

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

198194 B

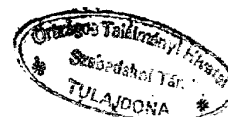
(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 273/01
C 07 D 413/06
A 61 K 31/395

(22) Bejelentés napja: 1986.12.30. (21) (5513/86)

(41) (42) Közzététel napja: 1989.02.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1989.11.28.



(72) Feltalálók:

RÓZSA László,	45%,
dr. PETŐCZ Lujza,	20%,
dr. FEKETE Márton,	10%,
SZIRTNÉ KISZELLY Enikő,	12%,
HEGEDŰS Mária,	7%,
GACSÁLYI István,	6%,
Budapest, HU	

(73) Szabadalmaz:

Egis Gyógyszergyár,
Budapest, HU

(54) ELJÁRÁS ÚJ DIOXAZOCIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZEZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

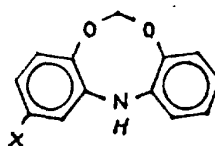
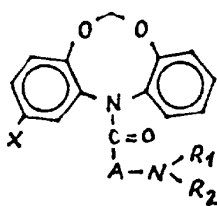
A találmány tárgya eljárás új, gyógyászatilag értékes hatásokkal rendelkező (I) általános képletű amino-alkanoil-dioxazocin-származékok előállítására, ahol

X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

A jelentése vegyértékkötés vagy 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilénecsoport,

R¹ és R² jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített.

Az új vegyületeket egy (II) általános képletű dioxazocin acilezésével állítjuk elő.



HU 198194 B

A leírás terjedelme: 12 oldal, 1 rajz-6 ábra

A találmány tárgya eljárás új amino-alkanoil-dioxazocin-származékok és hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az új vegyületek gyógyászati értékes hatásokkal, így helyi érzéstelenítő, trankvillo-szedatív és/vagy antidepresszáns, antiparkinson, továbbá antiaritmiás és antianginás hatásokkal rendelkeznek.

A 174 126. lsz. magyar szabadalmi leírásból ismertek 12-(amino-alkil)-12H-dibenzo-[d,g][1,3,6]dioxazocin-származékok, amelyek helyi érzéstelenítő és antiparkinson hatásúak.

Azt találtuk, hogy az ismert vegyületek farmakológiai hatása kedvezően módosul, ha a dibenzold,g[1,3,6]dioxazocin-gyűrűrendszer nitrogénatomjához kapcsolódó aminoalkil-csoport helyett amino-alkanoil-csoport van a molekulában.

A találmány értelmében az új (I) általános képletű amino-alkanoil-dioxazocin-származékokat és gyógyászati elfogadható savaddíciós sóikat állítjuk elő, ahol a képletben

X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

A jelentése vegyértékkötés vagy 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilénecsoport,

R¹ és R² jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített.

Halogénatomon fluor-, klór-, bróm- és jódatomot, előnyösen klór- és brómatomot értünk.

Abban az esetben, ha A jelentése vegyértékkötés, az -N(R¹)R² általános képletű csoport közvetlenül a gyűrűrendszer nitrogénatomjához kapcsolódik. Ha A 1-5 szénatomos alkilénecsoportot jelent, egyenes szénláncú vagy tetszés szerinti elágazású lehet, akár egynél több elágazást is tartalmazhat.

Ha R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt heterociklusos csoportot képez, a heterociklusos csoport előnyösen piperidinil-, piperazinil- vagy morfolinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet. A szubsztituens egy 1-4 szénatomos alkilcsoport, célszerűen metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati elfogadható szerves savakkal, így sósavval, hidrogénbromiddal, kénsavval, ecetsavval, fumársavval, tejsavval, maleinsavval stb. alkotott savaddíciós sóinak előállítására is kiterjed a találmány.

Az A jelentésétől függően egyes (I) általános képletű vegyületek tartalmazhatnak királis szénatomot, és így ezeknél a vegyületeknél optikai izoméria lehetséges. A találmány mind az egyes optikailag aktív antipódok, mind elegyeik előállítására kiterjed.

Az (I) általános képletű új vegyületeket és gyógyászati elfogadható savaddíciós sóikat úgy állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű dioxazocint, ahol X jelentése a fenti, egy (II) általános képletű vegyülettel, ahol A jelentése a fenti, Hal és Hal' jelentése egymástól független halogénatom, acilezünk, és a kapott (IV) általános képletű alkanoil-dioxazocint, ahol X, A és Hal' jelentése a fenti, egy (VIII) általános képletű aminnal, ahol R¹ és R² jelentése a fenti, reagáltatjuk; vagy

b) valamely (II) általános képletű dioxazocint, ahol X jelentése a fenti, egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol A, R¹ és R² jelentése a fenti, Hal jelentése halogénatom, acilezünk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati elfogadható szerves savval sóvá alakítunk, vagy egy kapott savaddíciós sóból az (I) általános képletű bázist felszabadítjuk.

A (II) általános képletű kiindulási dioxazocint a 174 126 lsz. magyar szabadalmi leírásból ismert módon állíthatjuk elő.

A (III), (V) és (VIII) általános képletű reagensek ismert vegyületek, amelyek a kereskedelemből általában beszerezhetők, vagy a szakember számára ismert szerveskémiai módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti a) eljárásnál a (II) általános képletű vegyület acilezést apoláros vagy dipoláris aprotikus oldószerekben, előnyösen benzolban, toluolban, xilolban vagy dimetilformamidban vitelezzük ki, savmegkötő szer jelenlétében vagy anélkül. A (III) általános képletű acilezőszert ekvivalens mennyiségben vagy feleslegben alkalmazzuk a (II) általános képletű dioxazocinhoz képest.

Előnyösen a (II) általános képletű dioxazocint toluolban, általában 60-110 °C közötti hőmérsékleten acilezzük a (III) általános képletű acilezőszer 2-3-szoros feleslegével.

