,

R_7 jelenthet például hidrogénatomot, hidrox-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy i-propoxicsoportot,

A_1 jelenthet például n-propilén-, 1-metil-n-propilén-, 2-metil-n-propilén-, 3-metil-n-propilén-, 1-etil-n-propilén-, 2-n-propil-n-propilén-, 3-etil-n-propilén-, n-butilén-, 1-metil-n-butilén-, 1-etil-n-butilén-, prop-1-enilén-, n-but-1-enilén-, 1-metil-prop-1-enilén-, 2-metil-prop-1-enilén-, 3-metil-prop-1-enilén-, prop-1-inilén-, 3-metil-prop-1-inilén- vagy n-but-1-iniléncsoportot, és

A_2 jelenthet például etilén-, 1-metil-etilén-, 1-etil-etilén-, 1-propil-etilén-, 2-metil-etilén-, 2-etil-etilén-, n-propilén-, n-butilén-, n-pentilén-, 1-metil-n-propilén-, 1-metil-n-butilén-, 1-etil-n-propilén-, 2-etil-n-propilén-, 1-etil-n-butilén-, prop-1-enilén-, n-but-1-enilén-, n-pent-1-enilén-, 1-metil-prop-1-enilén-, 2-metil-prop-1-enilén-, 3-metil-prop-1-enilén-, 4-metil-n-but-1-enilén- vagy 5-metil-n-pent-1-eniléncsoportot,

A példákban szereplő vegyületek mellett példaként soroljuk fel az alábbi (I) általános képletű vegyületeket:

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-cinnamil-N-metil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propén-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-fenil-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-fenil-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-metoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklo-

heptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-cinnamil-N-metil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fe-

nil)-etil)-amino)-propén-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-metoxi-7-/3-(N-etil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-etil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-metoxi-7-/3-(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-

-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propén-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-(2-fenil-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-(3-fenil-propil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-metoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-cinnamil-N-metil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-ami-

no)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-ami-
 no)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-ami-
 no)-propén-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propin-1-il/-
 -6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propin-
 -1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-
 -propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-etil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-
 -propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-metoxi-7-/3-(N-allil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-ami-
 no)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 7-hidroxi-7-/3-(N-allil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-ami-
 no)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-
 -propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-ami-
 no)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-ami-
 no)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-
 -amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-
 -amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-

-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metánszulfonil-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-klór-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-acetil-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-klór-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-acetil-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-etil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-etil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-allyl-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-allyl-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-allyl-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/4-(N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-butil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/4-(N-(3-fenil-propil)-amino)-butil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/5-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-pentil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,

2,3-dimetoxi-7-hidroxil-7-/5-(N-(3-fenil-propil)-amino)-pentil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-hidroxil-7-/5-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-pentil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-/4-(N-(3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-amino)-butil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-hidroxil-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-metánszulfonil-oxil-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-metánszulfonil-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,

- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-klór-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-acetil-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-(2-(3-amino-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
- 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,

2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-
-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-
-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-amino-fe-
nil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklo-
heptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-
-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-
-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-klór-fenil)-etil)-amino)-
-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-acetil-amino-fenil)-etil)-
-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-amino-fenil)-etil)-amino)-
-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-etil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-pro-
pil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-
-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-etil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-
-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-allil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-ami-
no)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-allil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-
-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
2,3-dimetoxi-7-/3-(N-allil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-
-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,

7-hidroxi-7-/3-(N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
 7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
 7-hidroxi-7-/3-(N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on és
 2,3-dimetoxi-7-/4-(N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-butil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on,
 enantiomerjeik, diasztereomerjeik és savaddíciós sóik.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X_1 hidrogénatomot, X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot, hidroxil- vagy metoxicsoporthat jelent, vagy

X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képez és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy

X_1 és X_2 a köztük levő szénatommal együtt karbonilcsoportot képez és X_3 hidrogénatomot jelent,

R_1 hidrogénatomot, metil- vagy metoxicsoporthat jelent,

R_2 hidrogénatomot, metil- vagy metoxicsoporthat jelent,

R_3 metilcsoportot jelent,

R_4 (a) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,

R_5 hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot, hidroxil-, metoxil-, ciano-, metil-, nitro-, amino-, metil-szulfonil-oxil-, trifluor-metil-szulfonil-oxil- vagy benzil-oxilcsoportot jelent,

R_6 hidrogén-, klór- vagy brómatomot vagy metoxicsoporthat jelent,

- R_7 hidrogén-, klór- vagy brómatomot jelent,
- A_1 n-propilénsoportot jelent, amelynek a benzocikloheptén-gyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etinilén-rész helyettesítheti, és
- A_2 etilén- vagy n-propilénsoportot jelent, vagy olyan n-propilénsoportot, amelynek, ha n értéke 0, az R_4 csoporthoz kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesíti, valamint enantiomerjeik, diasztereomerjeik és savaddíciós sóik.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- X_1 hidrogénatomot, X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot vagy hidroxicsoportot jelent, vagy
- X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képez, és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy
- X_1 és X_2 a közöttük levő szénatommal együtt karbonilsoportot képez és X_3 hidrogénatomot jelent,
- R_1 metoxicsoportot jelent,
- R_2 metoxicsoportot jelent,
- R_3 metilsoportot jelent,
- R_4 (a) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,
- R_5 metoxi- vagy metil-szulfonil-oxicsoportot jelent,
- R_6 hidrogénatomot vagy metoxicsoportot jelent,
- R_7 hidrogénatomot jelent,
- A_1 n-propilénsoportot jelent, és
- A_2 etilén- vagy n-propilénsoportot jelent, valamint enantiomerjeik, diasztereomerjeik és savaddíciós sóik.

As új vegyületeket a következő, találmány szerinti eljárásokkal állíthatjuk elő:

a./ (II) és (III) általános képletű vegyületet egymással reagáltatunk, a képletekben R_1 , R_2 , R_4 , A_1 , A_2 és $X_1 - X_3$ jelentése a fent megadott, és a $Z_1 - Z_2$ csoportok egyike R_3 -NH- általános képletű csoportot jelent, a képletben R_3 jelentése a fenti, és a $Z_1 - Z_2$ csoportok másika pedig nukleofil eliminálódó csoportot, így halogénatomot, például klór-, bróm- vagy jódatomot, vagy szulfonil-oxi csoportot, például metánszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- vagy etoxi-szulfonil-oxi csoportot jelent.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerelegyenben hajtjuk végre, így acetonban, dietil-éterben, metil-formamidban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, benzolban, klór-benzolban, tetrahidro-furánban, benzol/tetrahidro-furán elegyben, dioxánban vagy a (II) illetve a (III) általános képletű vegyület feleslegében, és adott esetben savmegkötőszernak, például alkoholátnak, így kálium-terc-butilátnak, alkálifém-hidroxidnak, így nátrium-hidroxidnak vagy kálium-hidroxidnak, alkálifém-karbonátnak, így kálium-karbonátnak, alkálifém-amidnak, így nátrium-amidnak, alkálifém-hidridnek, így nátrium-hidridnek, tercier szerves bázisnak, így trietil-aminnak vagy piri-dinnek a jelenlétében, ez a két utóbbi egyidejűleg oldószerként is szolgálhat, vagy reakciógyorsítónak, így kálium-jodidnak a jelenlétében a nukleofil eliminálódó csoport reakcióképességétől függően, célszerűen 0°C és 150°C közötti, előnyösen 50°C és 120°C közötti hőmérsékleten,

például az alkalmazott oldószer forráspontján. A reakciót azonban oldószer nélkül is végrehajthatjuk. Különösen előnyös a reakciót tercier szerves bázisban vagy a (II) illetve (III) általános képletű amin feleslegében végrehajtani.

- b./ Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X_3 hidrogénatomot jelent, (IV) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezünk, a képletben $R_1 - R_4$, X_1 , X_2 , A_1 és A_2 jelentése a fent megadott, azonban X_4 hidroxicsoporthat jelent, vagy X_1 és X_4 együtt további szén-szén kötést képes, vagy X_4 és az A_1 csoport szomszédos telített szénatomja együtt szén-szén kötést képes.

A katalitikus hidrogénezést célszerűen oldószerben, így metanolban, etanolban, jégecetben, etil-acetátban vagy dimetil-formamidban hajtjuk végre, 1 - 5 bar, előnyösen azonban 1 - 4 bar nyomású hidrogénnel, hidrogénező katalizátor, így platina, palládium/szén vagy Raney-nikkel jelenlétében, adott esetben sav, így perklórsav jelenlétében, 0 °C és 80 °C közötti, előnyösen azonban a szobahőmérséklet és 60 °C közötti hőmérsékleten.

