



HU000229227B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **229 227**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 00272**(51) Int. Cl.: **C07D 313/14** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **1996. 02. 07.****A61K 313/35** (2006.01)(40) A közzététel napja: **1997. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 09. 30.**

(30) Elsőbbségi adatok: <b>00367/95</b> <b>1995. 02. 08.</b> <b>CH</b>	(73) Jogosult(ak): <b>Novartis AG., Bazel (CH)</b>
(72) Feltaláló(k): <b>dr. Zimmermann, Kaspar, Riehen (CH)</b> <b>dr. Betschart, Claudia, Takarazuka (JP)</b>	(74) Képviselő: <b>S.B.G. &amp; K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest</b>

(54) **Anti-neurodegeneratív hatású 10-amino-alifás-dibenzo-[b,f]oxepin-származékok**

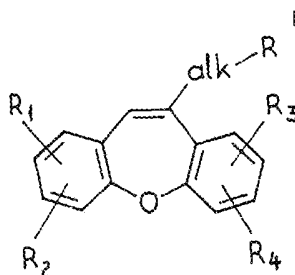
(57) Kivonat

A találmány tárgyát (I) általános képletű 10-amino-alifás-dibenz[b,f]oxepin-származékok - mely képletben alk egy metilénecsoport,

R aminocsoport, szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy trifluorometilcsoporttal szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport, szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy trifluorometilcsoporttal szubsztituált N-fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-(1-4 szénatomos)-alkilaminocsoport,

vagy 2-7 szénatomos alkenil-aminocsoport, 2-7 szénatomos alkinil-aminocsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkenil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport vagy N-(2-7 szénatomos)-alkinil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport és R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, legfeljebb 35 atomszámú halogénatom vagy trifluorometilcsoport -

és gyógyászatiilag elfogadható sóik anti-neurodegeneratív gyógyászati készítmények előállítására történő felhasználása képezi. A találmány tárgyát képezik továbbá az új (I) általános képletű vegyületek és sóik, az ezen vegyületek előállítására szolgáló eljárás és az ezeket tartalmazó anti-neurodegeneratív hatású gyógyászati készítmények.



**Anti-neurodegeneratív hatású 10-amino-alifás-dibenz[b,f]oxepin-  
-származékok**

**MEGADÁS ALAPJÁUL  
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT**

A találmány tárgyát (I) általános képletű 10-amino-alifás-dibenz-  
[b,f]oxepin- származékok - mely képletben  
alk egy metilénecsoport,  
R aminocsoport, szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4  
szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy  
trifluorometilcsoporttal szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport,  
szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-  
csoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy trifluorometil-  
csoporttal szubsztituált N-fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-(1-4 szénatomos)-alkil-  
aminocsoport, vagy  
2-7 szénatomos alkenil-aminocsoport, 2-7 szénatomos alkinil-aminocsoport, N-  
-(2-7 szénatomos)-alkenil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport vagy N-(2-7  
szénatomos)-alkinil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport és  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-  
csoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, legfeljebb 35 atomszámú halogénatom  
vagy trifluorometilcsoport -  
és gyógyászatilag elfogadható sóik anti-neurodegeneratív gyógyászati készit-  
mények előállítására történő felhasználása képezi. A találmány tárgyát képezik  
továbbá az új (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására szolgáló el-  
járás és az ezeket tartalmazó gyógyászati készitmények.

Az előzőekben és az ezután következőkben rövidszénláncú csoportok  
és vegyületek alatt olyanok értendők, melyek legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb  
szénatomot tartalmaznak.

A halogénatom legfeljebb 35 atomszámú halogénatom, például klór- vagy brómatom.

Az (I) általános képletű vegyületek sói, ezeknek például megfelelő ásványi savakkal, például halogénhidrogénsavakkal, kénsavval vagy foszforsavval alkotott gyógyászatilag elfogadható sói, például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, hidrogénszulfátok vagy foszfátok, továbbá megfelelő alifás vagy aromás szulfonsavakkal vagy N-szubsztituált szulfaminsavakkal alkotott sók, például metánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok vagy N-ciklohexil-szulfaminátok (ciklamátok).

A találmány szerinti alkalmazásra javasolt (I) általános képletű vegyületek egy része már ismert. Így az 1 793 521 számú német nyilvánossághozatali iratban olyan (I) általános képletű vegyületeket írnak le, ahol alk metilén- vagy etilidencsoport, R amino-, metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, izobutil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, pirrolidino-, piperidino-, morfolino-, N'-metil-piperazino-, N'-(2-hidroxi-etil)-piperazino-, N'-(2-acetoxi-etil)-piperazino-, N'-(2-pivaloiloxi-etil)-piperazino- vagy N'-metil-homo-piperazinocsoport és R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> halogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxics csoport és/vagy halogénatom, és ezeket adrenolitikus és központi idegrendszert blokkoló, például szedatív és narkózis-potenciáló gyógyszer-hatóanyagokként ajánlják.

A találmány azon a meglepő felismerésen alapul, hogy az (I) általános képletű vegyületek újszülött patkányokon, Ausari et al., J. Neuroscience 13: 4042-4053 (1993) szerinti kísérleti körülmények között kb. 0,1 mg/kg szubkután dózisban és ennél kisebb mennyiségben is védő hatást mutatnak az arcmozgató neuronokra apoptotikus sejtpusztulás ellen, valamint felnőtt patkányokon, Golowitz és Paterson, Soc.Neurosc. Abstr. 20: 246, 113.2 (1994) szerinti kísérletben 0,275 mg/kg szubkután és ennél alacsonyabb dózisban kifeje-

zett védőhatást mutattak hippokampális piramidális sejteknél a kainsav adagolásával létrehozott sejtpusztulás ellen.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik ennek megfelelően korábban már ismert adrenolitikus és központi idegrendszert gátló hatásukon kívül előnyösen alkalmazhatók neurodegeneratív betegségek megelőzésére és kezelésére. Ezek főleg olyan betegségek, ahol az apoptotikus sejtpusztulás szerepet játszik, például a cerebrális iszkémia, Alzheimer és Parkinson-kór, amiotróf laterálszklerózis, glaukóma, valamint az általános és perifériális neurophtiák.

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  hidrogénatom, továbbá eljárás e vegyületek előállítására és alkalmazásuk.

A találmány tárgyát képezik nevezetesen a következő vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik:

- N-allil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;
- N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;
- N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-prop-2-inil-amin;
- N-allil-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-amin;
- N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;
- N-(1-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;
- N-metil-N-prop-2-inil-N-(3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;
- N-(7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;
- N-(8-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;
- N-(8-terc-butil-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;
- N-(6-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;
- N-(1-fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;
- N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-amin;
- N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-propil-N-benzil-amin;
- N-(7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;

N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin vagy sója.

Az új (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás azzal jellemezhető, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet kondenzálunk egy (III) általános képletű vegyülettel, mely (II) és (III) általános képletben az X és Y csoportok egyike reakcióképes, észterezett hidroxicsoportot, és a másik adott esetben átmenetileg védett aminocsoportot jelent, és R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> a előzőekben megadott jelentésű, majd az adott esetben átmenetileg bevezetett aminosvédőcsoportot lehasítjuk

és kívánt esetben

egy találmány szerint nyert vegyületet egy másik, (I) általános képletű vegyületté alakítunk, egy találmány szerint nyert izomer-keveréket a komponensekre választunk szét és a kívánt izomert különítjük el és/vagy egy találmány szerint nyert sót szabad vegyületté alakítunk vagy egy találmány szerint nyert szabad vegyületből sót képzünk.

A (II) illetve (III) általános képletű vegyületben előforduló reakcióképes, észterezett hidroxicsoport például egy halogénhidrogénsavval vagy egy szerves szulfonsavval észterezett hidroxicsoport, például halogénatom, például klór-, bróm vagy jódatom, adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal és/vagy nitrocsoporttal szubsztituált benzolszulfoniloxicsoport, például benzolszulfoniloxi-, p-bróm-benzolszulfoniloxi- vagy p-toluolszulfoniloxicsoport, vagy egy rövidszénláncú alkánszulfoniloxi-, például metánszulfoniloxicsoport.