Az acilezéssel kapott (IV) általános képletű omega-halogén-alkanoil-dioxazocint poláros, apoláros vagy dipoláris aprotikus oldószerekben reagáltatjuk a (VIII) általános képletű aminnal. Oldószerként előnyösen benzolt, toluolt, xilolt, izopropanolt vagy dimetilformamidot alkalmazunk. A (VIII) általános képletű aminnt vehetjük ekvimoláris mennyiségben vagy feleslegben. Az amin feleslege a reakcióban felszabaduló hidrogénhalogénid megkötésére is szolgál, erre a célra azonban más, szokásos savmegkötőszert is alkalmazhatunk.

Mind az acilezési reakciónál, mind a (IV) általános képletű vegyület aminálásánál a savmegkötő szer lehet valamilyen alkalmas

szervetlen bázis, például nátriumkarbonát, káliumkarbonát stb., vagy valamilyen alkalmas szerves bázis, például tercier-amin, így trietilamin, N,N-diizopropil-N-etil-amin, piridin stb.

Előnyösen úgy járunk el, hogy a (IV) általános képletű vegyületet benzolban reagáltatjuk a (VIII) általános képletű amin feleslegével.

A találmány szerinti a) eljárást úgy is kivitelezhetjük, hogy a (II) általános képletű dioxazocinból dipoláris aprotikus oldószerben, célszerűen dimetilformamidban alkálifémsót, előnyösen nátriumsót készítünk, például nátriumhidriddel vagy nátriumammiddal, majd az így nyert sót acilezzük általában 0-40 °C-on. Ebben az esetben további savmegkötőszer alkalmazására természetesen nincs szükség.

A találmány szerinti b) eljárásnál a (II) és (V) általános képletű vegyületek reakcióját hasonló módon vitezhetjük ki, mint az a) eljárásnál az acilezést. Általában 0-140 °C-on folytatjuk le a reakciót.

A találmány szerinti b) eljárásnál előnyösen úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületből a fentebb leirt módon alkálifémsót készítünk, és ez utóbbit reagáltatjuk 0-50 °C közötti hőmérsékleten az (V) általános képletű vegyület feleslegével.

A királis szénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknél az enantiomereket a racém vegyület rezolválásával választjuk szét. Ehhez a bázikus nitrogénatomot tartalmazó racém vegyületet optikailag aktív karbonsavval diasztereomer sópárokká alakítjuk, a sópárokat elválasztjuk és az egyes enantiomereket felszabadítjuk. Optikailag aktív karbonsavként a rezolváláshoz szokásosan használt vegyületeket alkalmazhatjuk, így optikailag aktív borkósavat, dibenzoil-borkósavat, tejsavat, kámfor-10-szulfonsavat stb.

A királis szénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek egyes enantiomereit úgy is előállíthatjuk, hogy a szintézis folyamán a (II) általános képletű dioxazocint már eleve optikailag aktív vegyülettel acilezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes biológiai hatással rendelkeznek. Ezeket az alábbi farmakológiai vizsgálatok alapján mutatjuk be.

Akut toxicitás egéren

CFLP törzstenyészetből származó, mindkét nembeli, 18-22 g súlyú fehér egereken végeztük vizsgálatainkat, dózisonként 10 állattal. Anyagainkat per os, 20 ml/kg volumenben adagoltuk. A kezelés után 7 napos megfigyelést végeztünk. Az állatokat műanyag egérdobozban, faforgácsalmon, szobahőmérsékletű helyiségben tartjuk. Csapvizet, standard egrétápot ad libitum fogyasztattak. A toxicitási adatokat Litchfield-Wilcoxon módszerrel határoztuk meg (J. Pharmacol.

exp. Ther., 96, 99 /1949/). A kapott eredményeket az I. táblázat tartalmazza.

I. táblázat

	Vegyület (példa száma)	LD ₅₀ mg/kg per os
5	4	2000
	5	2000
10	12	260
	6	250
	21	300
	13	300
15	14	160
	7	1000
	3	280
	18	250
	8	450
20	19	370
	20	220
	9	900
	15	250
	10	900
25	16	250
	17	650
	11	2000
	1	2000
	2	700

Helyi érzéstelenítő hatás vizsgálata

A vizsgálatokat Truant d'Amato módszerével végeztük (Acta Chir. Scand., 116, 351 /1958/). 1 cm hosszú tüvel 0,2 ml vizsgálandó anyagot fecskendeztünk a Nervus ischiadicus köré, a femur középpontjában. A lábizmok motorkontrolljának a hiányát tekintettük az anaesthesia kritériumának. Regisztráltuk a hatástartamot és dózis-hatásgörbe alapján kiszámítottuk az 50%-os hatékony koncentrációt (EC₅₀%). Összehasonlító anyagként lidokaint alkalmaztunk. A kapott eredményeket a II. táblázat tartalmazza.

II. táblázat

Vegyület (példa száma)	EC ₅₀ %	Hatástartam perc	
		0.25%	0.5%
50	4	55.8	97.7
	12	54.1	107.3
	21	93.1	93.1
	13	122.1	217.3
55	14	83.2	160.0
	18	85.7	146.4
	8	51.1	98.8
	19	43.7	73.8
	20	53.5	67.8
60	15	52.4	113.8
	16	80.0	114.6
	lidokain	23.9	40.1

65

A vegyületek többsége alacsonyabb koncentrációban hatékony, mint a lidokain, hatástartam vonatkozásában pedig valamennyi jelentősen felülmúlja a lidokainét, mindkét koncentráció esetén.

Hexobarbital-alvás teszt egéren

6-6 egérből álló csoportokkal végeztük vizsgálatainkat. A per os kezelés után 1 óra múlva 40 mg/kg iv. adagolt hexobarbitallal idéztük elő az alvást, mind a kontroll, mind a vegyületekkel kezelt csoportokon.

A kontroll csoport alvás-idő átlagának 2,5-szeres értékét meghaladó alvásidejű állatokat tekintettük pozitív reakciójú egyedeknek, az így transzformált adatokkal ED₅₀ értéket számítottunk. A kapott eredményeket a III. táblázat tartalmazza.