Ha X_4 hidroxicsoporthat jelent, úgy a katalitikus hidrogénezést sav jelenlétében hajtjuk végre.

A katalitikus hidrogénezés során az esetleges kettős vagy hármas kötések egyidejűleg telítődhetnek, illetve az adott esetben meglévő benzilcsoportok lehasadhatnak.

- c./ Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X_1 és X_3 további szén-szén kötést képes,

(V) általános képletű vegyületből - a képletben $R_1 - R_4$, A_1 és A_2 jelentése a fent megadott - HZ_3 általános képletű vegyületet hasítunk ki, a képletben Z_3 lehasítható csoportot, így hidroxil-, alkoxil-, acil-oxil- vagy alkil-szulfonil-oxilcsoportot jelent.

A reakciót előnyösen oldószerben, így etanolban, izopropanolban, tetrahidro-furánban, dioxánban vagy piridínben hajtjuk végre, adott esetben savmegkötőszerek, így nátrium-karbonátnak vagy piridinnak a jelenlétében, vagy savnak, így sósavnak vagy kénsvavnak a jelenlétében, 0°C és 100°C közötti, előnyösen azonban 20°C és 80°C közötti hőmérsékleten.

Végül adott esetben az így nyert olyan izomerelegyet, amelynek összetétele olyan (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képes, és olyan (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében X_3 és az A_1 csoport szomszédos telített szénatomja együtt szén-szén kötést képes, kromatográfiával, például semleges alumínium-oxid töltetű végzett kromatográfiával választjuk szét.

d./ Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására,

amelyek képletében X_3 hidroxilcsoportot jelent,

(VI) és (VII) általános képletű vegyületeket egymással reagáltatunk, a képletekben $R_1 - R_4$, A_1 és A_2 jelentése a fent megadott, és Me alkálifématomot vagy $MgHal$ általános képletű csoportot jelent, a képletben Hal klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A reakciót előnyösen oldószerben, így dietil-éterben,

metil-terc-butil-éterben, tetrahydro-furánban, dioxánban, n-hexánban vagy benzolban hajtjuk végre, adott esetben védőgás, így nitrogén vagy argon alatt, 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten.

e./ Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_5 alkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-amino-, bisz(alkil-szulfonil)-amino-, (N-alkil)-alkil-szulfonil-amino-, alkil-tio-, alkoxi-, alkoxi-karbonil-oxi-, karboxi-alkoxi-, alkoxi-karbonil-alkoxi-, fenil-alkoxi-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, ciano-alkoxi-, alkil-szulfonil-oxi- vagy trifluor-metil-szulfonil-oxicsoportot jelent,

(VIII) általános képletű vegyületet - a képletben $R_1 - R_3$, A_1 , A_2 , $X_1 - X_3$ jelentése a fent megadott, R_4 (b) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke, R_6 és R_7 jelentése a fent megadott és R_8 hidroxil-, amino- vagy 1 - 3 szénatomos alkil-amincsoportot jelent - (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben Z_4 nukleofil eliminálódó csoportot, így halogénatomot, például klór-, bróm- vagy jódatomot jelent, és R_9 alkil-, alkanoil-, alkoxi-karbonil-, karboxi-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, alkil-szulfonil-, fenil-alkil-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy ciano-alkilcsoportot jelent, és az előzőekben említett alkil- vagy alkoxicsoportok mindig 1 - 3 szénatomosak, az alkanoilcsoportok pedig mindig 2 - 3 szénatomosak.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerelegy-

ben, így diklór-metánban, kloroformban, széntetrakleridban, éterben, tetrahydro-furánban, dioxánban, benzolban, toluolban, acetonitrilben vagy dimetil-formamidban hajtjuk végre, adott esetben a savat aktiváló szernek vagy víselvonószernek, például klór-hangyasav-etilészternek, tionil-kloridnak, foszfor-trikloridnak, foszfor-pentoxidnak, N,N'-diciklohexil-karbodiimidnek, N,N'-diciklohexil-karbodiimid/N-hidroxi-szukcinimidnek, N,N'-karbonil-diimidazolnak vagy N,N'-tionil-diimidazolnak a jelenlétében, és adott esetben szervetlen bázisnak, így nátrium-karbonátnak vagy tercier szerves bázisnak, így trietil-aminnek vagy piridinnek a jelenlétében, ez a két utóbbi egyidejűleg oldószerként is szolgálhat, -25°C és 250°C közötti, előnyösen azonban -10°C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

Ha a (VIII) általános képletű vegyületben az R_3 hidrogénatomot jelent, úgy ezt a megfelelő R_3 csoport helyettesíti, amennyiben ez a reakció során a szokásos védőcsoportok egyikével nincs megvédve.

f./ (X) általános képletű vegyületet redukálunk, a képletben $R_1 - R_4$, A_1 , X_1 és X_3 a fent megadott jelentésű, és A_2 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, egyenes szénláncú, 2 - 4 szénatomos olyan alkilénecsoportot jelent, amelynek az R_3 -H általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódó metilénecsoportját karbonilcsoport helyettesíti.

A redukción előnyösen fém-hidriddel, így lítium-alumínium-hidriddel vagy diboránnal vagy a borán és tioéter

komplexével, például a borán és a dimetil-szulfid komplexével, a megfelelő oldószerben, így dietil-éterben vagy tetrahidro-furánban végezzük el, 0 °C és 80 °C közötti, előnyösen azonban 10 °C és 45 °C közötti hőmérsékleten.

g./ Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A_1 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, 3 - 4 szénatomos olyan alkilcsoportot jelent, amelynek a benzociklohepténgyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesítheti,

(XI) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezünk, a képletben $R_1 - R_4$, A_2 , $X_1 - X_3$ a fent megadott jelentésű és A_1^* adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, egyenes szénláncu, 3 - 4 szénatomos olyan alkilcsoportot jelent, amelynek a benzociklohepténgyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etenilénrész helyettesíti.

A katalitikus hidrogénezést előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban, jégecetben, etil-acetátban vagy dimetil-formamidban hajtjuk végre, 1 - 5 bar, előnyösen 1 - 4 bar nyomásu hidrogéngázzal, hidrogénező katalizátor, így platina, palládium/szén vagy Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, adott esetben savnak, így perklórsavnak a jelenlétében, 0 °C és 80 °C közötti, előnyösen azonban a szobahőmérséklet és 60 °C közötti hőmérsékleten.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására,

amelyek képletében az A_1 kettős kötést tartalmaz, előnyösen Raney-nikkel vagy Lindlar katalizátor jelenlétében végezzük el a megfelelő olyan (XI) általános képletű vegyület katalitikus hidrogénezését, amelynek képletében A_1 hármas kötést tartalmaz.

A katalitikus hidrogénezés során egyidejűleg telítődhet az A_2 csoportban meglévő kettős kötés is.

Az eddig leírt reakcióknál az adott esetben meglévő reakcióképes csoportokat, így a hidroxil-, amino- vagy imino-csoportokat a reakció során a szokásos védőcsoportokkal védhetjük meg, amelyeket a reakció során ismét lehasíthatunk.

A hidroxicsoprot védelmére védőcsoportként szerepelhet például a trimetil-szilil-, acetil-, benzoil-, benzil- vagy a tetrahidro-piranyicsoprot, az imino- vagy az aminocsoport védelmére pedig az acetil-, benzoil-, etoxi-karbonil- vagy a benzilicsoprot.

Az alkalmazott védőcsoportnak az adott esetben ezt követő lehasítását előnyösen hidrolízissel végezzük el, vizes oldószerben, például vízben, vizes izopropanolban, vizes tetrahidro-furánban vagy vizes dioxánban, savnak, így sósavnak vagy kénsavnak vagy alkálifém-hidroxidnak, így nátrium-hidroxidnak vagy kálium-hidroxidnak a jelenlétében, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban a reakcióelegy forráspontján. A benzilicsoprot lehasítását azonban előnyösen hidrogenolízissel végezzük el, például 1 - 7 bar, előnyösen 3 - 5 bar nyomásu hidrogénnel, katalizátor, így palládium/szén katalizátor jelenlétében, oldószerben, így metanolban, etanolban, etil-acetátban vagy jégacetben, az oldathoz adott

esetben savat, így sósavat is adva, és 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten.

Ha a találmány szerinti eljárással olyan (I) általános képletű vegyületet nyerünk, amelynek képletében az R_5 benzil-oxicsoportot jelent, úgy ezt a vegyületet debenzilézéssel a megfelelő hidroxivegyületté alakíthatjuk át.