A (II) és (III) általános képletű vegyületeket a szokásos módon, például bázisos kondenzálószer, például egy tercier vagy sztérikusan gátolt biner, szerves nitrogén-bázis, például egy tri-/rövidszénláncú/-alkil-amin vagy egy sztérikusan gátolt di-/rövidszénláncú/-alkil-amin, például trietilamin vagy diizopropilamin, vagy egy heteroaromás bázis, például piridin vagy dimetil-

amino-piridin jelenlétében, előnyösen egy szerves oldószerben, például toluolban, és szükség esetén hűtés vagy melegítés közben, például körülbelül 0°C és körülbelül 80°C közti hőmérsékleten reagáltatjuk egymással.

A primer aminocsoportok átmenetileg történő védésénél amino-védőcsoportokként a szokásos, főként szolvólízissel hasítható amino-védőcsoportok jönnek számításba. Ilyenek például a karbonsavakból vagy a szénsav-félészterekből levezethető acilcsoportok, például adott esetben halogénezett rövidszénláncú alkanoilcsoportok, például egy rövidszénláncú alkanoil-, például formil-, acetil- vagy pivaloilcsoport, polihalogén-/rövidszénláncú/-alkanoilcsoportok, például a trifluoracetilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoportok, például a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, izopropiloxi-karbonil- vagy a terc-butoxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált fenil-/rövidszénláncú/-alkoxi-karbonilcsoportok, például a benziloxi-karbonilcsoport, továbbá szililcsoportok, például egy tri-/rövidszénláncú/-alkil-szilil-, például a trimetil-szililcsoport.

Ezeknek az amino-védőcsoportoknak a hasítását a szokásos módon, például egy szolvólizáló szerrel, például vízzel egy sav, például vizes ásványi sav, például egy halogénhidrogénsav, vagy egy alkálifém-hidroxid, például nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid jelenlétében, főként egy tri-/rövidszénláncú/-alkoxi-karbonilcsoport hasításánál egy szulfonsav, például metánszulfonsav jelenlétében, egy halogénezett szénhidrogénben, például diklórmétánban, vagy főként a formilcsoport hasításánál egy megfelelő szililező szer, például egy tri-/rövidszénláncú/-alkil-szilil-halogenid, például trimetil-szililbromid, vagy egy diszilazán, például hexametil-diszilazán jelenlétében kezelve végezzük.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok ismertek vagy az ismert (II) és (III) általános képletű vegyületekhez hasonlóan állíthatók elő.

Igy például egy olyan (II) általános képletű vegyületet, ahol alk metilénecsoport és X reakcióképes, észterezett hidroxicssoport úgy állíthatunk

elő, hogy egy (V) és (VI) általános képletű vegyületet, ahol  $X_1$  halogénatom és  $X_2$  hidrogénatom vagy hidroxicsoport, a szokásos módon kondenzálunk egymással. A kondenzáció során a hőmérsékletet előnyösen körülbelül 100°C és körülbelül 180°C közt tartjuk, és amennyiben olyan (V) általános képletű vegyületből indulunk ki, ahol  $X_2$  hidroxicsoport és  $X_1$  például klóratom, előnyösen réz/réz-(I)-jodid jelenlétében dolgozunk és ha olyan (V) általános képletű vegyületből indulunk ki, ahol  $X_2$  hidrogénatom és  $X_1$  például fluoratom, előnyösen káliumkarbonát jelenlétében dimetilacetamidban végezzük a kondenzációt. A keletkezett (VII) általános képletű vegyületben a C-(=P)- $X_1$  csoportot a szokásos módon, például egy di-könnyűfém-hidriddel, például lítiumalumínium-hidriddel, tetrahidrofuránban kezelve hidroximetilcsoporttá redukáljuk. A hidroximetilcsoportot a szokásos módon, például egy halogénhidrogénsavval, főként brómhidrogénnel melegítve, halogénmetilcsoporttá alakítjuk. A halogénatomot a szokásos módon, például egy alkálifém-cianiddal, például nátrium-cianiddal etanolban kezelve cianocsoporttal helyettesítjük. A keletkezett (VIII) általános képletű vegyületet a szokásos módon, például egy alkálifém-alkanolát, például nátriummetanolát jelenlétében, egy oxálsav-di-/rövidszénláncú/-alkilészterrel, például dietiloxaláttal reagáltatjuk, a feldolgozást savas körülmények között végezzük. Az így nyert (IX) általános képletű vegyületben a karboxicsoportot a szokásos módon, például egy halogén-hangyasavészterrel, például izobutil-klórformáttal, egy nitrogén-bázis, például N-metil-morfolin jelenlétében, előnyösen egy éterjellegű oldószerben, például dimetoximetánban, majd egy di-könnyűfém-hidriddel, például nátriumbórhidriddel vízben kezelve hidroximetilcsoporttá redukáljuk és a keletkezett (X) általános képletű vegyületet egy az X csoportot bevezető szerrel, például egy halogénhidrogénsavval vagy egy szulfonilhalogeniddal, például metánszulfonilkloriddal kezeljük.

A (II) általános képletű vegyületek magasabb homológjait, ahol alk, etilénecsoportot, propilénecsoportot, stb. jelent, például úgy állíthatjuk elő, hogy a (IX) általános képletű sav lépésénél a szokásos módon lánchosszabbítást haj-

tunk végre vagy a karboxicsoportot a szokásos módon a kívánt 1-oxo-alkilcsoporttá alakítjuk.

Az olyan (II) általános képletű vegyületeket, ahol X adott esetben védett aminocsoportot jelent, például az előzőekben leírtak szerint keletkezett reakcióképes észterekből a szokásos módon telített ammóniaoldattal, metanolban végzett kezeléssel és kívánt esetben az amino-védőcsoport bevezetésével a szokásos módon állíthatjuk elő.

A találmány szerint nyert vegyületeket a szokásos módon alakíthatjuk át más (I) általános képletű vegyületekké.

Igy például egy olyan (I) általános képletű vegyületben, ahol R szubsztituálatlan aminocsoportot jelent, az aminocsoportot a szokásos módon egy vagy két, azonos vagy egymástól eltérő jelentésű egyértékű alifás vagy aralifás csoporttal szubsztituálhatjuk. Hasonló módon olyan (I) általános képletű vegyületekbe is bevezethetünk egy további egyértékű alifás vagy aralifás csoportot, ahol R egy egyértékű alifás vagy aralifás csoporttal szubsztituált aminocsoportot jelent.

A keletkezett sókat önmagában ismert módon, például egy bázissal, például egy alkálifém-hidroxiddal, egy fémkarbonáttal vagy -hidrogénkarbonáttal, vagy egy a bevezetőben említett sóképző bázissal, illetve egy savval, például ásványi savval, például sósavval vagy egyéb a bevezetőben említett sóképző savval kezelve alakíthatjuk a szabad vegyületekké.

A keletkezett sókat önmagában ismert módon alakíthatjuk más sókká. A savaddíciós sókból, például egy másik sav megfelelő fémsójjával, például nátrium-, bárium- vagy ezüstsójjával, megfelelő oldószerben - melyben a képződött szervesetlen só nem oldódik ezért kiválik - végzett kezeléssel nyerhetünk más



sókat. A bázisos sókból úgy juthatunk más sókhoz, hogy belőlük először a szabad vegyületet állítjuk elő, majd ismét sót képzünk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ideértve sóikat is, hidrátjaik alakjában vagy a kristályosításuknál használt oldószert magukba zárt alakban is nyerhetjük.

Az új vegyületek szabad alakja és só alakja közti szoros összefüggés következtében az előzőekben és az ezután következőkben szabad vegyületek és sóik alatt, ész- és célszerűen, adott esetben a megfelelő sók illetve szabad vegyületek is értendők.

A keletkezett diasztereomer-keverékeket és racemát-elegyeket az alkotórészek fizikai-kémiai tulajdonságainak különbözősége alapján önmagában ismert módon választhatjuk szét a tiszta diasztereomerekre illetve racemátokra. Az elválasztás történhet például kromatográfálással és/vagy frakcionált kristályosítással.