III. táblázat

Vegyület (példa száma)	ED ₅₀	Terápiás index, LD ₅₀ /ED ₅₀
3	25	31.2
4	8.5	235.0
12	30.0	8.7
6	15.0	16.7
19	15.0	24.7
15	9.8	25.5
1	21.0	95.2
Meprobamát (LD ₅₀ =1100 mg/kg)	260.0	4.2
Klórdiazepoxid (LD ₅₀ =620 mg/kg)	10.0	62.0

A leghatékonyabb származék terápiás index vonatkozásában nagyságrenddel felülmúlja a klórdiazepoxid hatását, ugyanakkor valamennyi vegyület hatékonyabb a meprobamátnál, mind abszolút dózis, mind terápiás index tekintetében.

Tetrabenazin-ptózis-antagonizmus egéren

Kísérleteinket Hoffmeister és mtsai egéren adaptált módszerével végeztük (Arzneim.-Forschung, 19, 846-858 /1969/). 10-10 egérből álló csoportokat kezeltünk a vegyületek dózisaival per os, a kontroll csoportot a megfelelő vivőanyaggal szintén per os. 30 perc múlva 50 mg/kg tetrabenazint adagoltunk ip., majd 30-60-90-120 perc után számoltuk csoportonként a zárt szemrésű állatokat.

Az összes mérés alapján ptózis-átlagot számítottunk csoportonként és a kontroll állatoktól való eltérést (gátlás) százalékában fejeztük ki.

Az adatok alapján ED₅₀ értéket számítottunk. A kapott eredményeket a IV. táblázatban tüntetjük fel.

IV. táblázat

Vegyület (példa száma)	ED ₅₀ mg/kg	Terápiás index LD ₅₀ /ED ₅₀
5	11	23.0
	2	13.0
	20	13.5
Amitriptilin	12.0	18.7

A vegyületek a referens amitriptilinnel azonos vagy jelentősen kedvezőbb terápiás index-szel rendelkeznek ezen a teszten.

15 Nikotinnal előidézett görcs- és letalitásgátlás egéren

Vizsgálatainkat fehér egereken Stone módszerével végeztük (Arch int. Pharmacodyn., 177, 419 /1958/). Az orális kezelés után 1 órával 1,4 mg/kg nikotint injektáltunk iv. és regisztráltuk a görcsöket, valamint az 1 órán belüli letalitást, a kezelt és a kontroll csoport állatainál. A kapott eredményeket az V. táblázat tartalmazza.

V. táblázat

Vegyület (példa száma)	ED ₅₀ mg/kg	Terápiás index, LD ₅₀ /ED ₅₀
4	35	57.0
5	13	154.0
6	5	50.0
7	15	66.7
3	7	111.0
8	15	30.0
9	17	52.9
10	21	42.9
1	72	27.8
40 trihexifenidil	20	18.25

Antitremorin-hatás vizsgálata egéren

Vizsgálatainkat Everett módszerével fehér egereken végeztük (Science, 124, 79 /1956/). A vegyület orális dózisaival a tremorin 20 mg/kg ip. dózisú beadása előtt 1 órával adagoltuk, dózisonként 10-10 állatnak. A kialakult remegést a tremorin-kezelés után 45 perccel értékeltük pontozásos módszerrel (Spontán remegés: 2, provokált remegés: 1, remegés hiánya: 0 pont).

A kiszámított ED₅₀ és terápiás index-értékeket a VI. táblázat tartalmazza.

VI. táblázat

Vegyület (példa száma)	ED ₅₀ mg/kg	Terápiás index LD ₅₀ /ED ₅₀
60	4	42
	13	4
	14	8.1
65	7	37.5
		47.6
		75.0
		19.8
		26.7

Vegyület (példa száma)	ED ₅₀ mg/kg	Terápiás index LD ₅₀ /ED ₅₀
3	15.0	52.0
1	16.0	125.0
Trihexifenidil	15.0	24.3

Mindegyik vegyület felülmúlja a referens antiparkinson-szer (trihexifenidil) hatását a két utóbbi jellemző teszten.

Antiaritmiás hatás vizsgálata

Az antiaritmiás hatást az akonitrinnel kiváltott aritmia befolyásolásával vizsgáltuk Marmo és mtsai módosított módszere szerint 160-200 g súlyú patkányokon (Arzneim.-Forsch., 20, 12 /1970/). Az állatokat etiluretán 1,2 g/kg ip. dóziséval narkotizáltuk. Az akonitint 75 µg dózisban, iv. adagoltuk.

Az EKG elváltozásokat standard II. elvezetésben az akonitin beadása után 5. perccig követtük. A vizsgálati anyagokat iv. adagolásnál 2 perccel, per os adagolásnál pedig 30 perccel az akonitin adása előtt alkalmaztuk. A gátlás százalékos értékeit a VII. táblázatban tüntetjük fel.

VII. táblázat

Vegyület (példa száma)	Dózis mg/kg	Gátlás %
15	4	54.2
3	4	45.5
21	4	62.9
Lidokain	4	23.4
Kinidin	4	27.3

A vegyületek felülmúlják a két referens anyag hatását.

Antianginás hatás vizsgálata patkányon

Kísérleteinket 180-220 súlyú him patkányokon végeztük. Az állatokat choralóz-uretánnal altattuk. Az EKG-t tüelektródok segítségével standard II. elvezetésben regisztráltuk. Az antianginás hatás vizsgálatát Nischultz módszerével végeztük (Arzneim.-Forsch., 5, 680 /1955/). A kísérletes koronária-elégtelenséget glanduitrin 4NE/kg iv. dóziséval hozzuk létre. Mértük a T-hullám nagyságát a glanduitrin adagolása előtt és után a kontroll és kezelt csoportokban. A kapott eredményeket a VIII. táblázat tartalmazza.

VIII. táblázat

Vegyület (példa száma)	Dózis mg/kg	Gátlás %
15	2	55.4
21	3	83.6
Prenilamin	2	41.3

6

A fenti farmakológiai vizsgálatok eredményei alapján az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati készítmények hatóanyagaiként alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszer-szatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyaggal/anyagokkal összekeverjük, és a keveréket önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Általában orálisan vagy parentálisan beadható vagy helyi kezelésre szolgáló gyógyászati készítményeket állítunk elő.