Az utólagos debenzilézést előnyösen oldószerben, így vízben, vizes etanolban, metanolban, jégecetben, etil-acetátban vagy dimetil-formamidban hajtjuk végre, célszerűen hidrogén gázzal, hidrogénező katalizátor, így Raney-nikkel, platina vagy palládium/szén katalizátor jelenlétében, 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten.

Az így nyert olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek legalább egy királis centrumuk van, a szokásos módon, például oszlopkromatográfiával diasztereomerjeiké illetve enantiomerjeiké választhatjuk szét, például királis tölteten végzett oszlopkromatográfiával vagy optikailag aktív savakkal, például D- vagy L-monometil-borkósavval, D- vagy L-diacetil-brokósavval, D- vagy L-borkósavval, D- vagy L-tejsavval, D- vagy L-kámforsavval, D- vagy L-dibenzoil-borkósavval, D- vagy L-kámforszulfonsavval vagy D- vagy L-kamfánsavval végzett kristályosítással.

Az így nyert (I) általános képletű vegyületeket továbbá savaddíciós sóikká, főleg gyógyászati célokra alkalmazható, élettanilag elfogadható szervetlen vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sóikká alakíthatjuk át. Erre a célra savként szerepelhet például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, ecetsav, tejsav, citromsav, borkósav, borostyán-

kősav, maleinsav vagy a fumársav.

A kiindulási vegyületekként használt (II) - (XI) általános képletű vegyületek részben ismertek a szakirodalomból, illetve ezeket önmagában ismert eljárásokkal előállíthatjuk.

Például a (II) általános képletű kiindulási vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő benzocikloheptén-7-on-származékot a megfelelő fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk, és adott esetben az így nyert vegyületet végül dehidratáljuk és/vagy hidrogénezünk. Az adott esetben így kapott piranil-2-oxivagyületet végül olyan (II) általános képletű vegyületté alakíthatjuk át, amelynek képletében Z_1 halogénatomot jelent.

A kiindulási vegyületekként használt (IV), (V), (VIII), (X) és (XI) általános képletű vegyületeket a megfelelő benzociklohepténszármazékoknak a megfelelő alkil-halogeniddel vagy alkil-aminnal való reakciójával állíthatjuk elő.

Mint azt már a bevezetőben említettük, az (I) általános képletű, új vegyületeknek és élettanilag elfogadható szervesetlen vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sóiknak értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, főleg csekély központi mellékhatásuk és a szívritmust és a vérnyomást csökkentő, kalciumantagonista és/vagy thrombosis elleni hatásuk, valamint a szívnál antiischaemiás és a szív oxigénigényét csökkentő hatásuk.

Biológiai tulajdonságaikra nézve a következő vegyületeket:

A = 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-

-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

B = 2,3-dimetoxi-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

C = 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

D = 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

E = 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén és

F = 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

a következőképp vizsgáltuk:

A szívritmusra kifejtett hatás vizsgálata, patkányokon:

A vizsgálandó vegyületeknek a szívritmusra kifejtett hatását dózisonként két patkányon vizsgáltuk. A patkányok átlagos testsúlya 250 - 300 g volt. A vizsgálat előtt a patkányokat 50 mg/kg i.p. és 10 mg/kg s.c. dózisa Pentobarbitallal narkotizáltuk. A vizsgálandó vegyületeket vizes oldatban (0,1 ml/100 g) injekcióztuk a vena jugularisba.

A vérnyomást az egyik aorta carotisba bekötött kanülön keresztül mértük, a szívverést pedig tülelektrodákról levezetett EKG jelek (II. vagy III. levezetés) formájában regisztráltuk. Az állatok szívverése a kontrollperiódusban 350 - 400 összehúzódnás/perc volt (8/perc).

A következő táblázat tartalmazza a talált értékeket:

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Szívveréscsökkenés, a hatóanyag beadása után 5 perccel (ö/perc)
A	5,0	- 173
B	5,0	- 170
C	5,0	- 180
D	5,0	- 155
E	5,0	- 167
F	5,0	- 130

A találmány szerinti eljárással előállított új hatóanyagok a terápiás dózisban semmilyen toxikus mellékhatást sem mutattak. Így például az A - F hatóanyagok egereken még 10 mg/kg i.v. dózisban sem mutattak semmiféle toxikus mellékhatást, csekély nyugtató hatáson kívül.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján a találmány szerinti új vegyületek alkalmasak az ischaemiás szívbetegségek, például a szívinfarktus kezelésére és megelőzésére és a sinus-tachycardia kezelésére.

A kívánt hatás eléréséhez szükséges dózis nagysága célszerűen egyszer-kétszer napi 0,03 - 0,4 mg hatóanyag/kg testsúly, előnyösen 0,07 - 0,25 mg hatóanyag/kg testsúly. A találmány szerinti eljárással előállított új hatóanyagokat illetve élettanilag elfogadható szerves vagy szervetlen savakkal képzett savaddíciós sóikat, adott esetben más hatóanyagokkal való kombinációkban, a szokásos közömbös hordozó- és/vagy hígítóanyagokkal, például kukoricakeményítővel, tej-cukorral, nádcukorral, mikrokristályos cellulózzal, magnézium-sztearáttal, polivinil-pirrolidonnal, citromsavval, borkő-

savval, vízzel, vizes etanollal, vizes glicerinnel, vizes szorbittal, vizes polietilén-glikollal, propilénglikollal, karboxi-metil-cellulózzal vagy zsírtartalmu anyagokkal, így keményzsírral vagy ezeknek a megfelelő elegyeivel együtt a szokásos galenikus készítményekké, így tablettákká, drassékká, kapszulákká, porokká, szuszpenziókká, cseppekké, ampullákká, szirupokká vagy kúpokká dolgozhatjuk fel.

Példák a kiindulási vegyületek és a hatóanyagok előállítására:

A p é l d a

N-Benzil-N-metil-propargil-amin

78,9 ml (0,6 mól) N-metil-benzil-aminnak és 83,6 ml (0,6 mól) trietil-aminnak 500 ml dietil-éterrel készült oldatához, 22 °C-on jeges hűtés közben 45 perc alatt hozzáadunk 45,4 ml (0,6 mól) propargil-bromidot. Két óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 500 ml vízzel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal megszárítjuk, vákuumban bepároljuk és desztilláljuk. Így 74,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 78 %).

Forráspontja_{15-20 Hgmm}: 108 - 115 °C

B p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-benzil-N-metil-amino)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

40 ml dietil-éter és 34,3 ml (0,467 mól) etil-bromid elegyében 11,4 g (0,467 gatom) magnéziummal frissen készült etil-magnézium-bromidnak 80 ml dietil-éterrel készült oldatába 15 °C-on becspegettünk 170 ml tetrahidro-furánt. Végül a reakcióelegybe 20 - 37 °C-on becspegettjük 74,2 g (0,467 mól)

N-benzil-N-metil-propargil-aminnak 80 ml tetrahydro-furánnal készült oldatát. Az etánfejlődés befejeződése után a reakcióelegybe becssepegtetjük 82,2 g (0,373 mól) 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocikloheptén-7-onnak 160 ml tetrahydro-furánnal készült oldatát. Fél óra múlva a reakcióelegyhez körülbelül 30 °C-on 100 ml 10 %-os ammónium-klorid oldatot adunk, dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist félig telített kálium-karbonát oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyers terméket 3 kg alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal, majd 1 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítjuk. Így 127 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 90 %). R_f értéke: 0,2 (alumínium-oxid; futtatószer: 2 % etanoltartalmu diklór-metán)

C p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocikloheptén

24,2 g (0,064 mól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-benzil-N-metil-amino)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocikloheptént 300 ml metanolban, 4 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, 5 bar hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten, 20 óra hosszat hidrogénezünk. A reakcióelegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk, és az így nyert nyers terméket 1600 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal és 3 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítjuk. Így 24 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 98 %).

R_p értéke: 0,65 (aluminium-oxid; futtatószer: 3 % etanoltartalmu diklór-metán)

D p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-(3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén és 2,3-dimetoxi-7-(3-(N-benzil-N-metil-amino)-propilidén)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén izomerelegye

23,8 g (0,062 mól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén és 5,5 g (0,029 mól) p-toluolszulfonsav-hidrát elegyét 600 ml toluolban vízleválasztóval ellátott visszafolyató hűtő alatt 6 óra hosszat forraljuk. Ezután a reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáttal megszárítjuk, vákuumban bepároljuk, és az így nyert nyers terméket 1600 g aluminium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítva 18,3 g cím szerinti izomerelegyet nyerünk (kitermelés: 80 %).