A keletkezett racemátokat önmagukban ismert módszerekkel bonthatjuk optikai antipódokra. Így például egy optikailag aktív oldószerből történő átkristályosítással, mikroorganizmusok segítségével vagy a keletkezett diasztereomer keveréket illetve racemátot egy optikailag aktív segédvegyülettel, például az (I) általános képletű vegyületekben előforduló savas, bázisos vagy funkcionálisan kialakított csoportoknak megfelelően egy optikailag aktív savval, bázissal vagy egy optikailag aktív alkohollal reagáltatva a diasztereomer sók illetve funkciós származékok, például észterek keverékévé alakítjuk, ezeket elválasztva a diasztereomereket nyerjük, melyekből a kívánt enantiomer a szokásos módon szabadítható fel. E célra megfelelő savak, bázisok illetve alkoholok például az optikailag aktív alkaloid-bázisok, például a sztrichnin, kinkonin vagy brucin, vagy a D- vagy L-(1-fenil)-etilamin, 3-pipekolin, efedrin, amfetamin és hasonló szintetikus úton hozzáférhető bazi-

sok, optikailag aktív karbon- vagy szulfonsavak, például a kinasav vagy D- vagy L-borkósav, D- vagy L-di-o-toluil-borkósav, D- vagy L-almasav, D- vagy L-mandulasav, vagy a D- vagy L-kámfor-szulfonsav, illetve optikailag aktív alkoholok, például a borneol vagy a D- vagy L-(1-fenil)-etanol.

A találmány tárgyát képezik továbbá olyan gyógyászati készítmények, melyek hatóanyagokként a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmazzák. E készítmények előállításának eljárása szintén a találmány tárgya.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények, melyek találmány szerinti vegyületeket vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmazzák, melegvérűeknek enterális, például orális, továbbá rektális, és parenterális adagolásra alkalmas olyan készítmények, melyek a hatóanyagot egymagában vagy egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal együtt tartalmazzák. A napi dózis függ a kortól és az egyedi állapottól, valamint az adagolás módjától.

A új gyógyászati készítmények például körülbelül 10% és körülbelül 80%, előnyösen körülbelül 20% és körülbelül 60% közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti enterális illetve parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények például drázsé, tabletták, kapszula vagy kúp, továbbá ampulla dózissalakúak lehetnek. Ezeket önmagában ismert módon, a szokásos keverő, granuláló, drázsírozó, oldó vagy liofilizáló eljárásokkal állíthatjuk elő. Így például orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményeket úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot összekeverjük a szilárd hordozóanyagokkal, a kapott keveréket adott esetben granuláljuk, és a keveréket illetve granulátumot, kívánt esetben vagy szükség esetén, megfelelő segédanyagok hozzáadása után tabletták vagy drázsémag alakúra dolgozzuk fel.

A megfelelő hordozóanyagok például töltőanyagok, például cukrok, például laktóz, szacharóz, mannit vagy szorbit, cellulóz-készítmények és/vagy kal-

cium-foszfátok, például trikálciumfoszfát vagy kalciumhidrogénfoszfát, továbbá kötőanyagok, például kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítő felhasználásával készült keményítő-csirizek, zselatin, tragant, metilcellulóz és/vagy polivinilpirrolidon; kivánt esetben szétesést elősegítő szerek, például az imént említett keményítők, továbbá karboximetil-keményítők, térhálósított polivinilpirrolidon, agar, az aiginsav vagy valamely sója, például nátriumalginát. A segédanyagok elsősorban folyó-, folyást szabályozó és kenőanyagok, például kovasav, talkum, a sztearinsav vagy valamely sója, például magnézium vagy kalciumsztearát és/vagy polietilén-glikol. A drázsémagok megfelelő, adott esetben gyomornedv-rezisztens bevonattal lehetnek ellátva, melyeknél többek között tömény cukoroldatokat, melyek adott esetben gumiarábikumot, talkumot, polivinil-pirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titándioxidot tartalmaznak, megfelelő szerves oldószerrel vagy oldószer-eleggyel készített lakkoldatokat használunk; a gyomornedv rezisztens bevonatok előállításánál megfelelő cellulóz-készítmények, például az acetyl-cellulóz-ftalát vagy a hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát oldatait alkalmazzuk. A tablettákhoz vagy a drázsémag bevonatokhoz színezőanyagokat vagy pigmentet keverhetünk a különböző hatóanyag mennyiséget tartalmazó készítmények azonosítása és jelölése céljából.

További orális adagolásra alkalmas készítmények a zselatinból készült csappantós kapszulák, valamint a zselatinból egy lágyítóanyaggal, például glicerinrel vagy szorbittal készült puha, zárt kapszulák. A csappantós kapszulák a hatóanyagot granulátum alakjában, például töltőanyagokkal, például laktózzal, kötőanyagokkal, például keményítővel és/vagy csúsztató anyagokkal, például talkummal vagy magnéziumsztearáttal, és adott esetben stabilizátorokkal keverve tartalmazhatják. A puha kapszulákban a hatóanyag előnyösen megfelelő folyadékokban, például zsíros olajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilén-glikolokban oldott vagy szuszpendált alakú, mely szuszpenzió vagy oldat stabilizátorokat is tartalmazhat.

Rektális adagolásra alkalmas készítményekként például kúpok jönnek számításba, melyek a hatóanyag és egy kúpalapanyag kombinációjából állnak. Kúpalapanyagokként a természetes és szintetikus trigliceridek, paraffin-szénhidrogének, polietilén-glikolok vagy a nagyobb szénatomszámú alkanolok megfelelőek. Rektális adagolásra alkalmasak továbbá a zselatin rektál-kapszulák, melyek a hatóanyag és egy alapanyag kombinációjából állnak. Alapanyagokként például folyékony trigliceridek, polietilén-glikolok vagy paraffin-szénhidrogének említendők.

Infúzióval és/vagy injekciózással történő parenterális adagolásra első-sorban a hatóanyag egy vízoldható alakjának, például vízoldható sójának vizes oldatait, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, például megfelelő olajos szuszpenziói vagy vizes szuszpenziói alkalmasak. Az olajos szuszpenziók készítéséhez megfelelő lipofil oldószereket vagy anyagokat, például zsíros olajokat, például szezámolajat, vagy szintetikus zsírsavésztereket, például etiloleátot vagy triglicerideket használunk. A vízzel készített szuszpenziók viszkozitást növelő anyagokat, például nátrium-karboximetilcellulózt, szorbitot és/vagy dextránt, és adott esetben stabilizátorokat is tartalmaznak.

Az adagolás függ a melegvérű fajától, korától és egyedi állapotától, valamint az adagolás módjától. Normál esetben egy körülbelül 75 kg súlyú betegnek orális adagolás esetén körülbelül 10 mg és körülbelül 500 mg mennyiségű napi dózis ajánlott.

A következő példák közelebbről mutatják be a találmányt. A hőmérsékleti értékeket °C, a nyomás értékeket mbar egységekben adtuk meg (ahol 1 mbar =  $10^2$  Pa).

1. példa: N-(dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin

4,5 g (65 mmol) metil-propargilamint oldunk 75 ml benzol és 25 ml metanol elegyében. Az oldatot 40°C-on, fél óra alatt 7,0 g (25 mmol) 10-brómmetil-dibenz[b,f]loxepin 25 ml benzollal készített oldatához csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet további fél órán át keverjük 40-50°C-on. Ezután vízre öntjük, vízzel háromszor mossuk, majd 5%-os metánszulfonsavval extraháljuk. A savas vizes fázis pH-ját tömény ammónia hozzáadásával bázisosra állítjuk, majd dietiléterrel extrahálunk. A éteres fázist nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot petroléterből kristályosítva 5,3 g (77%) N-(dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin /10-(N-propargil-N-metil-amino)-metil-dibenz[b,f]loxepin/ nyerünk. A termék 66-67°C-on olvad.