Az orálisan beadható szilárd gyógyszerformák, így tabletták, kapszulák, drázsék, stb. vivőanyagként például kötőanyagokat, így zselatint, szorbitot, polivinilpirrolidont; töltőanyagokat, így laktózt, cukrot, keményítőt, kalciumfoszfátot; tablettázási segédanyagokat, így magnéziumsztearátot, talkumot, polietilén-glikolt, szilícium-dioxidot, nedvesítőszert, így nátrium-lauril-szulfátot stb. tartalmazhatnak.

Az orálisan beadható folyékony gyógyszerformákban, például oldatokban és szuszpenziókban a vivőanyagok célszerűen szuszpendálószeresek, így szorbit, cukoroldat, zselatin, karboxi-metil-cellulóz, emulgeálószeresek, így szorbitán-monoleát; oldószeresek, így olajok, olajos észterek, glicerin, propilén-glikol, etilalkohol; tartósítószeresek, így p-hidroxibenzoésav-metilészter stb.

A parenterális beadható gyógyszerformák általában steril oldatokból állnak.

Kivánt esetben a gyógyászati készítmények izesítő és színező anyagokat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa általában 0,1 mg/kg és 10 g/kg között van. A ténylegesen szükséges értéket az orvos állapítja meg a kezelni kívánt betegségtől, a kezelt személytől, a kezelés módjától függően.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

12H-12[(4-metil-piperazino)-acetil]-dibenzo-[d,g][1,3,6]-dioxazocin-dimaleinát
A.) 30,0 g (0,141 mol) 12H-dibenzo[d,g]-[1,3,6]dioxazocin (op.: 189-191 °C), 150 cm³ vizmentes toluol és 19,5 g (0,173 mol) klór-acetil-klorid elegyét forráspontig melegítjük, és visszafolyató hűtővel felszerelt készülékben 2 órát forraljuk. Újabb 19,5 g (0,173 mol) klór-acetil-kloridot adunk az elegyhez és további 4 órát forraljuk. A reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük, majd keverés közben tört jégre öntjük. 1 órai keverés után a terméket szűrjük, vízzel mossuk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 35,6 g (87,3%) 12H-12-(2-klór-acetil)-di-

benzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 151-3 °C.

Analízis a $C_{15}H_{12}ClNO_3$ (Ms.: 289,7) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	62,19%	4,18%	12,24%	4,83%
Talált:	62,57%	4,12%	12,23%	4,77%

B.) 12,0 g (0,041 mól) mennyiségű, a fenti A.) pont szerint előállított termék, 130 cm³ vizmentes benzol és 27,6 g (0,276 mól) 4-metil-piperazin elegyét visszafolyató hűtővel felszerelt készülékben 6 órát forraljuk. Az elegyet 25 °C-ra hűtjük, a kivált sót szűrjük. A benzolos szűrletet vízzel mossuk, vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószer eltávolítása után a terméket izopropil-alkohollal kristályosítjuk, majd izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 9,7 g (66,4%) 12H-12-[(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 160-162 °C.

Analízis a $C_{20}H_{23}N_3O_3$ (Ms.: 353,425) összegképlet alapján:

	C	H	N
Számított:	67,97%	6,56%	11,89%
Talált:	68,14%	7,02%	11,78%

C.) 8,4 g (0,024 mól) 12H-12-[(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin 100 cm³ izopropil-alkohollal készült oldatához 20 °C-on, keverés közben 5,6 g (0,048 mól) maleinsav 30 cm³ izopropil-alkohollal készült oldatát adagoljuk. 2 órai keverés után az elegyet 0 °C-ra hűtjük, 1 órai keverés után szűrjük, izopropil-alkohollal mossuk. Metanolból történő átkristályosítás után 10,5 g (74,7%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 179-183 °C.

Analízis a $C_{28}H_{31}N_3O_{11}$ (Ms.: 585,572) összegképlet alapján:

	C	H	N
Számított:	57,43%	5,34%	7,18%
Talált:	57,38%	5,31%	7,06%

2. példa

12H-12-[(N-ciklohexil-N-metil-amino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát

A.) 13,0 g (0,045 mól) 12H-12-(klór-acetil)-dibenzo(d,g)(1,3,6)dioxazocin, 150 cm³ vizmentes benzol és 32,2 g (0,28 mól) N-ciklohexil-N-metil-amin elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 8 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozása megegyezik az 1/B példában leírtakkal. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 13,9 g (84,2%) 12H-12-[(N-ciklohexil-N-metil-amino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 103-105 °C.

Analízis a $C_{22}H_{26}N_2O_3$ (Ms.: 366,463) összegképlet alapján:

	C	H	N
Számított:	72,11%	7,15%	7,64%
Talált:	72,17%	7,18%	7,60%

B.) 12,8 g (0,035 mól), fent előállított bázisból és 4,2 g (0,036 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon söt képzünk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 14,9 g (88,2%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 148-150 °C.

Analízis a $C_{26}H_{30}N_2O_7$ (Ms.: 482,536) összegképlet alapján:

	C	H	N
10 Számított:	64,72%	6,27%	5,81%
Talált:	64,58%	6,34%	5,67%

3. példa

15 12H-12-[(izopropil-amino)-acetil]-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A.) 24,8 g (0,10 mól) 12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin (op.: 182-184 °C), 300 cm³ vizmentes toluol és 23,0 g (0,20 mól)

20 klór-acetil-klorid elegyét visszafolyató hűtővel felszerelt készülékben 4 órát forraljuk. A reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot benzinnel eldörzsölve kristályosítjuk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 23,1 g (71,3%) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 149-151 °C.