R_p értéke: 0,87-0,92 (aluminium-oxid; futtatószer: ciklohexán + 50 % etil-acetát elegye)

E p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A D példa cím szerinti izomerelegyből 8,3 grammot (0,0227 mól) 150 ml jégcetben, lg 10 %-os Pd/C katalizátor jelenlétében, 2 bar hidrogénnyomáson, 50 °C-on 4 óra hosszat hidrogénezünk. A vákuumban bepárolt szűrletet diklór-metánban oldjuk, és az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát ol-

dattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal megszá-
rítjuk, vákuumban bepároljuk, és az így nyert nyers terméket
aluminium-oxidon (semleges, aktivitása: II. - III.) diklór-
-metánnal és 15 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal
tisztítva 2,27 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kiterme-
lés: 36,0 %).

R_f értéke: 0,25 (aluminium-oxid; futtatószer: 10 % etanoltar-
talmu diklór-metán)

P e l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9- -tetrahidro-5H-benzocikloheptén

8,15 g (0,0215 mól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-
-benzil-N-metil-amino)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
-benzocikloheptént 120 ml etanolban, 5 bar hidrogénnyomáson,
2 g 10 %-os Pd/C katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten,
7 óra hosszat hidrogénezünk. A vákuumban bepárolt szűrletet
500 g aluminium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) di-
klór-metánnal és 10 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metán-
nal tisztítva 4,55 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kiter-
melés: 72,1 %).

Olvadáspontja: 94 - 96 °C

G p e l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(piranil-2-oxi)-propin-1-il)- -6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A B példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-
-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból és 3-(piranil-
-2-oxi)-propinből. Kitermelés: 96,5 %

R_f értéke: 0,67 (aluminium-oxid; futtatószer: etil-acetát)

H p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-metoxi-7-(3-(piranil-2-oxi)-propin-1-il)-
-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocikloheptén

8,7 ml (13,9 mmól) n-butyl-litium 15 %-os n-hexánes oldatának és 9,6 ml tetrahydro-furánnak elegyében -30 °C-on becszepegtetünk a G példa cím szerinti vegyületének 4,7 grammjából (13 mmól) 80 ml tetrahydro-furánnal készült oldatot. 10 perc múlva a reakcióelegybe -25 °C-on becszepegtetünk 41,4 ml dimetil-szulfoxidot, majd újabb 8 perc múlva 1,22 ml (19,6 mmól) metil-jodidot. A reakcióelegyet egy óra hosszat keverjük még 0 - 15 °C-os hőmérsékleten, majd újabb egy óra hosszat 50 °C-on. A reakcióelegyet telített nátrium-klorid oldatba öntjük, és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyers terméket 400 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal és 3 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítva 3,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 72,0 %).
Olvadáspontja: 67 - 72 °C

I p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-metoxi-7-(3-klór-propin-1-il)-6,7,8,9-tetra-
hydro-5H-benzocikloheptén

6 ml (82 mmól) tionil-kloridnak és a H példa cím szerinti vegyületéből 3,25 grammnak (8,63 mmól) 30 ml kloroformmal készült oldatát egy óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A vákuumban bepárolt nyers terméket 350 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal és 50 % ciklohexánnal tisztítva 2,0 g cím szerinti vegyületet

nyerünk (kitermelés: 74,6 %).

Olvadáspontja: 66 - 70 °C

J p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-(3-(piranil-2-oxi)-propin-1-il)-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(piranil-2-oxi)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és mezil-kloridból, piridinben állítjuk elő, 45 °C-on. Kitermelés: 68,2 %
R₂ értéke: 0,62 (aluminium-oxid; futtatószer: diklór-metán)

K p é l d a

2,3-Dimetoxi-6,7-epoxi-7-(3-(piranil-2-oxi)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A J példa cím szerinti vegyületéből 27 grammot (0,078 mól) 800 ml kloroformban oldunk, és ehhez az oldathoz adjuk 36,6 g (0,2 mól) m-klór-peroxibenzooesavnak 1000 ml kloroformmal készült oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 14 óra hosszat keverjük. A maradék peroxidot 400 ml 10 %-os nátrium-hidrogén-szulfid oldattal elbontjuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal majd vízzel mosuk, magnézium-szulfáttal megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az így nyert nyers terméket 1600 g aluminium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítva 9,3 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 33 %).

R₂ értéke: 0,48 (aluminium-oxid; futtatószer: diklór-metán)

L p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-(3-(piranil-2-oxi)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on

A K példa cím szerinti vegyületéből 9,25 grammot

(25,8 mmól) 700 ml toluolban oldunk, az oldathoz 2 g (10,5 mmól) p-toluolszulfonsav-hidrátot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 13 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, magnézium-szulfáttal megszáritjuk, vákuumban bepároljuk, és az így nyert nyers terméket 1000 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) 50 % ciklohexán és 50 % diklór-metán elegyével tisztítva 1,9 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 20,5 %).

R_p értéke: 0,64 (alumínium-oxid; futtatószer: 3 % etanoltartalmu diklór-metán)

M p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-(3-metánszulfonil-oxi-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on

Az L példa cím szerinti vegyületéből és mezil-kloridból, piridinben állítjuk elő, 45 °C-on. Kitermelés: 12,7 %

N p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on

Az M példa cím szerinti vegyületéből és 2 ekvivalens N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-aminból állítjuk elő, 80 °C-on. Kitermelés: 7,0 %

1. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

3,2 g (0,0079 mól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-cinnemil-N-metil-amino)-propin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

-benzocikloheptént 40 ml jégecet és 2 ml perklórsav elegyében, 0,5 g 10 %-os Pd/C katalizátor jelenlétében, 3,5 bar nyomású hidrogénnel, 60 °C-on, 2 óra hosszát hidrogénezünk. A vákuumban bepárolt szűrletet diklór-metánban oldjuk, és az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk, és a vákuumban bepárolt nyers terméket 280 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítjuk. Az oldathoz etil-acetát/sósavas éter elegyet adva 1,77 g cím szerinti vegyület válik ki (kitermelés: 51,9 %).

Olvadáspontja: 159 - 160,5 °C

2. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén

1,1 g (0,0025 mól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténnek 15 ml piridinnel készült oldatához szobahőmérsékleten 0,2 ml metil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet 45 °C-on 2 óra hosszát keverjük. A vákuumban bepárolt nyers terméket diklór-metán/víz kétfázisú elegyében oldjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk, vákuumban bepároljuk, és az így kapott nyers terméket 100 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) 1 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítva 0,66 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 60,6 %).

Elemi összetétele (%):

Számított: C 74,45 H 7,64 N 3,22

Talált: 74,30 7,49 3,02

3. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-cinnamil-N-metil-amine)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

1,0 g (3 mmól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén, 0,5 g (3 mmól) cinnamil-klorid és 0,34 g (3 mmól) trietil-amin elegyét egy óra hosszat 80 °C-on tartjuk. A lehűtött reakcióelegyhez 2 mólos nátrium-hidroxid oldatot adunk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyers terméket 160 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítjuk, majd a termék acetonos oldatához sósavas étart adva 300 mg cím szerinti vegyület válik ki (kitermelés: 24 %).

Olvadáspontja: 234 °C

4. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(4-bróm-fenil)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 3-(4-bróm-fenil)-1-bróm-propánból és 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből.

Kitermelés: 25 %

Olvadáspontja: 174 °C

5. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-metoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

1,75 g (5,67 mmól) 2,3-dimetoxi-7-metoxi-7-(3-klórpropin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén és 2,21 g (11,3 mmól) N-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin elegyét másfél óra hosszat 95 °C-on tartjuk. A lehűtött nyers terméket 400 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal és 1 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítva 2,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk (ki-termelés: 90,6 %).

Olvadáspontja: 67 - 70 °C

6. p é l d e

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-trifluor-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

1,0 g (2,4 mmól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptént és 0,5 g (4,8 mmól) trietil-amint 20 ml diklór-metánban oldunk, és az oldatba becssepegtetünk 0,59 g (3,5 mmól) trifluor-metánszulfonsav-kloridot. A reakcióelegyet 16 óra múlva vákuumban bepároljuk, és a nyers terméket 160 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítjuk, majd a termék acetonos oldatához sósavas étert adva 490 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (ki-termelés: 97 %).

Olvadáspontja: 160 °C

7. p é l d e

a./ N-(3-(2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-il)-propil)-N-metil-3,4-dimetoxi-fahéjsavamid

1,2 g (6 mmól) 3,4-dimetoxi-fahéjsavat 60 ml etil-acetátban szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz hozzáadunk 1,0 g (6 mmól) N,N'-karbonil-diimidazolt, és a reakcióelegyet 40 °C-on negyed óra hosszat keverjük. Ehhez a szuszpenzióhoz hozzácepegtetünk 2,0 g (6 mmól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptént, majd a reakcióelegyet 28 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A lehűtött reakcióelegyhez 2 mólos nátrium-hidroxid oldatot adunk, és etil-acetáttal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk, vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 380 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítva 1,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 45 %).