2. példa: N-allil-N-(dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-amin-hidroklorid

0,3 ml (4 mmol) allilamin 0,9 ml metanollal készített oldatához 50°C-on 0,5 ml (1,74 mmol) 10-brómmetil-dibenz[b,f]loxepint permetezünk és 30 percen át keverjük. A reakcióelegyhez ezután terc-butil-metilétert és ecetsav-etilésztert adunk, háromszor extraháljuk 20-20 ml 1 n sósavval, az egyesített vizes fázisok pH-ját szemcsés káliumhidroxiddal bázisosra állítjuk. Ezután kétszer extrahálunk etilacetáttal, a szerves fázisokat nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers amint (180 mg) 2 ml dietiléterben 0,35 ml (0,7 mmol) 2 n sósavas éterrel elegyítjük. A kiváló fehér hidrokloridot dietiléterrel mossuk

és nagyvákuumban, 40°C-on szárítjuk. Így 200 mg (667  $\mu$ mol, 39%) cím szerinti vegyületet nyerünk (10-allil-amino-metil-dibenz[b,f]oxepin) fehér kristályos anyag alakjában. A termék 148-158°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 3,74 (d, 2H); 4,35 (d, 2H); 5,55 (m, 2H); 5,95 (m, 1H); 7,20-7,58 (m, 9H).

MS: 263 ( $\text{M}^+$ , szabad bázis), 222, 208, 181, 165, 152.

### 3. példa: N-allil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-amin-hidroklorid

A 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan, 10 brómmetil-dibenz[b,f]oxepinből és N-metil-allil-aminból kiindulva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. Termelés: 71%. A termék 153-156°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 2,85 (s, 3H); 3,86 (d, 2H); 4,50 (s, széles, 2H); 5,60 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 6,00 (m, 1H); 7,20-7,60 (m, 9H).

MS: 277 ( $\text{M}^+$ , szabad bázis), 208, 181, 152.

### 4. példa: N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin

A 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan, 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepinből és N-metil-N-propargil-aminból kiindulva szabad bázis alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet. A terméket hexán/etilacetát (4:1) eluálószerrel alkalmazva szilikagélen kromatografáljuk és kevés petroléterből kristályosítjuk. Termelés: 74%. A termék 67-68°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 2,30 (d, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,48 (t, 2H); 3,65 (s, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,08-7,36 (m, 7H); 7,56 (m, 1H).

MS: 275 ( $\text{M}^+$ ), 232, 208, 181, 165, 152.

Elemanalízis: C 82,77%(82,88); H 6,18% (6,22); N 4,99% (5,09).

A cím szerinti vegyület azonos az 1. példában leírtak szerint nyert termékkel.

### 5. példa: N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-oxalát

Az előállítás a 2. példában leírtak szerint történik. Az oxalátsót a szabad bázisból képezzük oxálsavval, etanolban végzett kezeléssel. A termék 202-205°C-on olvad.

Elemenálízis: C 68,79% (69,03); H 5,29% (5,24); N 3,86% (3,83).

6. példa: N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin (hidrokloridként)

30 ml ammóniával telített metanolt csepegtetünk 40°C-on 1,0 g (3,48 mmol) 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepin 3 ml toluóllal készített oldatához, majd 30-35°C-on egy órán át és szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután az oldószer részlegesen lepároljuk, a reakcióelegyet terc-butil-metiléterben felvesszük, 0,1 n nátriumhidroxidoldattal mossuk, és 1 n sósavval extraháljuk. A vizes fázis pH-ját szemcsés nátriumhidroxiddal bázisosra állítjuk, majd terc-butil-metiléterrel extrahálunk. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Így 349 mg (1,56 mmol, 45%) N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amint nyerünk halványsárga olajos anyag alakjában. Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát; UV):  $R_f=0,09$ .

7. példa: N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-prop-2-inil-amin-hidroklorid

1,1 g (3,044 mmol) N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-prop-2-inil-karbaminsav-terc-butilészter és 1,45 ml metánszulfonsav 1 ml dioxán és 9 ml diklórmétán elegyével készített keverékét szobahőmérsékleten keverjük egy órán át, majd 2 n nátriumhidroxidoldatot adunk hozzá és kétszer extraháljuk diklórmétánnal. A szerves fázist forgó bepárlóban bepároljuk, a maradékot etilacetátban felvesszük, háromszor extraháljuk 1 n sósavval, a vizes fázis pH-ját szemcsés káliumhidroxiddal bázisosra állítjuk. Ezután háromszor extrahálunk diklórmétánnal, az extraktumot nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers halványsárga olajos anyagot 2 n sósavas éterben oldjuk és bepároljuk. A nyers hidrokloridot (beige színű kristályos anyag) etilacetát/metanol elegyből kristályosítjuk át. Így 386 mg (1,30 mmol, 42%) N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-prop-2-inil-amint (10-propargil-amino-metil-

dibenz[b,f]oxepin-hidroklorid) nyerünk fehér kristályos anyag alakjában. A termék 181-183°C-on olvad.

MS. 261 ( $M^+$ , szabad bázis), 222, 181, 165, 152.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) Dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-karbaminsav-terc-butilészter

2,3 g (10,3 mmol) N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin 20 ml diklórometánnal készített oldatához 2,25 g (10,3 mmol) di-terc-butil-dikarbonátot adunk szobahőmérsékleten és 30 percen át történő keverés után az oldószert forgó bepárlóban eltávolítjuk. Így 3,61 g dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-karbaminsav-terc-butilésztert nyerünk, nyers sárga olajos anyag alakjában. A termék állás közben megszilárdul. Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=9:1; UV):  $R_f=0,36$ .

b) Dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-prop-2-inil-karbaminsav-terc-butilészter

1,0 g (3,091 mmol) dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-karbaminsav-terc-butilésztert helyezünk 10 ml dimetilformamidba, szobahőmérsékleten 0,22 g (4,636 mmol) 55%-os olajos nátriumhidrid-szuszpenziót adunk hozzá, 15 percen át keverjük, majd a reakcióelegyhez 0,279 ml (3,709 mmol) propargilbromidot csepegtetünk szobahőmérsékleten. Egy óra múlva óvatosan kevés vizet és kevés nátriumkloridoldatot, majd terc-butil-metilétert adunk hozzá. A szerves fázist négyszer mossuk vízzel, nátriumszulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. Így 1,106 g (3,06 mmol, 98,8%) dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-prop-2-inil-karbaminsav-terc-butilésztert nyerünk barna, olajos anyag alakjában. Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=9:1; UV):  $R_f=0,45$ .

8. példa: N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-propil-amin-hidroklorid



Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepint és propilamint alkalmazva történik. Termelés: 19%. A termék 142-152°C-on olvad.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 1,01 (t, 3H); 1,76 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 7,19-7,69 (m, 10H).

MS: 265 (M<sup>+</sup>, szabad bázis), 222, 207, 181.

9. példa: N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-propil-amin-tozilát

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepint és N-metil-N-propilamint alkalmazva történik. A tozilátot egy egyenértéknyi mennyiségű p-toluolszulfonsavval etilacetátban kezelve nyerjük. A terméket diklórmetán/terc-butiléter elegyből kristályosítjuk. Termelés: 68%. A termék 179-180°C-on olvad.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 0,97 (t, 3H); 1,78 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,15 (m, széles, 2H); 4,50 (m, széles, 2H); 7,15-7,75 (m, körülbelül 13H).

MS: 279 (M<sup>+</sup>, szabad bázis), 250, 207.

10. példa: 1-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-piperidin-hidroklorid

365 mg (9,59 mmol) lítiumalumíniumhidrid 15 ml tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához 0°C-on 1,954 g (6,395 mmol) dibenz[b,f]oxepin-10-il-piperidin-1-il-metanon 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük, majd egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 0,37 ml vízzel, 4 n nátriumhidroxidoldattal és 1,11 ml vízzel hidrolizáljuk, szűrjük, és a szűrletet etilacetáttal extraháljuk. A kapott zöldes színű olajos anyagot sósavas éterrel hidrokloriddá alakítjuk. Ezt hexán és nagyon kevés terc-butil-metiléter elegyből kristályosítjuk. Az így fehér kristályos anyagként nyert 1-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-piperidin-hidroklorid [1,29 g, 3,93 mmol, 61%] 172-173°C-on olvad.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 1,40-2,00 (m, széles, 6H); 3,00 (t, széles, 2H); 3,52 (d, széles, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,26-7,63 (m, 9H).