Analízis a $C_{15}H_{11}Cl_2NO_3$ (Ms.: 324,2) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
30 Számított:	55,57%	3,42%	21,87%	4,32%
Talált:	55,48%	3,63%	21,95%	4,28%

35 B.) 15,0 g (0,046 mól) fenti A pont szerint előállított klór-acetil-származék 180 cm³ vizmentes benzol és 17,7 g (0,30 mól) izopropil-amin elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 4 órát forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 100 cm³ dietil-éter és 80 cm³ víz elegyével 30 percet keverjük. Elválasztjuk az éteres fázist, vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és keverés közben pH=4-ig száraz sósav-gázzal telített dietil-éteroldatot adunk hozzá. Szűrjük a kivált kristályokat és dietil-éterrel felfuszpendálva háromszor mossuk. Etanolból történő átkristályosítás után 13,0 g (74,0%) fehérszínű

40 terméket kapunk, melynek olvadáspontja 235-240 °C.

Analízis a $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (Ms.: 383,282) összegképlet alapján:

45 55 Számított:

	C	H	Cl	N	Cl
Számított:	56,41%	5,26%	18,50%	7,31%	9,25%
Talált:	56,15%	5,60%	17,96%	7,16%	9,08%

4. példa

60 12H-2-klór-12-[(4-metil-piperazino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-dimaleinát

A.) 49,0 g (0,129 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 80,0 g (0,80 mól) 4-metil-piperazin és 410 cm³ vizmentes benzol elegyét visszafolyató

lyató hűtővel ellátott készülékben 4 órát forraljuk. Ezután vákuumban eltávolítjuk az oldószert és a 4-metil-piperazin feleslegét. A maradékhoz 150 cm³ benzolt és 100 cm³ vizet adunk, 30 percig keverjük az elegyet, elválasztjuk, a benzolos oldatot háromszor 80 cm³ vízzel mossuk. A benzolos fázishoz 45,0 g (0,30 mól) borkősav 150 cm³ vizes oldatát adjuk, és az elegyet 1 órán át keverjük. Szeparálás után a vizes fázishoz 150 cm³ benzolt adunk, és keverés közben 25%-os vizes ammónia-oldatot adunk hozzá pH=9-10-ig. Egy órai keverés után elválasztjuk a benzolos fázist, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk. A maradékot benzinnel keverve kristályosítjuk, szűrjük, benzinnel szuszpendálva mossuk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 38,0 g (76,0%) 12H-2-klór-12-[(4-metil-piperazino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 124-127 °C.

Analízis a C₂₀H₂₂ClN₃O₃ (Ms.: 387,870) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	61,93%	5,72%	9,14%	10,83%
Talált:	62,18%	5,93%	9,18%	10,61%

B.) 34,1 g (0,088 mól) 12H-2-klór-12-[(4-metil-piperazino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocinból és 20,4 g (0,176 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon söt képzünk. Metanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 44,2 g (81,0%), olvadáspontja 188-190 °C.

Analízis a C₂₈H₃₀ClN₃O₁₁ (Ms.: 620,014) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	54,24%	4,88%	5,72%	6,78%
Talált:	54,18%	5,12%	5,70%	6,62%

5. példa

12H-2-klór-12-[(N-ciklohexil-N-metil-amino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát.

A.) 35,0 g (0,108 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 350 cm³ vízmentes benzol és 2x76,9 g (2x0,678 mól) N-ciklohexil-N-metil-amin elegyet visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 12 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását benzinnel végezzük. 32,1 g (79,8%) 12H-2-klór-12-[(N-ciklohexil-N-metil-amino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 93-95 °C.

Analízis a C₂₂H₂₅ClN₂O₃ (Ms.: 400,909) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	65,91%	6,29%	8,84%	6,99%
Talált:	65,60%	7,00%	8,89%	6,61%

8

B.) 30,0 g (0,075 mól), fent előállított bázisból és 8,7 g (0,075 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon söt képzünk. Metanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 34,8 g (89,7%), olvadáspontja 191-193 °C.

Analízis a C₂₆H₂₉ClN₂O₇ (Ms.: 516,980) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
10 Számított:	60,41%	5,56%	6,68%	5,42%
Talált:	61,23%	5,92%	6,79%	5,30%

6. példa

15 12-[(diethyl-amino)-acetil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A.) 32,4 g (0,10 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2x36,5 g (2x0,50 mól) diethyl-amin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyet visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 6 órán át forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék sárgásbarna színű, viszkózus folyadék, melynek kristályosítását és átkristályosítását n-hexánból végezzük.

28,5 g (78,9 g) 12-[(diethyl-amino)-acetil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin kapunk, olvadáspontja 75-80 °C.

30 Analízis a C₁₉H₂₁ClN₂O₃ (Ms.: 360,844) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	63,24%	5,87%	9,83%	7,76%
Talált:	63,96%	5,32%	9,85%	7,50%

35

B.) 19,0 g (0,053 mól), fenti módon előállított bázisból izopropil-alkoholban 20%-os oldott sósav-gázt tartalmazó izopropil-alkoholból sósavas söt képzünk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után a termék súlya 17,5 g (82,9%), olvadáspontja 198-201 °C.

Analízis a C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₃ (Ms.: 397,302) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl'
45 Számított:	57,44%	5,58%	17,85%	7,05%	8,92%
Talált:	57,56%	5,84%	17,50%	7,06%	8,88%

7. példa

50 (±)-12H-2-klór-12-[(2-metil-piperidino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A.) 32,4 g (0,10 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 39,7 g (0,40 mól) 2-metil-piperidin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyet visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 4 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását izopropil-alkoholból végezzük. 30,8 g (79,6%) (±)-12H-2-klór-12-[(2-metil-piperidino)-acetil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin kapunk, melynek olvadáspontja 90-92 °C.

60 Analízis a C₂₁H₂₃ClN₂O₃ (Ms.: 386,882) összegképlet alapján:

65

	C	H	Cl	N
Számított:	65,20%	5,99%	9,16%	7,24%
Talált:	65,01%	6,33%	9,15%	7,08%

B.) 9,6 g (0,0248 mól), fenti módon előállított bázisból a 3/B példában leírt módon sósavas-sót készítünk. A termék súlya 10,3 g (98,1%) olvadáspontja 146-154 °C (bomlás közben).