Olvadáspontja: 145 - 146 °C

R_f értéke: 0,6 (aluminium-oxid; futtatószer: 5 % etanoltartalmú diklór-metán)

b./ 2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3,4-dimetoxi-cinnamil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

0,11 g (3 mmól) lítium-alumínium-hidrid és 15 ml vízmentes tetrahidro-furán elegyében 5 °C-on becsepegtetjük 1,3 g (2,7 mmól) N-(3-(2,3-dimetoxi-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-yl)-propil)-N-metil-3,4-dimetoxi-fahéjsavamidnak 10 ml vízmentes tetrahidro-furánnal készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 19 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegybe jeges hűtés közben egymásután becsepegtetünk 0,1 ml vizet, 0,1 ml 15 %-os nátrium-hidroxid

oldatot és 0,3 ml vizet. A csapadékot leszivatjuk, tetrahidro-furánnal mossuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 160 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal tisztítjuk, majd a termék acetonos oldatához sósavas étert adva 80 mg cím szerinti vegyület válik ki (kitermelés: 6 %).

Olvadáspontja: 199 °C

8. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

2 ml dietil-éterben 0,26 g (10,6 mgatom) magnéziumból és 1 ml dietil-éterben 0,85 ml (10,6 mmól) etil-bromidból frissen előállított etil-magnézium-bromid oldatba 15 °C-on becssepegtetünk 3,8 ml tetrahidro-furánt. Végül az elegybe 20 - 27 °C-on becssepegtetjük 2,47 g (10,6 mmól) 3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propinnak 2 ml tetrahidro-furánnal készült oldatát. Az etánfejlődés befejeződése után a reakcióelegybe becssepegtetjük 1,87 g (8,5 mmól) 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onnak 4 ml tetrahidro-furánnal készült oldatát. Fél óra múlva a reakcióelegybe körülbelül 30 °C-on becssepegtetünk 15 ml 10 %-os ammónium-klorid oldatot. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist félig telített kálium-karbonát oldattal majd vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal megsűrítjük, vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyers terméket 400 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal majd 3 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metán-

nal tisztítva 2,27 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 59,0 %).

Olvadáspontja: 114 - 117 °C

9. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/(3-(N-cinnamil-N-metil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-cinnamil-N-metil-amino)-prop-1-inből és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 39 %

Olvadáspontja: 214 °C

10. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból és 3-(N-metil-N-(2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propinből. Kitermelés: 42,7 %

Olvadáspontja: 112 - 113 °C

11. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból és 3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propinből. Kitermelés: 81,8 %. Olvadáspontja: 86 - 88 °C

12. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból és 3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propinből. Kitermelés: 64,4 %

Olvadáspontja: 101 - 104 °C

13. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-oxalát

3,3 g (8 mmól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptént 40 ml jégecetben, 0,3 g 10 %-os Pd/C katalizátor jelenlétében, 1 bar nyomású hidrogénnel, szobahőmérsékleten fél óra hosszat hidrogénezünk. A vákuumban bepárolt szűrletet diklór-metánban oldjuk, majd az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk, vákuumban bepároljuk és az így kapott nyers terméket 300 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal és 15 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítjuk. Végül a termék etil-acetát/dietil-éteres oldatához oxálsavat adva 1,64 g cím szerinti vegyület válik ki (kitermelés: 73,9 %).

Olvadáspontja: >40 °C (zsugorodás)

Elemi összetétele (%):

Számított: C 64,97 H 7,59 N 2,71

Talált: 65,00 7,72 2,52

14. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-oxalát

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil-1-ül/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből.

Kitermelés: 81,3 %

R_p értéke: 0,28 (aluminium-oxid; futtatószer: 3 % etanoltartalmú diklór-metán)

15. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 16. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén és 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propilidén/-5,6,8,9-tetrahidro-benzocikloheptén izomerelegyből. Kitermelés: 55,6 %

Olvadáspontja: 158 - 160 °C

16. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén és 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-ami-

no)-propilidén/-5,6,8,9-tetrahidro-benzocikloheptén izomerelegyből 1,65 milligrammot (3,75 mmól) 20 ml etanolban, 0,2 g 10 %-os Pd/C katalizátor jelenlétében, 5 bar nyomású hidrogénnel, szobahőmérsékleten, 7 óra hosszat hidrogénezünk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a termék acetonos oldatához sósavas étert adva 0,85 g cím szerinti vegyület válik ki (kitermelés: 47,5 %).

Olvadáspontja: 155 - 156 °C

17. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil-1-11/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből.

Kitermelés: 60,6 %

Olvadáspontja: 91 °C

18. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 16. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén és 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propilidén/-5,6,8,9-tetrahidro-benzocikloheptén izomerelegyből. Kitermelés: 76,9 %

Olvadáspontja: 164 - 165 °C

19. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 16. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén és 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propilidén/-5,6,8,9-tetrahidro-benzocikloheptén izomerelegyből. Kitermelés: 55,8 %
Olvadáspontja: 204 - 206 °C

20. p é l d a

2,3,7-Trimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3,7-trimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidrokloridból. Kitermelés: 83,1 %
Olvadáspontja: 135 - 137 °C

21. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és metánszulfonsav-2-(4-fluor-fenil)-etilészterből. Kitermelés: 30,3 %
Olvadáspontja: 122 - 124 °C

22. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-

-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-
-5H-benzociklohepténből és metánszulfonsav-2-(4-benzil-oxi-
-fenil)-etilészterből. Kitermelés: 30,1 %

Olvadáspontja: 170 - 171 °C

23. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-amino-3,5-di-
klór-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo-
cikloheptén-oxalát

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-
-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-
-5H-benzociklohepténből és 2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil-
-bromidból. Kitermelés: 36,8 %

Olvadáspontja: >75 °C (bomlik)

Elemi összetétele (%):

Számított: C 56,74 H 6,35 N 4,90 Cl 12,41

Talált: 56,57 6,58 4,74 12,59

24. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(4-amino-3,5-di-
bróm-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
-benzocikloheptén-oxalát

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-
-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-
-5H-benzociklohepténből és 3-(4-amino-3,5-dibróm-fenoxi)-pro-
pil-kloridból. Kitermelés: 44,9 %

Olvadáspontja: >80 °C (bomlik)

Elemi összetétele (%):

Számított: C 48,71 H 5,55 N 4,06 Br 23,15

Talált: 48,59 5,70 3,91 23,42

25. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-N-(3-(4-ciano-fenil)-propil)-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és 3-(4-ciano-fenil)-propil-bromidból. Kitermelés: 86,2 %

Olvadáspontja: 79 - 81 °C

26. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-N-(2-(4-nitro-fenil)-etil)-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és 2-(4-nitro-fenil)-etil-bromidból.

Kitermelés: 46,3 %

Elemi összetétele (%):

Számított: C 67,85 H 7,74 N 6,33

Talált: 67,75 7,98 6,55

R₂ értéke: 0,25 (aluminium-oxid; futtatószer: ciklohexán + 50 % etil-acetát)

27. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-(3-(N-metil-N-(3-(4-amino-3,5-dibrom-fenoxi)-propil)-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és 3-(4-amino-3,5-dibrom-fenoxi)-1-klór-propánból. Kitermelés: 21,8 %

Olvadáspontja: 80 °C (bomlik)

28. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és 3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-1-klór-propánból. Kitermelés: 21,1 %

Olvadáspontja: 146 - 147 °C

29. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metil-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-(3-(N-metil-amino)-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és 3-(3-metil-fenoxi)-1-klór-propánból. Kitermelés: 9,7 %

Olvadáspontja: 126 - 127 °C

30. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-trifluor-metánsulfoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 6. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxifenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és trifluor-metánszulfonsav-kloridból. Kitermelés: 76,4 %

Olvadáspontja: 144 - 146 °C

31. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 6. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és metánszulfonsav-kloridból. Kitermelés: 73,2 %

Olvadáspontja: 162 - 164 °C

32. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

Az 1. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 67,2 %

Olvadáspontja: 47 °C

33. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-propil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 30 %

Elemi összetétele (%):

Számított: C 64,34 H 6,80 N 2,78 Cl 7,03

Talált: 64,25 6,79 2,57 7,04

34. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 18 %

Olvadáspontja: 167 °C

35. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propinből és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 42 %

Olvadáspontja: 231 °C

36. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-fluor-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 28 %

Olvadáspontja: 178 °C

37. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-

-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 40 %

Olvadáspontja: 187 °C

38. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 65 %

Olvadáspontja: 149 - 150 °C

39. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 58 %

Olvadáspontja: 99 - 100 °C

40. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

tén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3,4-dimetil-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 63 %
Olvadáspontja: 179 °C

41. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 28 %
Olvadáspontja: 168 °C

42. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidrokloridból. Kitermelés: 41 %
Olvadáspontja: 168 °C

43. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 36 %

Olvadáspontja: 188 - 189 °C

44. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propén-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

1,0 g (0,002 mól) 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptént 15 ml etanolban, 0,15 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, 1 bar nyomású hidrogénnel, szobahőmérsékleten, 3 és fél óra hosszat hidrogénezünk. A reakcióelegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a nyers terméket 360 g alumínium-oxidon (semleges, aktivitása: II.-III.) diklór-metánnal, majd 2 %-ig növekvő etanoltartalmu diklór-metánnal tisztítjuk. Végül a termék acetonos oldatához sósavas étert adva 180 mg oím szerinti vegyület válik ki (kitermelés: 19 %).