MS: 291 ( $M^+$ , szabad bázis), 208 181, 152.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) Dibenz[b,f]oxepin-10-il-piperidin-1-il-metanon

3,0 g (12,59 mmol) dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsav 20 ml diklórometánnal készített oldatához szobahőmérsékleten 1,1 ml (12,59 mmol) oxalilkloridot és egy csepp dimetilformamidot adunk és 4 órán át keverjük. Ezután 1,86 ml (18,88 mmol) piperidint és 2,62 ml (18,88 mmol)  $Et_3N$ -t adunk a reakcióelegyhez és egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet egyszer mossuk, sósavval és nátriumkloridoldattal, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopkromatografálás után terc-butil-metiléterből kristályosítjuk. Így 2,64 g (8,6 mmol, 69%) dibenz[b,f]oxepin-10-il-piperidin-1-il-metanont nyerünk halványsárga kristályos anyag alakjában. A termék 127-128°C-on olvad.

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 200 MHz): 1,30-1,50 (m, széles, 2H); 1,50-1,70 (m, széles, 4H); 3,30-3,45 (m, széles, 2H); 3,63-3,78 (m, széles, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,10-7,40 (m, 8H).

MS: 305 ( $M^+$ , szabad bázis), 221, 193, 165.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,32$ .

11. példa: 4-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-morfolin-hidroklorid

Az előállítás a 10. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként dibenz[b,f]oxepin-10-il-morfolin-4-il-metanont használva történik. Termelés: 62%. A termék fehér kristályos anyag és 213-215°C-on olvad.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz): 2,95 (m, 2H); 3,32 [m(d), 2H]; 3,90 [m(d), 2H], 4,25 (t, 2H); 4,40 (s, 2H); 7,11-7,45 (m, 9H).

MS: 293 ( $M^+$ , szabad bázis), 208, 181, 152.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) Dibenz[b,f]loxepin-10-il-morfolin-4-il-metanon

Az előállítás a 10a) példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként dibenz[b,f]loxepin-10-karbonsavat és morfolint alkalmazva történik. Termelés: 62%. A termék sárga olajos anyag.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,30 (m, széles, 4H); 3,62 (m, széles, 4H); 6,90-7,28 (m, 9H).

MS: 307 ( $\text{M}^+$ ), 221, 193, 165.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,17$ .

12. példa: N-(1-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-dibenz[b,f]loxepint és N-metil-N-propargil-amint használva történik. Termelés: 75%. Az olvadáspont nem határozott (fehér hab).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,35 (t, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,51 (d, 2H); 3,70 (s, 2H); 7,10-7,40 (m, 1H).

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 2-klór-6-fenoxi-benzaldehid

15,8 g (100 mmol) 2-klór-6-fluor-benzaldehidet, 9,4 g (100 mmol) fenolt és 20,7 g (150 mmol) káliumkarbonátot 150 ml dimetilacetamidban 4 órán át forralunk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, ezután vizet adunk hozzá és háromszor extraháljuk terc-butil-metiléterrel. A szerves fázisokat 2 n nátriumhidroxidoldattal és nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Golyós-hűtős desztillálás (175°C, 0,04 mbar) után 19,46 g (83,64 mmol, 83,6%) 2-klór-6-fenoxi-benzaldehidet nyerünk, sárga olajos anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,75-7,45 (m, 8H); 10,58 (s, 1H).

b) (2-klór-6-fenoxi-fenil)-metanol

4,42 g (116,5 mmol) lítiumalumíniumhidrid körülbelül 150 ml tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához 19,0 g (77,67 mmol) 2-klór-6-fenoxi-benzaldehid körülbelül 40 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük 30 perc alatt, szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután 4 órán át forraljuk visszafolyatás közben, majd lehűtjük és 4,4 ml vízzel, 4,4 ml 4 n nátriumhidroxidoldattal és 13,2 ml vízzel hidrolizáljuk. Ezután 30 percen át forraljuk visszafolyatás közben, majd lehűtjük, szűrjük, a szüredéket háromszor vesszük fel etilacetátban, 15 percen át forraljuk visszafolyatás közben és szűrjük. Az egyesített szűrleteket bepároljuk. Így 17,97 g (76,57 mmol, 94%) nyers (2-klór-6-fenoxi-fenil)-metanolt nyerünk, sárga olajos anyag alakjában.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,68$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,90 (s, 2H); 6,76-7,40 (m, 8H).

c) (2-klór-6-fenoxi-fenil)-bróm-metán

17,5 g (70,94 mmol) (2-klór-6-fenoxi-fenil)-metanolt 150 ml 48%-os brómhidrogénben 3 órán át forralunk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá és háromszor extraháljuk etilacetáttal. A szerves fázisokat nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így 21,21 g (>100%) nyers (2-klór-6-fenoxi-fenil)-bróm-metánt nyerünk, sárga olajos anyag alakjában.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,70$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,78 (s, 2H); 6,70-7,41 (m, 8H).

d) (2-klór-6-fenoxi-fenil)-acetonitril

4,5 g (91,74 mmol) nátriumcianid 9,2 ml víz és 2,3 ml etanol elegyével készített oldatához 80°C-on 21,0 g (70,57 mmol) (2-klór-6-fenoxi-fenil)-bróm-

metán 16,5 ml etanollal készített oldatát csepegtetjük és a reakcióelegyet 4 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Lehűtés után forgó bepárlóban bepároljuk, a maradékot etilacetátban felvesszük és a szerves fázist kétszer vízzel és egyszer nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetátot használunk. Így 10,82 g (44,40 mmol, 63%) (2-klór-6-fenoxi-fenil)-acetonitrilt nyerünk barna, olajos anyag alakjában.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; UV):  $R_f=0,42$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,96 (s, 2H); 6,74-7,46 (m, 8H).

e) 1-klór-dibenz[b,]floxepin-10-karbonsav

Egy frissen készített nátriumetanolát-oldathoz [1,5 g (53,72 mmol) nátrium 50 ml etanolban] szobahőmérsékleten 10,82 g (2-klór-6-fenoxi-fenil)-acetonitrilt és 7,85 g (53,72 mmol) oxálsav-dietylésztert adunk és 18 órán át keverjük. A reakcióelegy pH-ját 1 n sósavval savasra állítjuk, majd forgó bepárlóban bepároljuk, a maradékot etilacetáttal kétszer extraháljuk és a szerves fázist nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így közbenső termékként 15,99 g nyers 3-(2-klór-6-fenoxi-fenil)-2-hidroxi-4-nitrilo-but-2-én-sav-etilésztert nyerünk. Ennek a közbenső terméknek 15,0 g-ját (körülbelül 43,6 mmol) 105 ml jégcetbe tesszük, 20 percen át keverjük, majd lassan 51,9 ml vizet és 51,9 ml kénsavat adunk hozzá, négy órán át forraljuk visszafolyatás közben, majd 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist egyszer vízzel, 4 n nátriumhidroxidoldattal háromszor mossuk, majd a vizes fázist etilacetáttal egyszer extraháljuk. A vizes fázis pH-ját tömény sósavval savasra állítjuk, majd etilacetáttal háromszor extrahálunk, a szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így 7,71 g (28,27 mmol, 60,3 %) 1-klór-dibenz[b,]floxepin-10-karbonsavat nyerünk sárga szilárd anyag alakjában.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,21$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,15-7,47 (m, 7H); 7,68 (m, 1H); 8,39 (s, 1H).

f) 1-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanol

5,0 g (18,33 mmol) 1-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-karbonsav dimetoxietánnal készített oldatához  $-15^{\circ}\text{C}$ -on 2,0 ml (18,33 mmol) N-metil-morfolint és 2,4 ml (18,33 mmol) izobutil-klórformátot csepegtetünk. A reakcióelegyet 5 perc múlva szűrjük, és a szűrlethez  $-15^{\circ}\text{C}$ -on 1,39 g (36,67 mmol) nátriumbórhidrid 15 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük. Ezután 15 percen át keverjük  $-15^{\circ}\text{C}$ -on, majd 35 ml 1 n sósavat adunk hozzá és hagyjuk szobahőmérsékletűre melegedni. A reakcióelegy pH-ját nátriumhidroxidoldattal bázisosra állítjuk és etilacetáttal négyszer extraháljuk. A szerves fázist vízzel egyszer mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így 4,58 g (17,7 mmol, 96,6%) nyers (1-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanolt nyerünk sárga olajos anyag alakjában.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,46$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,42 (s, széles, 1H); 7,10-7,45 (m, 7H).

g) 10-brómmetil-1-klór-dibenz[b,f]loxepin

4,58 g (17,70 mmol) (1-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanolt 50 ml 48%-os brómhidrogénben 2 órán át forralunk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá és etilacetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázist nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így 5,57 g nyersterméket kapunk, mely állás közben (3 nap) szilárdul. Terc-butiléter/hexán elegyből történő átkristályosítás után 2,205 g (6,86 mmol, 38,7%) 10-brómmetil-dibenz[b,f]loxepint nyerünk halványsárga kristályos anyag alakjában.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; UV):  $R_f=0,73$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,60 (s, 2H); 7,15-7,58 (m, 8H).