Analízis a $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$ (Ms.: 423,342) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl
Számított:	59,58%	5,71%	16,75%	6,62%	8,38%
Talált:	58,45%	6,11%	16,92%	6,65%	8,47%

8. példa

12H-2-klór-12-(pirrolidino-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát

A.) 22,0 g (0,068 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 24,2 g (0,34 mól) pirrolidin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 3 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását benzinből végezzük. 19,8 g (81,1%) 12H-2-klór-12-(pirrolidino-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 80-83 °C.

Analízis a $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ (Ms.: 358,827) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	63,60%	5,34%	9,88%	7,81%
Talált:	63,11%	4,82%	9,30%	7,71%

B.) 14,0 g (0,039 mól) 12H-2-klór-12-(pirrolidino-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocinból és 4,6 g (0,04 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 15,8 g (85,5%), olvadáspontja 187-192 °C.

Analízis a $C_{22}H_{23}ClN_2O_7$ (Ms.: 474,899) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	58,17%	4,88%	7,47%	5,90%
Talált:	58,48%	4,50%	7,47%	5,93%

9. példa

12H-2-klór-12-(morfolino-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát

A.) 25,0 g (0,077 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 30,4 g (0,35 mól) morfolin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 3 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers terméket hexánnal kristályosítjuk és izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 24,9 g (86,2%) 12H-2-klór-12-(morfolino-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 123-125 °C.

Analízis a $C_{19}H_{19}ClN_2O_4$ (Ms.: 374,827) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	60,88%	5,11%	9,46%	7,47%
Talált:	59,70%	5,70%	9,52%	7,21%

B.) 20,0 g (0,053 mól) fent előállított bázisból és 6,2 g (0,053 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 20,2 g (77,7%), olvadáspontja 197-199 °C.

Analízis a $C_{23}H_{23}ClN_2O_8$ (Ms.: 490,898) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	56,28%	4,72%	7,22%	5,71%
Talált:	56,71%	4,88%	7,23%	5,72%

10. példa

12-[(ciklopropil-amino)-acetil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát

A.) 25,0 g (0,077 mól) 12H-2-klór-12-(klór-acetil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2x8,6 g (2x0,15 mól) ciklopropil-amin és 200 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 11 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását benzinből végezzük. 18,3 g (69,1%) 12-[(ciklopropil-amino)-acetil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 80-85 °C.

Analízis a $C_{16}H_{17}ClN_2O_3$ (Ms.: 344,800) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	62,70%	4,97%	10,28%	8,12%
Talált:	63,02%	4,60%	10,35%	8,01%

B.) 11,4 g (0,033 mól) fent előállított bázisból és 3,9 g (0,034 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 11,9 g (78,3%), olvadáspontja 176-181 °C.

Analízis a $C_{22}H_{21}ClN_2O_7$ (Ms.: 460,872) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	57,34%	4,59%	7,69%	6,08%
Talált:	57,70%	5,00%	7,91%	6,15%

11. példa

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

100 cm³ dimetil-formamidba 4,8 g (0,10 mól) nátrium-hidrid 50%-os ásványolajos diszperzióját adagoljuk 25 °C-on, keverés közben. Ezután 24,8 g (0,10 mól) 12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint adagolunk az elegyhez úgy, hogy hőmérsékletét 25 °C-on tartjuk. 40 °C-ra emeljük az elegy hőmérsékletét és egy órát keverjük. 20 °C-ra hűtjük és beadagolunk 20,3 g (0,15 mól) N,N-di-

etil-karbamoil-kloridot, és 16 órát keverjük 40 °C-on. 0 °C-ra hűtjük a reakcióelegyet és keverés közben 120 cm³ vizet adagolunk hozzá. Viszkózus olajat kapunk, amelyet szeparálunk. 150 cm³ benzolban oldjuk, 3x80 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot benzinnel kristályosítjuk, izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. A termék súlya 22,9 g (66,0%), olvadáspontja 93-95 °C.

Analízis a C₁₈H₁₉ClN₂O₃ (Ms.: 346,823) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	62,34%	5,52%	10,22%	8,08%
Talált:	62,83%	5,45%	10,48%	8,00%

12. példa

12H-2-klór-12-[3-(4-metil-piperazino)-propionil]-dibenzol[d,g][1,3,6]dioxazocin-dimaleinát

A.) 24,8 g (0,10 mól) 12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 150 cm³ vízmentes toluol és 25,4 g (0,20 mól) 3-klór-propionil-klorid elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 5 órát forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 150 cm³-es benzolban oldjuk, majd keverés közben 400 g tört jégre öntjük. 1 órai keverés után a benzolos fázist szeparáljuk, mossuk 4x100 cm³ 5%-os vizes nátrium-hidrokarbonát-oldattal, majd 100 cm³ vízzel. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk. A maradékot izopropil-alkohollal kristályosítjuk, majd átkristályosítjuk. 26,7 g (79,0%) 12H-2-klór-12-(3-klór-propionil)-dibenzol[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 76-81 °C.

Analízis a C₁₆H₁₃Cl₂N₂O₃ (Ms.: 338,193) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	56,82%	3,87%	20,97%	4,14%
Talált:	56,41%	3,30%	21,35%	4,04%

B.) 33,8 g (0,10 mól) fent előállított *β*-klór-propionil-származék, 60,0 g (0,60 mól) 4-metil-piperazin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét 5 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék 12H-2-klór-12-[3-(4-metil-piperazino)-propionil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázis, barna színű, viszkózus folyadék, súlya 30,0 g.

C.) 30,0 g fent előállított bázisból és 18,6 g (0,16 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Metanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 24,6 g (67,0%), olvadáspontja 185-187 °C.

Analízis a C₂₁H₂₂ClN₃O₁₁ (Ms.: 634,041) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	54,94%	5,09%	5,59%	6,63%
Talált:	54,74%	5,46%	5,56%	6,52%

10

13. példa

12-[3-(diethyl-amino)-propionil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

5 A.) 33,8 g (0,10 mól) 12H-2-klór-12-(3-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2x29,2 g (2x0,40 mól) diethyl-amin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 6 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását *n*-hexánból végezzük. 30,9 g (62,5%) 12-[3-(diethyl-amino)-propionil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 68-72 °C.