Olvadáspontja: 165 - 166 °C

45. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-benzil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 50 %

Elemi összetétele (%):

Számított: C 72,61 H 8,53 N 3,39

Talált: 72,44 8,51 3,29

R_f értéke: 0,33 (aluminium-oxid, futtatószer: 5 % etanoltartalmu diklór-metán)

46. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 6. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből és metánszulfonsav-kloridból. Kitermelés: 20 %

Olvadáspontja: 146 - 148 °C

47. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-/N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino/-propinből és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 97 %

Olvadáspontja: 217 °C

48. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-fenil-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 47 %

Olvadáspontja: 194 - 195 °C

49. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 76 %

Olvadáspontja: 184 - 185 °C

50. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-fenil-propil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 40 %.

Olvadáspontja: 187 °C

51. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-propinból és 2,3-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 57 %.

Olvadáspontja: 185 - 186 °C

52. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-

-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-
-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-
-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metil-fenil)-etil)-amino)-
-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Ki-
termelés: 42 %

Olvadáspontja: 169 °C

53. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-
-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-on

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-
-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propin-
-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-onból hidro-
génnel. Kitermelés: 22,4 %

IR spektrum (KBr): CO 1725 cm⁻¹

M⁺ : 455

54. p é l d a

2,3-Dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil)-
-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidro-
klorid

A 3. példával analóg módon állítjuk elő 2,3-dimetoxi-
-7-/3-(N-metil-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocik-
lohepténből és metánszulfonsav-2-(4-benzil-oxi-fenil)-etil-
észterből. Kitermelés: 47,4 %

Olvadáspontja: 160 - 161 °C

55. p é l d a

7-Hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-ami-
no)-propin-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén

A 8. példával analóg módon állítjuk elő 3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propinból és 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-onból. Kitermelés: 56,2 %
Olvadáspontja: 85 - 89 °C

56. p é l d a

7-Hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 13. példával analóg módon állítjuk elő 7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil-1-il/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepténből. Kitermelés: 64,6 %.

Olvadáspontja: 147 - 148 °C

57. p é l d a

7-/3-(N-Metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-hidroklorid

A 16. példával analóg módon állítjuk elő 7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-8,9-dihidro-5H-benzocikloheptén és 7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propilidén/-5,6,8,9-tetrahidro-benzocikloheptén izomerelegyből. Kitermelés: 52,8 %

Olvadáspontja: 141 - 142 °C

Példák a gyógyszerkészítmények előállítására:

I. p é l d a

Tabletták, egyenként 10 mg 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén hatóanyagtartalommal

Összetétel:

1 tablettá tartalmaz:

Hatóanyag	10,0 mg
Kukoricakeményítő	57,0 mg
Tejocukor	48,0 mg
Polivinil-pirrolidon	4,0 mg
Magnézium-sztearát	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot, a kukoricakeményítőt, a tejocukrot és a polivinil-pirrolidont összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A nedves elegyet 1,5 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk, és a granulátumot körülbelül 45 °C-on megszárítjuk. A száraz granulátumot 1,0 mm lyukbőségű szitán átdörzsöljük, és az elegyet a magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kész keveréket tablettázó gépen 7 mm átmérőjű, osztórovátkával ellátott tablettákká préseljük.

Tablettasúly: 120 mg

II. p é l d e

Drazsók, egyenként 5 mg 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén hatóanyagtartalommal

1 drazsémag tartalmaz:

Hatóanyag	5,0 mg
Kukoricakeményítő	41,5 mg
Tejocukor	30,0 mg
Polivinil-pirrolidon	3,0 mg
Magnézium-sztearát	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot, a kukoricaakeményítőt, a tejsourkrot és a polivinil-pirrolidont egymással jól elkeverjük, és a keveréket vízzel megnedvesítjük. A nedves elegyet 1 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk, 45 °C-on megsáprítjuk, és a száraz granulátumot ugyanezen a szitán átdörzsöljük. Ezután az elegyhez hozzáadjuk a magnézium-sztearátot, összekeverjük, és a kész keveréket tablettázó gépen 6 mm átmérőjű, domború drassémagokká préseljük. Az így előállított drassémagokat ismert módon bevonattal látjuk el, ami lényegében cukorból és talkumból áll. A kész drassékat viasszal polírozzuk.

Drassésúly: 130 mg

III. p é l d a

Ampullák, egyenként 5 mg 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén hatóanyagtartalommal

1 ampulla tartalmaz:

Hatóanyag	5,0 mg
Szorbit	50,0 mg
Injekciós alkalmas víz	ad 2,0 ml

Előállítási eljárás:

Megfelelő készülékben feloldjuk a hatóanyagot az injekciós alkalmas vízben, és az oldatot a szorbittal izotóniássá tesszük. Az oldatot membránszűrőn keresztül szűrjük, és a szűrletet nitrogén védőgáz alatt tisztított és sterilizált ampullákba töltjük. Az ampullákat autoklávba helyezzük, és áramló vízgőzzel 20 percig sterilizáljuk.

IV. p é l d a

Kúpok, egyenként 15 mg 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-

-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén hatóanyagtartalommal

1 kúp tartalmaz:

Hatóanyag	0,015 g
Keményzsír (pl. Witepsol H19 és W45)	<u>1,685 g</u>
	1,700 g

Előállítási eljárás:

A keményzsírt megolvasztjuk. A 38 °C-os olvadékban az őrölt hatóanyagot homogénre diszpergáljuk. Ezután az olvadékot 35 °C-ra hűtjük és enyhén előhűtött kúpformákba töltjük.

V. p é l d a

Cseppek, 0,2 g/100 ml koncentrációjú 2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén hatóanyagtartalommal

100 ml oldat tartalmaz:

Hatóanyag	0,2 g
Hidroxi-etil-cellulóz	0,15 g
Borkósav	0,1 g
Szorbitoldat (szárazanyagtartalma: 70 %)	30,0 g
Glicerín	10,0 g
Benzoésav	0,15 g
Desztillált víz	ad 100 ml

Előállítási eljárás:

A desztillált vizet 70 °C-ra melegítjük, majd a vízben keverés közben feloldjuk a hidroxi-etil-cellulózt, a benzoésavat és a borkósavat. Ezután az oldatot szobahőmérsékletűre hűtjük, és a lehűtött oldathoz keverés közben hozzáadjuk a glicerint és a szorbitoldatot. Az oldathoz szobahőmérsékleten,

keverés közben hozzáadjuk a hatóanyagot, és az oldatot a teljes feloldódásig keverjük. Ezután az oldatot légtelenítés céljából vákuumban keverjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű benzocikloheptén-származékok - a képletben

X_1 hidrogénatomot, X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot, hidroxicsoporthat vagy 1 - 3 szénatomos alkoxicsoporthat jelent, vagy

X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képez és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy

X_1 és X_2 a közöttük levő szénatommal együtt karbonilcsoporthat képez és X_3 hidrogénatomot jelent,

R_1 hidrogén-, halogénatomot, trifluor-metil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy fenil-alkoxicsoporthat jelent,

R_2 hidrogén-, halogénatomot, hidroxil-, alkoxil-, fenil-alkoxil- vagy alkilcsoporthat jelent, vagy

R_1 és R_2 együtt 1 - 2 szénatomos alkilén-dioxicsoporthat képez,

R_3 hidrogénatomot, alkilcsoporthat vagy 3 - 5 szénatomos alkilcsoporthat jelent,

R_4 (a) általános képletű csoporthat jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,