13. példa: 1-(1-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-pirrolidin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepint és pirrolidint használva történik. Termelés: 51%. A termék sárga hab; olvadáspontja nem határozott (sárga hab).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,78 (m, 4H); 2,65 (m, 4H); 3,65 (s, 2H); 7,10-7,45 (m, 7H); 7,68 (d, 1H).

14. példa: N-(1-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-propil-amin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepint és N-metil-N-propilamint használva történik. Termelés: 25%. A termék beige szilárd anyag; olvadáspontja nem határozott (beige hab).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 0,88 (t, 3H), 1,55 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,43 (t, 2H); 3,55 (s, 2H); 7,08-7,35 (m, 7H); 7,61 (d, 1H).

15. példa: N-metil-N-prop-2-inil-N-(3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-dibenz[b,f]oxepint és N-metil-propargil-amint használva történik. A terméket szabad bázisként kromatografáljuk szilikagélen, eluálószerként hexán/etilacetát (1:1) elegyet használunk. A kristályosítást kevés petroléterből végezzük. Termelés: 56%. A termék 66-68°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,80 (t, 1H); 2,41 (s, 3H); 3,46 (d, 2H); 3,65 (s, 2H); 6,91 (s, széles, 1H), 7,15-7,58 (m, 7H).

MS: 343 ( $\text{M}^+$ ), 342, 300, 276, 249, 205, 178, 152.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 2-fenoxi-4-trifluormetil-benzaldehid

Az előállítás a 12. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 2-fluor-4-trifluormetil-benzaldehidet és fenolt alkalmazva történik. Termelés: 78%. A termék hexánból kristályosítva világos színű kristályos anyag, mely 57-59°C-on olvad.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,71$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,08-7,50 (m, 7H); 8,05 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

MS: 266/265 ( $\text{M}^+$ ), 217, 188.

b) 3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsav

10,0 g (37,59 mmol) 2-fenoxi-4-trifluormetil-benzaldehidet, 10,09 g (56,40 mmol) hippursavat és 3,70 g (45,10 mmol) nátriumacetátot 38 ml acetanhidridben 80 percen át melegítünk 80°C-on, majd 32°C-ra hűtjük le, 19 ml vizet adunk hozzá és 30 percen át melegítjük 65°C-on. Ezután körülbelül 5°C-ra hűtjük le, majd 19 ml tömény kénsavat csepegtetünk hozzá és ezután két órán át forraljuk visszafolyatás közben (140°C fürdő-hőmérséklet). A lehűlés közben képződött barna csapadékot szűrjük és 50%-os ecetsavval mossuk. Ezután vízzel semlegese mossuk és szárítjuk. Így 7,42 g (24,23 mmol, 65%) 3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsavat nyerünk beige kristályos anyag alakjában. A termék 180°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,2-7,65 (m, 8H); 8,09 (s, 1H).

c) (3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-ll)-metanol

Az előállítás a 12f) példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként 3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsavat használva történik. A terméket terc-butil-metiléter/hexán elegyből kristályosítva 75,2%-os termeléssel fehér kristályos anyagot nyerünk.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,31$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,76 (s, széles, 1H); 4,72 (s, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,16-7,48 (m, 7H).



d) 10-brómmetil-3-trifluormetil-dibenz[b,f]loxepin

Az előállítás a 12 g) példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként (3-trifluormetil-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanolt használva történik. A terméket hexánból kristályosítva fehér kristályos anyagként nyerjük. Termelés: 92%.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV);  $R_f=0,70$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,55 (s, 2H); 7,04 (s, 1H) 7,20-7,60 (m, 7H).

MS: 356/354 ( $\text{M}^+$ ), 275, 249, 219, 206, 205, 178, 176.

16. példa: 1-(3-trifluormetil-dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-pirrolidin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-3-trifluormetil-dibenz[b,f]loxepint és pirrolidint használva történik. Termelés: 86%. A termék halvány-beige szilárd anyag; olvadáspontja  $220^\circ\text{C}$  fölött van.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1,90-2,20 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,30-7,70 (m, 8H).

MS: 345 ( $\text{M}^+$ , szabad bázis), 276, 249, 205, 178, 152.

17. példa: N-(7-klór-dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-7-klór-dibenz[b,f]loxepint és N-metil-propargilamint használva történik. Termelés: 68%. A termék beige színű kristályos anyag; olvadáspontja:  $189-195^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 2,96 (s, 3H); 3,49 (m/t/, 1H); 4,15 (m/d/, 2H); 4,60 (s, széles, 1H); 7,20-7,65 (m, 8H).

MS: 309 ( $\text{M}^+$ , szabad bázis), 266, 244, 242, 241, 215, 205, 176, 163, 152.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 2-(3-klór-fenoxi)-benzaldehyd

Az előállítás a 12a) példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 2-fluor-benzaldehydet és 3-klór-fenolt használva történik. Termelés: 69 %. A terméket golyós-hűtővel történő desztillálás (150-180°C, 0,001 torr) után sárga olajos anyag alakjában nyerjük.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,92-7,38 (m, 6H); 7,55 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 10,48 (s, 1H).

b) 7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsav

A 15b) példában leírtakhoz hasonlóan, 2-(3-klór-fenoxi)-benzaldehydből kiindulva állítjuk elő a cím szerinti vegyület. A kristályosítást terc-butil-metiléter elegyből végezve 25%-os termeléssel, halványsárga kristályos anyagot nyerünk.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,15$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,05-7,50 (m, 8H); 7,90 (s, 1H).

MS: 274/272 ( $\text{M}^+$ ).

c) (7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-ii)-metanol

Az előállítás a 12f) példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként 7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsavat használva történik. Termelés 94%. A termék olajos anyag.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,38$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,72 (s, széles, 1H); 4,67 (s, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,10-7,40 (m, 7H).

MS: 260/258 ( $\text{M}^+$ ), 217/215.

d) 10-brómmetil-7-klór-dibenz[b,f]oxepin

Az előállítás a 12g) példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagként (7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il)-metanolt használva történik. A kristályosítást hexánból végezzük. Termelés 56%. A termék majdnem fehér, kristályos anyag, mely 117-119°C-on olvad.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,70$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,51 (s, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,24-7,50 (m, 7H).

MS: 324/322/320 ( $\text{M}^+$ , Br-Cl-izotóp-eloszlás), 243/241 (Cl-izotóp-eloszlás) 206/205, 178/176.

18. példa : 1-(7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-pirrolidin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan történik, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-7-klór-dibenz[b,f]oxepint és pirrolidint használva. Termelés: 45%. A termék 225°C felett, bomlás közben olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1,95-2,20 (m, 4H); 3,25 (m, 2H); 4,52 (s, 2H); 7,20-7,45 (m, 7H); 7,60 (d, 1H).

MS: 311 ( $\text{M}^+$ , szabad bázis), 244, 242, 241, 215, 205, 178, 176, 163, 152.

19. példa : N-(8-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin-hidroklorid

Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-8-metoxi-dibenz[b,f]oxepint és N-metil-propargilamint használva történik. A termék 60°C felett bomlás közben olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,33 (t, 1H); 2,42 (s, 3H); 3,48 (d, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 6,80-6,90 (m, 2H); 7,05-7,32 (m, 6H).

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 8-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsav

Az előállítást a 15b) példában leírtakhoz hasonlóan, 2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehydből kiindulva végezzük. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, futtatószerként etilacetát/hexán (1:1) elegyet használunk. Etilacetát/hexán (7:3) elegyből kristályosítva, 19%-os termeléssel, beige színű terméket nyerünk, mely 150°C-on olvad.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,58$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,80 (s, 3H); 6,92 (dd, 1H); 7,15-7,45 (m, 7H); 8,13 (s, 1H).