Analízis a C₂₀H₂₃ClN₂O₃ (Ms.: 374,870) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
20 Számított:	64,08%	6,18%	9,46%	7,47%
Talált:	63,52%	6,61%	9,59%	7,25%

B.) 18,7 g (0,050 mól), A pont szerint előállított bázist 70 cm³ izopropil-alkoholban oldunk. Az oldatot 0 °C-ra lehűtjük, és keverés közben pH=3-ig 20% oldott HCl-gázt tartalmazó izopropil-alkoholos oldatot adagolunk hozzá. 1 óra keverés után szűrjük a kristályokat. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 17,9 g (81,0%) terméket kapunk, melynek olvadáspontja 176-182 °C.

Analízis a C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₃ (Ms.: 441,329) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl-
35 Számított:	58,40%	5,88%	17,24%	6,81%	8,62%
Talált:	58,12%	6,07%	17,12%	6,68%	8,66%

14. példa

40 12H-12-[3-(izopropil-amino)-propionil]-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid
30,0 g (0,089 mól) 12H-2-klór-12-(3-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin,
2x21,0 g (2x0,356 mól) izopropil-amin és

45 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 6 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. 28,5 g 12H-12-[3-(izopropil-amino)-propionil]-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, amely viszkózus folyadék.

A bázisból a 3/B példában leírt módon sósav-sót képzünk.

Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 25,8 g (73,0%), olvadáspontja 240-243 °C.

Analízis a C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₃ (Ms.: 397,301) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl-
60 Számított:	57,44%	5,58%	17,86%	7,05%	8,93%
Talált:	57,66%	5,45%	17,86%	6,98%	8,92%

65

15. példa

12H-2-klór-12-(3-pirrolidino-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-maleinát.

A.) 25,0 g (0,074 mól) 12H-2-klór-12-(3-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 21,3 g (0,30 mól) pirrolidin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 3 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példa szerint végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását benzinből végezzük. 21,8 g (79,0%) 12H-2-klór-12-(3-pirrolidino-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 115-118 °C.

Analízis a C₂₀H₂₁ClN₂O₃ (Ms.: 372,854) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	64,43%	5,68%	9,51%	7,51%
Talált:	64,00%	5,12%	9,61%	7,40%

B.) 20,0 g (0,054 mól), A pont szerint előállított bázisból és 6,4 g (0,055 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 22,7 g (85,9%), olvadáspontja 161-164 °C.

Analízis a C₂₄H₂₅ClN₂O₇ (Ms.: 488,926) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	58,96%	5,15%	7,25%	5,73%
Talált:	59,52%	5,28%	7,35%	5,79%

16. példa

12-[3-(ciklopropil-amino)-propionil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

25,0 g (0,074 mól) 12H-2-klór-12-(3-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 2x8,7 g (2x0,16 mól) ciklopropil-amin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 15 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását 15 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példa szerint végezzük. 21,7 g 12-[3-(ciklopropil-amino)-propionil]-12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, amely viszkózus folyadék.

A bázisból a 3/B példában leírt módon sósavas-sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 18,7 g (64,0%), olvadáspontja 196-204 °C.

Analízis a C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₃ (Ms.: 395,288) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl-
Számított:	57,73%	5,10%	17,94%	7,09%	8,97%
Talált:	58,34%	5,38%	18,18%	7,10%	8,89%

17. példa

12H-2-klór-12-(3-morfolino-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A.) 25,0 g (0,074 mól) 12H-2-klór-12-(3-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin,

30,4 g (0,35 mól) morfolin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 5 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példa szerint végezzük. A nyers terméket n-hexánnal kristályosítjuk és izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 23,9 g (83,0%) 12H-2-klór-12-(3-morfolino-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 122-125 °C.

10 Analízis a C₂₀H₂₁ClN₂O₄ (Ms.: 388,854) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	61,78%	5,44%	9,12%	7,20%
Talált:	60,98%	5,93%	9,21%	7,03%

15 B.) 15,0 g (0,0368 mól) fenti bázisból a 3/B példában leírt módon sósavas-sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után a termék súlya 13,5 g (82,3%), olvadáspontja 225-229 °C.

20 Analízis a C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₄ (Ms.: 425,315) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl-
Számított:	56,48%	5,21%	16,67%	6,59%	8,34%
Talált:	56,92%	5,35%	16,77%	6,55%	8,36%

18. példa

(±)-12H-2-klór-12-[2-(4-metil-piperazino)-propionil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-dimaleinát

30 A.) 123,9 g (0,50 mól) 12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 750 cm³ vízmentes toluol és 127,0 g (1,00 mól) 2-klór-propionil-klorid elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 3 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozása megegyezik a 3/A példában leírtakkal. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után 131,1 g (77,5%) (±)-12H-2-klór-12-(2-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 152-155 °C.

40 Analízis a C₁₆H₁₃Cl₂N₂O₃ (Ms.: 338,201) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	56,82%	3,87%	20,97%	4,14%
Talált:	56,32%	3,99%	21,20%	4,10%

50 B.) 20,0 g (0,059 mól) fent előállított 2-klór-propionil-származék, 2x25,1 g (2x0,25 mól) 4-metil-piperazin és 200 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 11 órát forraljuk. A reakciót és az elegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers terméket benzinnel kristályosítjuk és izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 18,8 g (79,2%) (±)-12H-2-klór-12-[2-(4-metil-piperazino)-propionil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 133-136 °C.

60 Analízis a C₂₁H₂₄ClN₃O₃ (Ms.: 401,896) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	62,76%	6,02%	8,82%	10,46%
Talált:	61,98%	6,60%	8,93%	10,20%

c.) 13,0 g (0,032 mól), B. pont szerint előállított bázisból és 7,6 g (0,066 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Etanolból történő átkristályosítás után 17,1 g (84,2%) címben leírt terméket kapunk, melynek olvadáspontja 177-182 °C.