R_5 hidrogén-, halogénatomot, alkil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxil-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-amino-, bisz(alkil-szulfonil)-amino-, N -alkil-(alkil-szulfonil-amino)-, ciano-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonilcsoporthat

vagy adott esetben egy alkil-, fenil-alkil-, 2-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-n-propil-, 2-hidroxi-n-propil-, alkil-szulfonil-, ciano-alkil-, alkoxi-karbonil-, karboxi-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-szulfonilcsoporttal szubsztituált hidroxicsoportot jelent,

R_6 hidrogén-, halogénatomot, alkil-, hidroxi-, alkoxi-, ciano- vagy trifluor-metilcsoportot jelent, vagy

R_5 és R_6 együtt 1 - 2 szénatomos alkilén-dioxicsoportot képez, és

R_7 hidrogén-, halogénatomot, alkil- vagy alkoxicsoportot jelent,

A_1 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, 3 - 4 szénatomos alkilénecsoportot jelent, amelynek a benzocikloheptényűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etinilénrész helyettesítheti, és

A_2 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, 2 - 5 szénatomos alkilénecsoportot jelent, amelynek, ha n értéke 0, az R_4 csoporthoz kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesítheti, és

az értelmezésben felsorolt alkil- vagy alkoxicsoportok mindig 1 - 3 szénatomosak, az alkanoilcsoportok pedig mindig 2 - 3 szénatomosak -

valamint enantiomerjeik, diasztereomerjeik és/vagy savaddíciós sóik, főleg szervetlen vagy szerves savakkal képzett élettanilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására azaz jellemezve, hogy

- a./ (II) és (III) általános képletű vegyületet egymással reagáltatunk, a képletekben R_1 , R_2 , R_4 , A_1 , A_2 és $X_1 - X_3$ jelentése a tárgyi körben megadott, és a Z_1 , Z_2 csoportok egyike R_3 -NH- általános képletű csoportot jelent, a képletben R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, és a Z_1 , Z_2 csoportok másika pedig nukleofil eliminálódó csoportot jelent, vagy
- b./ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X_3 hidrogénatomot jelent,
(IV) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezünk, a képletben $R_1 - R_4$, X_1 , X_2 , A_1 és A_2 jelentése a tárgyi körben megadott, azonban X_4 hidroxicsoporthat jelent, vagy
 X_1 és X_4 együtt további szén-szén kötést képez, vagy
 X_4 és az A_1 csoport szomszédos telített szénatomja együtt szén-szén kötést képez, vagy
- c./ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X_1 és X_3 további szén-szén kötést képez,
(V) általános képletű vegyületből - a képletben $R_1 - R_4$, A_1 és A_2 jelentése a tárgyi körben megadott - HZ_3 általános képletű vegyületet hasítunk ki, a képletben Z_3 lehasítható csoportot jelent, vagy
- d./ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X_3 hidroxicsoporthat jelent,
(VI) és (VII) általános képletű vegyületet egymással reagáltatunk, a képletekben $R_1 - R_4$, A_1 és A_2 jelentése a tárgyi körben megadott, és Me alkálifématomot vagy $-MgHal$ általános képletű csoportot jelent, a képletben Hal klór-,

- bróm- vagy jódatomot jelent, vagy
- e./ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_5 alkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-amino-, bisz(alkil-szulfonil)-amino-, (N-alkil)-alkil-szulfonil-amino-, alkil-tio-, alkoxi-, alkoxi-karbonil-oxi-, karboxi-alkoxi-, alkoxi-karbonil-alkoxi-, fenil-alkoxi-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, ciano-alkoxi-, alkil-szulfonil-oxi- vagy trifluor-metil-szulfonil-oxiesoportot jelent,
- (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben $R_1 - R_3$, A_1 , A_2 , $X_1 - X_3$ jelentése a tárgyi körben megadott, R_4^1
- (b) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke, R_6 és R_7 jelentése a tárgyi körben megadott és R_8 hidroxil-, amino- vagy 1 - 3 szénatomos alkil-amino-csoportot jelent - (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben Z_4 nukleofil eliminálódó csoportot jelent, és R_9 alkil-, alkanoil-, alkoxi-karbonil-, karboxi-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, alkil-szulfonil-, fenil-alkil-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy ciano-alkil-csoportot jelent, és az előzőekben említett alkil- vagy alkoxi-csoportok mindig 1 - 3 szénatomosak, az alkanoil-csoportok pedig mindig 2 - 3 szénatomosak, vagy
- f./ (X) általános képletű vegyületet redukálunk, a képletben $R_1 - R_4$, A_1 , X_1 és X_3 a tárgyi körben megadott jelentésű, és A_2^2 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált egyenes szénláncu, 2 - 4 szénatomos olyan alkilén-csoportot jelent, amelynek az R_3-N általános kép-

letű csoport nitrogénatomjához kapcsolódó metilénecsoporthat karbonilcsoport helyettesíti, vagy

g./ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A_1 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált egyenes szénláncú, 3 - 4 szénatomos olyan alkilénecsoporthat jelent, amelynek a benzociklohepténgyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesítheti,

(XI) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezünk, a képletben $R_1 - R_4$, A_2 , $X_1 - X_3$ a tárgyi körben megadott jelentésű, és A_1 adott esetben egy 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, egyenes szénláncú, 3 - 4 szénatomos olyan alkilénecsoporthat jelent, amelynek a benzociklohepténgyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etenilénrész helyettesíti, és

ha szükséges, az a./ - g./ eljárás során a reakcióképes csoportok védelmére használt védőcsoportot a reakció végén lehasítjuk, és

végül kívánt esetben az így kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_5 benzil-oxicsoporthat jelent, debenzilezéssel a megfelelő hidroxivegyületté alakítjuk át és/vagy

az így kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek legalább egy királis centruma van, diasztereomerjeire vagy enantiomerjeire választjuk szét és/vagy

az így kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává, főleg szervetlen vagy szerves savval képzett, élettanilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében
- X_1 hidrogénatomot, X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot, hidroxil- vagy metoxi csoportot jelent, vagy
- X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képez, és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy
- X_1 és X_2 a közöttük levő szénatommal együtt karbonil csoportot képez és X_3 hidrogénatomot jelent,
- R_1 hidrogénatomot, metil- vagy metoxi csoportot jelent,
- R_2 hidrogénatomot, metil- vagy metoxi csoportot jelent,
- R_3 metil csoportot jelent,
- R_4 (a) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,
- R_5 hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot, hidroxil-, metoxi-, ciano-, metil-, nitro-, amino-, metil-szulfonil-, trifluor-metil-szulfonil-oxi- vagy benzil-oxi csoportot jelent,
- R_6 hidrogén-, klór- vagy brómatomot vagy metoxi csoportot jelent,
- R_7 hidrogén-, klór- vagy brómatomot jelent,
- A_1 n-propilén csoportot jelent, amelynek a benzocikloheptén-gyűrűhöz kapcsolódó etilénrészét etenilén- vagy etinilén-rész helyettesítheti, és
- A_2 etilén- vagy n-propilén csoportot jelent, vagy olyan n-propilén csoportot, amelynek, ha n értéke 0, az R_4 csoporthoz kapcsolódó etilénrészét etenilénrész helyettesíti,
- valamint enantiomerjeik, diasztereomerjeik és/vagy savaddíciós sóik előállítására azzal jellemezve, hogy a megfelelő ki-

indulási vegyületeket reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X_1 hidrogénatomot, X_2 hidrogénatomot és X_3 hidrogénatomot vagy hidroxiosoportot jelent, vagy

X_1 és X_3 együtt további szén-szén kötést képez, és X_2 hidrogénatomot jelent, vagy

X_1 és X_2 a közöttük levő szénatommal együtt karbonilcsoportot képez és X_3 hidrogénatomot jelent,

R_1 metoxicsoportot jelent,

R_2 metoxicsoportot jelent,

R_3 metilcsoportot jelent,

R_4 (a) általános képletű csoportot jelent, a képletben n értéke 0 vagy 1 lehet,

R_5 metoxi- vagy metil-szulfonil-oxicsoportot jelent,

R_6 hidrogénatomot vagy metoxicsoportot jelent,

R_7 hidrogénatomot jelent,

A_1 n-propilén-csoportot jelent, és

A_2 etilén- vagy n-propilén-csoportot jelent,

valamint enantiomerjeik, diasztereomerjeik és/vagy savaddíciósóik előállítására azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén, vagy

2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén, vagy

2,3-dimetoxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-etil)-amino)-

-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén, vagy
2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metoxi-fenil)-
-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén,
vagy

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(3-(3-metoxi-fenoxi)-
-propil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohep-
tén és

2,3-dimetoxi-7-hidroxi-7-/3-(N-metil-N-(2-(3-metánszulfonil-
-oxi-fenil)-etil)-amino)-propil/-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo-
cikloheptén,

valamint enantiomerjeik, diasztereomerjeik és/vagy savaddíciós
sóik előállítására azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindu-
lási vegyületeket reagáltatjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti a./ vagy e./ eljárás azzal
jellemezve, hogy a reakciót savmegkötőszer jelenlétében hajt-
juk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti a./ eljárás azzal jelle-
mezve, hogy a reakciót 0 °C és 150 °C közötti, előnyösen
azonban 50 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

7. Az 1. igénypont szerinti b./ vagy g./ eljárás az-
zal jellemezve, hogy a katalitikus hidrogénezést platina,
palládium/szén vagy Raney-nikkel katalizátor jelenlétében
hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont szerinti b./ eljárás azzal jelle-
mezve, hogy a katalitikus hidrogénezést sav, így perklórsav
jelenlétében hajtjuk végre.