MS: 268 ( $\text{M}^+$ ).

b) 8-metoxi-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanol

Az előállítást a 12f) példában leírtakhoz hasonlóan, 8-metoxi-dibenz[b,f]loxepin-10-karbonsavból kiindulva végezzük. Termelés: 96%. A termék barna, olajos anyag.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,31$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 1,80 (s, széles, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,69 (s, 2H); 6,82-7,33 (m, 8H).

MS: 254 ( $\text{M}^+$ ), 211, 182, 181, 168, 165, 153, 152.

c) 10-brómmetil-8-metoxi-dibenz[b,f]loxepin

Az előállítást a 12g) példában leírtakhoz hasonlóan, (8-metoxi-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanolból kiindulva végezzük. A terméket hexán/terc-butyl-metiléter elegyből kristályosítjuk. Így 96%-os termeléssel világosbarna, kristályos anyagot nyerünk.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,70$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,80 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 6,78-7,37 (m, 8H).

20. példa: N-(8-terc-butyl-dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin-hidroklorid

Az előállítást a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, kiindulási anyagokként 10-brómmetil-8-terc-butil-dibenz[b,f]oxepint és N-metil-propargilamint használva végezzük. Így 24%-os termeléssel, beige színű, kristályos anyagot nyerünk, mely 135-145°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1,35 (s, 9H); 2,96 (s, 3H); 3,52 (t, 1H); 4,17 (d, 2H); 7,15-7,60 (m, 9H).

EI-MS: 331 ( $\text{M}^+$ ), 264, 249, 237, 207.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 2-(4-terc-butil-fenoxi)-benzaldehyd

Az előállítást a 12a) példában leírtakhoz hasonlóan, 2-fluor-benzaldehydből és 4-terc-butil-fenolból kiindulva végezzük. A terméket nagyvákuumban (93-100°C, 0,9 mbar) történő desztillálás után 77%-os termeléssel, sárga, olajos anyag alakjában nyerjük.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,65$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,35 (s, 9H); 6,75-7,55 (m, 7H); 7,92 (dd, 1H); 10,50 (s, 1H).

MS: 254 ( $\text{M}^+$ ), 239.

b) 8-terc-butil-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsav

Az előállítást a 15b) példában leírtakhoz hasonlóan, 2-(4-terc-butil-fenoxi)-benzaldehydből kiindulva végezzük. A kristályosítás hexánból történik. Így 16%-os termeléssel, világossárga, kristályos anyagot nyerünk, mely 72°C-on olvad.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; hexán/etilacetát=4:1; UV):  $R_f=0,46$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,31 (s, 9H); 7,15-7,45 (m, 8H); 7,62 (d, 1H); 8,10 (s, 1H).

MS: 295 ( $\text{M}^+$ ), 279, 239.

c) (8-terc-butil-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanol

Az előállítást a 12f) példában leírtakhoz hasonlóan, 8-metoxi-dibenz[b,f]loxepin-10-karbonsavból kiindulva végezzük. Kromatografálás után (szilikagél, hexán/etilacetát 9:1) 30%-os termeléssel, olajos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet. Ezt végül golyós hűtőn keresztül desztilláljuk (100°C, 0,3 mbar).

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; hexán/etilacetát=9:1; UV):  $R_f=0,11$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1,30 (s, 9H); 1,72 (s, széles, 1H); 4,75 (s, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,06-7,45 (m, 7H).

MS: 280 ( $\text{M}^+$ ) 265, 237.

d) 10-brómmetil-8-terc-butil-dibenz[b,f]loxepin

Az előállítást a 12g) példában leírtakhoz hasonlóan, (8-terc-butil-dibenz[b,f]loxepin-10-il)-metanolból kiindulva végezzük. Így 85%-os termeléssel barna, olajos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát/hexán=1:1; UV):  $R_f=0,58$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,31 (s, 9H); 4,58 (s, 2H); 7,05-7,45 (m, 7H); 7,60 (d, 1H).

MS: 344/342 ( $\text{M}^+$ ), 263.

21. példa: 1-(8-terc-butil-dibenz[b,f]loxepin-10-il-metil)-pirrolidin-hidroklorid

Az előállítást a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, 10-brómmetil-8-terc-butil-dibenz[b,f]loxepinből (lásd fent) és pirrolidinből kiindulva végezzük. Így 76%-os termeléssel, sárga kristályos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 184-185°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1,95-2,22 (m, széles, 4H); 3,25 (m, széles, 2H); 3,53 (m, széles, 2H); 4,57 (s, 2H); 7,18-7,58 (m, 8H).

MS: 333 ( $\text{M}^+$ , szabad bázis), 264, 249, 237, 207.

22. példa: N-(6-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin-hidroklorid

Az előállítást a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, 10-brómmetil-6-brómdibenz[b,f]oxepinből és N-metil-propargilaminből kiindulva végezzük. Így 14%-os termeléssel, fehér, kristályos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 188-189°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$  (szabad bázis) ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,28 (t, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,45 (d, 2H); 3,63 (s, 2H); 6,93-7,50 (m, 8H).

MS: 310, 312 ( $\text{M}^+ + 1$ , szabad bázis).

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) [2-(2-klór-fenoxi)-fenil]-metanol

Az előállítást a 12b) példában leírtakhoz hasonlóan, 2-(2-klór-fenoxi)-benzoesavból kiindulva, nagyvákuumban desztillálva végezzük. Így 53%-os termeléssel, sárga, olajos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; etilacetát:  $R_f=0,74$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,60 (s, széles, 1H); 4,78 (s, 2H); 6,70-7,50 (m, 8H).

FD-MS: 234, 236 ( $\text{M}^+$ ).

b) [2-(2-klór-fenoxi)-fenil]-bróm-metán

Az előállítást a 12c) példában leírtakhoz hasonlóan, [2-(2-klór-fenoxi)-fenil]-metanolból kiindulva végezzük. Így 97%-os termeléssel, nyers, enyhén barnás, olajos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,68 (s, 2H); 6,70 (dd, 1H); 7,02-7,52 (m, 7H).

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; hexán/etilacetát=7:3; UV):  $R_f=0,69$ .

c) [2-(2-klór-fenoxi)-fenil]-acetonitril

Az előállítást a 12c) példában leírtakhoz hasonlóan, [2-(2-klór-fenoxi)-fenil]-bróm-metánból kiindulva végezzük. Így 99%-os termeléssel nyers, barna, olajos anyag alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; hexán/etilacetát=7:3; UV):  $R_f=0,52$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,90 (s, 2H); 6,65-7,53 (m, 8H).

MS: 295 ( $M^+$ ), 279, 239.

d) 6-bróm-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsav

Az előállítást a 12e) példában leírtakhoz hasonlóan, [2-(2-klór-fenoxi)-fenil]-acetonitrilből kiindulva végezzük. Így 85%-os termeléssel, sárga, kristályos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,70-7,50 (m, 7H); 8,32 (dd, 1H).

e) (6-bróm-dibenz[b,f]oxepin-10-il)-metanol

Az előállítást a 12f) példában leírtakhoz hasonlóan, 6-bróm-dibenz[b,f]oxepin-10-karbonsavból kiindulva végezzük. Így 99%-os termeléssel, nyers, barna, olajos anyag alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél; hexán/etilacetát=7:3; UV):  $R_f=0,07$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,54 (s, 2H); 6,70-7,49 (m, 8H).

f) 10-brómmetil-6-bróm-dibenz[b,f]oxepin

Az előállítást a 12g) példában leírtakhoz hasonlóan, (6-bróm-dibenz[b,f]oxepin-10-il)-metanolból kiindulva végezzük. Termelés: 8%. A termék barnás-narancs színű olajos anyag.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,53 (s, 2H); 7,05-7,60 (m, 8H).

23. példa: 1-(6-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-pirrolidin-hidroklorid



Az előállítás a 2. példában leírtakhoz hasonlóan, 10-brómmetil-6-brómdibenz[b,f]oxepinből és pirrolidinből kiindulva végezzük. Így 20%-os termeléssel, beige színű, kristályos anyag alakjában nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 198-200°C-on olvad.