Analízis a $C_{29}H_{32}ClN_3O_{11}$ (Ms.: 634,041) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	54,94%	5,09%	5,59%	6,63%
Talált:	55,27%	4,89%	5,63%	6,61%

19. példa

(±)-12H-2-klór-12-(2-pirrolidino-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A.) 28,0 g (0,083 mól) (±)-12H-2-klór-12-(2-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 21,3 g (0,30 mól) pirrolidin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 10 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A termék kristályosítását és átkristályosítását benzinnél végezzük. 24,9 g (80,3%) (±)-12H-2-klór-12-(2-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 98-102 °C.

Analízis a $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ (Ms.: 372,854) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	64,43%	5,68%	9,51%	7,51%
Talált:	63,89%	6,03%	9,60%	7,43%

B.) 16,0 g (0,043 mól) fenti bázisból a 3/B példában leírt módon sósavas-sót készítünk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után a termék súlya 14,2 g (80,7%), olvadáspontja 223-225 °C.

Analízis a $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3$ (Ms.: 409,315) összegképlet alapján:

Számított:	58,69%	5,42%	17,32%	6,84%	8,66%
Talált:	59,03%	5,88%	16,93%	6,91%	8,47%

20. példa

(±)-12H-12-[2-(izopropil-amino)-propionil]-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-hidroklorid

A.) 23,7 g (0,070 mól) (±)-12H-2-klór-12-(2-klór-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 17,7 g (0,21 mól) izopropil-amin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel felszerelt készülékben 6 órát forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers termék kristályosítását és átkristályosítását benzinnél végezzük. 18,2 g (72,1%) (±)-12H-12-[2-(izopropil-amino)-propionil]-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 102-105 °C.

Analízis a $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$ (Ms.: 360,843) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	63,24%	5,87%	9,83%	7,76%
Talált:	62,85%	6,13%	9,98%	7,61%

12

B.) 10,0 g (0,0277 mól), A pont szerint előállított bázisból a 3/B példában leírt módon sósavas-sót készítünk. Izopropil-alkoholból történő átkristályosítás után a termék súlya 9,6 g (87,3%), olvadáspontja 224-227 °C.

Analízis a $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ (Ms.: 397,304) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N	Cl-
Számított:	57,44%	5,58%	17,85%	7,05%	8,92%
Talált:	57,44%	5,70%	17,63%	6,94%	8,90%

21. példa

(±)-12H-2-klór-12-[2-metil-3-(4-metil-piperazino)-propionil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-dimaleinát

A.) 26,1 g (0,11 mól) 12H-2-klór-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin, 300 cm³ vízmentes toluol és 39,0 g (0,21 mól) 3-bróm-2-metil-

propionil-klorid elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben 8 órát forraljuk. Az elegyet 25 °C-ra lehűtjük, és keverés közben 300 g tört jégre öntjük. 2 órai keverés után elválasztjuk a szerves fázist, mossuk 3x100 cm³ 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 100 cm³ vízzel. Vízmentes magnézium-szulfáton történő szárítás után az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradé-

kat izopropil-alkohollal kristályosítjuk, majd izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 33,2 g (76,1%) (±)-12H-2-klór-12-(3-bróm-2-metil-propionil)-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocint kapunk, melynek olvadáspontja 115-119 °C.

Analízis a $C_{17}H_{15}BrClNO_3$ (Ms.: 396,688) összegképlet alapján:

	C	H	Br	Cl	N
Számított:	51,47%	3,81%	20,15%	8,94%	3,53%
Talált:	51,35%	3,98%	20,20%	8,90%	3,52%

B.) 28,6 g (0,072 mól) A pont szerint előállított 3-bróm-2-metil-propionil-származék, 2x30,0 g (2x0,295 mól) 4-metil-piperazin és 250 cm³ vízmentes benzol elegyét visszafolyató hűtővel ellátott készülékben összesen 7 órát forraljuk. A reakciót és a reakcióelegy feldolgozását a 4/A példában leírt módon végezzük. A nyers terméket benzinnel kristályosítjuk, majd n-hexánból átkristályosítjuk. 25,3 g (84,6%) (±)-12H-2-klór-12-[2-metil-3-(4-metil-piperazino)-propionil]-dibenzo[d,g][1,3,6]dioxazocin-bázist kapunk, melynek olvadáspontja 128-131 °C.

Analízis a $C_{22}H_{26}ClN_3O_3$ (Ms.: 415,921) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	65,53%	6,30%	8,52%	10,10%
Talált:	62,80%	6,75%	8,63%	9,87%

C.) 9,0 g (0,022 mól), B. pont szerint előállított bázisból és 5,2 g (0,045 mól) maleinsavból az 1/C példában leírt módon sót képzünk. Acetonitrilből történő átkristályosi-

tás után a termék súlya 11,8 g (82,5%), olvadáspontja 152-157 °C.
 Analízis a $C_{30}H_{34}ClN_3O_{11}$ (Ms.: 648,068) összegképlet alapján:

	C	H	Cl	N
Számított:	55,60%	5,29%	5,47%	6,48%
Talált:	55,78%	5,52%	5,42%	6,42%

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű amino-alkanoil-dioxazocin-származék, ahol X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, A jelentése vegyértékkötés vagy 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilénsoport, R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilsoport, vagy R^1 és R^2 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilsoporttal helyettesített, és gyógyászatilag elfogadható, szervesen vagy szervetlen savval képzett savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a) valamely (II) általános képletű dioxazocint, ahol X jelentése a tárgyi körben

megadott, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol A jelentése a fenti, Hal és Hal' jelentése halogénatom, acilezünk, és egy kapott (IV) általános képletű alkanoil-dioxazocint, ahol X, A és Hal' jelentése a fenti, egy (VIII) általános képletű aminnal, ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatunk; vagy

b) valamely (II) általános képletű dioxazocint, ahol X jelentése a tárgyi körben megadott, egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol A, R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, Hal jelentése halogénatom, acilezünk;

és kivánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható szervesen vagy szervetlen savval savaddíciós sóvá alakítunk, vagy egy kapott savaddíciós sóból az (I) általános képletű bázist felszabadítjuk.

2. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol X, A, R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyaggal/anyagokkal összekeverjük, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 R-4852 - KJK

90.2148.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