9. Az 1. igénypont szerinti b./ vagy g./ eljárás az-
zal jellemezve, hogy a katalitikus hidrogénezést 0°C és 80 °C

közötti, előnyösen azonban a szobahőmérséklet és 60 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

10. Az 1. igénypont szerinti c./ eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót savmegkötőszer vagy sav jelenlétében hajtjuk végre.

11. Az 1. igénypont szerinti c./ eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 °C és 100 °C közötti, előnyösen azonban 20 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

12. Az 1. igénypont szerinti c./ eljárás, a 10. és a 11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kapott izomerelegyet kromatográfiás módszerrel választjuk szét.

13. Az 1. igénypont szerinti d./ eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót védőgáz alatt és 0 °C és 50 °C közötti, előnyösen azonban szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

14. Az 1. igénypont szerinti e./ eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót a savat aktiváló szer vagy vízelvonó szer jelenlétében hajtjuk végre.

15. Az 1. igénypont szerinti e./ eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót -25 °C és 250 °C közötti, előnyösen azonban -10 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

16. Az 1. igénypont szerinti f./ eljárás azzal jellemezve, hogy a redukciót fém-hidriddel vagy borán és tioéter komplexével hajtjuk végre.

17. Az 1. igénypont szerinti f./ eljárás azzal jellemezve, hogy a redukciót 0 °C és 80 °C közötti, előnyösen azonban 10 °C és 45 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

18. Az 1. - 17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben hajtjuk végre.

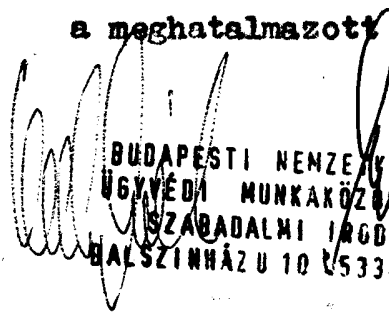
19. Az 1. - 18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakció után az alkalmazott védőcsoport lehasítását hidrolízissel, vagy ha a védőcsoport benzilcsoport, úgy hidrogenálizissel végezzük el.

20. Eljárás az (I) általános képletű vegyületeket, enantiomerjeiket, diasztereomerjeiket és/vagy szerves savakkal képzett, élettanilag elfogadható savaddícióssóikat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítményekben szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyaggal együtt kikészítjük.

A Dr. Karl Thomae GmbH

helyett

a meghatalmazott


BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRODA
HALSZINHÁZ U 10 1533-73

2 copy miz
Le Controlo

1160/89

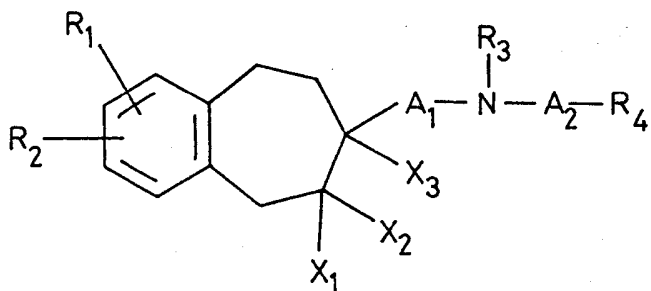
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

16333

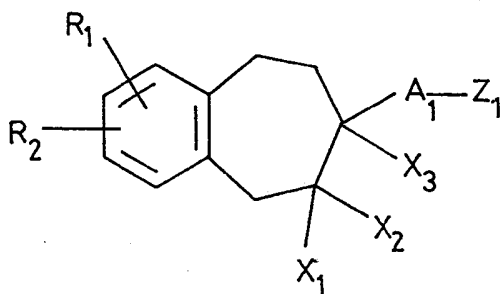
49.152 / BE

-54616-

2 / 1



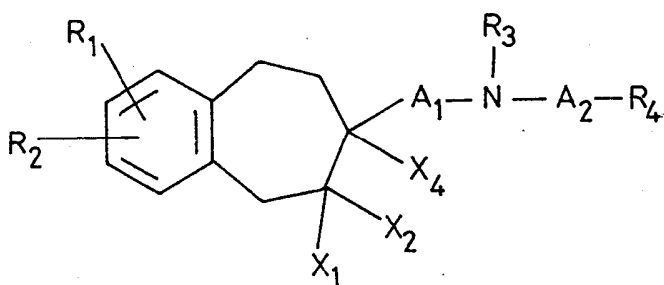
(I)



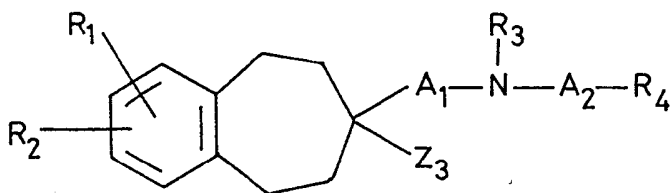
(II)

Z2-A2-R4

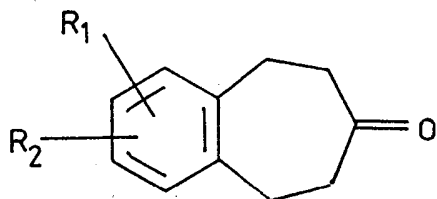
(III)



(IV)

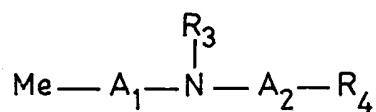


(V)

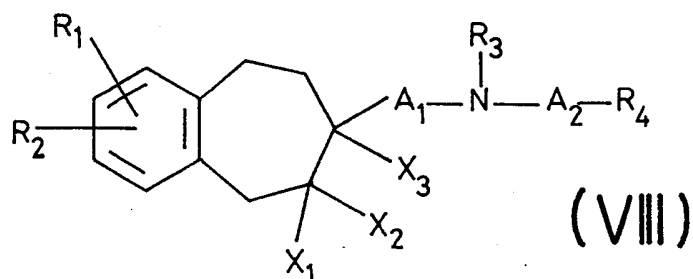


(VI)

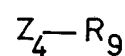
BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRODA
DALSZÍNHÁZ U 10 1533-73



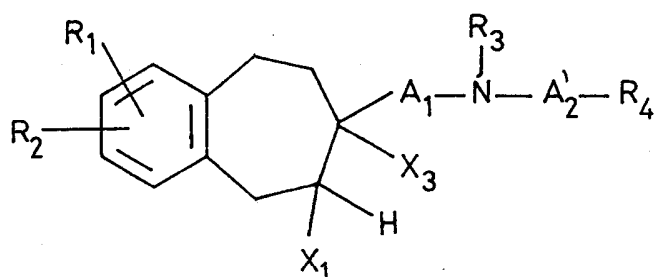
(VII)



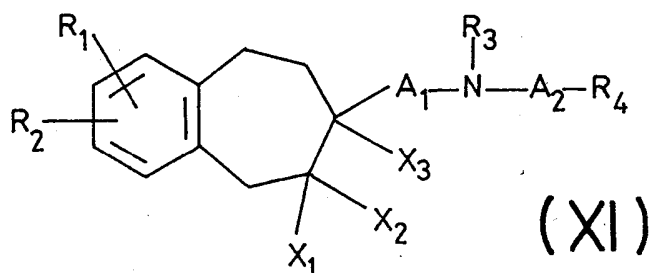
(VIII)



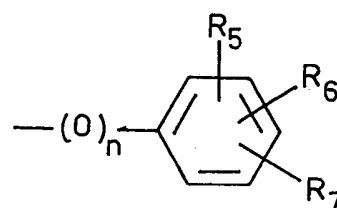
(IX)



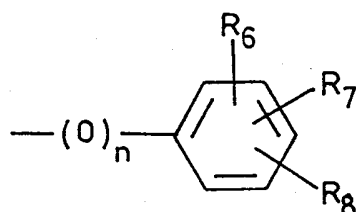
(X)



(XI)



(a)



(b)