<sup>1</sup>H-NMR (szabad bázis) (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,78 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 3,62 (s, 2H); 6,89-7,50 (m, 8H).

MS: 312, 314 (M<sup>+</sup>+1, szabad bázis).

#### 24. példa:

Az 1-23. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állíthatjuk elő a következő vegyületeket és sóikat is:

N-(1-fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;

1-(1-fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-pirrolidin;

N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin, más néven 10-benzil-amino-metil-dibenz[b,f]oxepin;

N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-amin;

N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-propil-N-benzil-amin és

N-allyl-N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin.

#### 25. példa:

Hatóanyagként 50-50 mg 1-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-pirrolidint vagy valamely sóját, például hidrokloridját tartalmazó tablettákat például a következőképpen állíthatunk elő:

#### Összetétel (10 000 tablettára)

Hatóanyag	500,0 g
-----------	---------

Laktóz	500,0 g
Burgonyakeményítő	352,0 g
Zselatin	8,0 g
Talkum	60,0 g
Magnéziumsztearát	10,0 g
Szilíciumdioxid (nagydiszperzitású)	20,0 g
Etanol	szükség szerint

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel, a keveréket benedvesítjük a zselatin etanollal készített oldatával, majd egy szitán keresztül granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a maradék burgonyakeményítőt, a magnéziumsztearátot, talkumot és a szilíciumdioxidot és a keveréket egyenként 145 mg súlyú és 50 mg hatóanyag-tartalmú tablettákká préseljük, mely tabletták kívánt esetben az adagolás finomítása céljából osztórovátkával lehetnek ellátva.

#### 26. példa:

Vízzel készített, oldódást elősegítő anyagként 20% ciklodextrint tartalmazó, sterilen szűrt zselatin-oldatot, mely az 1-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-pirrolidinnek vagy valamely sójának, például hidrokloridjának 3 mg-ját tartalmazza hatóanyagként, melegítés közben, aszeptikus körülmények között egy, konzerválószerként fenolt tartalmazó zselatinoldattal úgy keverjük össze, hogy az oldat 1 ml-e a következő összetételű legyen:

Hatóanyag	3 mg
Zselatin	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Víz, mely oldódás elősegítésére	1,0 ml
20% ciklodextrint tartalmaz	

#### 27. példa:

Injekciós célra felhasználható steril száraz anyag előállításához, mely az 1-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil-pirrolidinnek vagy valamely sójának, például hidrokloridjának 5 mg-ját tartalmazza, hatóanyagként az előző példák bármelyikében leírtak szerint nyert (I) általános képletű vegyületet oldunk 1 ml 20 mg mannitot és 205 ciklodextrint tartalmazó vízben. Az oldatot sterilen szűrjük és aszeptikus körülmények között egy 2 ml-es ampullába töltjük, mélyhűtjük és liofilizáljuk. Felhasználás előtt a liofilizátumot 1 ml vízben vagy 1 ml fiziológiás nátriumkloridoldatban oldjuk. Az oldatot intramuszkulárisan vagy intravénásan alkalmazzuk. Ezt a dózissalagot kettős-kamrájú injekciós ampullába is tölthetjük.

#### 28. példa:

Egyenként 100 mg 1-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-pirrolidint vagy e vegyület valamely sójának, például hidrokloridjának 100 mg-ját tartalmazó 10000 darab lakkozott tablettát például a következőképpen állíthatunk elő:

Hatóanyag	1000 g
Kukoricakeményítő	680 g
Kolloidális kovasav	200 g
Magnéziumsztearát	20 g
Sztearinsav	50 g
Nátrium-karboximetil-keményítő	250 g
Víz	szükség szerint

Az előző példák bármelyikében leírtak szerint nyert (I) általános képletű vegyület, mint hatóanyag, 50 g kukoricakeményítő és a kolloidális kovasav keverékét 250 g kukoricakeményítóből és 2,2 kg ionmentesített vízből készített csirizzel egy nedves masszává dolgozzuk fel. Ezt egy 3 mm lyukméretű szitán áttörjük és 30 percen át szárítjuk 45°C-on egy rázótalcsás szárítószekrényben. A szárított granulátumot egy 1 mm lyukméretű szitán áttörjük és 330 g kukori-

cakeményítő, a magnéziumsztearát, a sztearinsav és a nátrium-karboximetil-keményítő egy előzőleg átszitált (1 mm lyukméretű szitán) keverékével összekeverjük és enyhén ívelt tablettákká préseljük.

### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 10-amino-alifás-dibenz[b,f]oxepin származékok - mely képletben

alk egy metiléncsoport,

R aminocsoport, szubsztituálatlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-csoport,

szubsztituálatlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy trifluormetil-csoporttal szubsztituált N-fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport, vagy

2-7 szénatomos alkenil-aminocsoport, 2-7 szénatomos alkinil-aminocsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkenil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport vagy N-(2-7 szénatomos)-alkinil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport és

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, legfeljebb 35 atomszámú halogénatom vagy trifluormetilcsoport - és sóik.

2. Egy, az 1. igénypont szerinti vegyület vagy sói, ahol alk metiléncsoport,

R 2-7 szénatomos alkenil-amino-, 2-7 szénatomos alkinil-amino-, N-(2-7 szénatomos)-alkenil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino- vagy N-(2-7 szénatomos)-alkinil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport,

R<sub>1</sub> és R<sub>3</sub> egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, legfeljebb 35 atomszámú halogénatom vagy trifluormetilcsoport, és

R<sub>2</sub> és R<sub>4</sub> hidrogénatom.

3. Egy, az 1. igénypont szerinti vegyület vagy sói, ahol alk metilénecsoport,

R 2-7 szénatomos alkenil-amino-, 2-7 szénatomos alkinil-amino-, N-(2-7 szénatomos)-alkenil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-, N-(2-7 szénatomos)-alkinil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport vagy

fenil-1-4 szénatomos alkil-amino-, így benzil-amino- vagy fenetil-amino-csoport, amely szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal és/vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituált és

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> hidrogénatom.

4. N-allil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;  
N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;  
N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-prop-2-inil-amin;  
N-allil-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-amin;  
N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;  
N-(1-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;  
N-metil-N-prop-2-inil-N-(3-trifluormetil-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-amin;  
N-(7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;  
N-(8-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;  
N-(8-terc-butyl-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;  
N-(6-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;  
N-(1-fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin;  
N-benzil-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-amin;  
N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-propil-N-benzil-amin;  
N-(7-klór-dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin vagy valamely sójuk.

5. N-(dibenz[b,f]oxepin-10-il-metil)-N-metil-N-prop-2-inil-amin vagy sója.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása neurodegeneratív betegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

7. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza a szokásos gyógyászati segéd- és hordozóanyagok mellett.

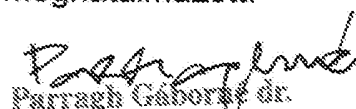
8. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és sóik, mely képletben alk, R és  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypontban megadott, előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet kondenzálunk egy (III) általános képletű vegyülettel, mely (II) és (III) általános képletben az X és Y csoportok egyike reakcióképes, észterezett hidroxicsoportot, és a másik adott esetben átmenetileg védett aminocsoportot jelent, és R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  az előzőekben megadott jelentésű, majd az adott esetben átmenetileg bevezetett aminosvédőcsoportot lehasítjuk és kívánt esetben egy, az eljárás szerint kapott vegyületet egy másik, (I) általános képletű vegyületté alakítunk, az eljárás szerint kapott izomer-keveréket a komponensekre választunk szét és a kívánt izomert különítjük el és/vagy az eljárás szerint kapott sót szabad vegyületté alakítunk vagy egy az eljárás szerint kapott szabad vegyületből sót képzünk.

2 lépésről



131120

A meghatalmazott:



Parragh Gábor dr.

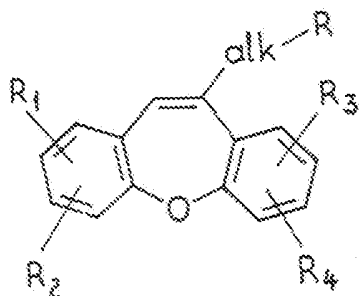
szabványügyi igazgató  
S.E.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda  
tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

MEGADÁS ALAPJÁUL  
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

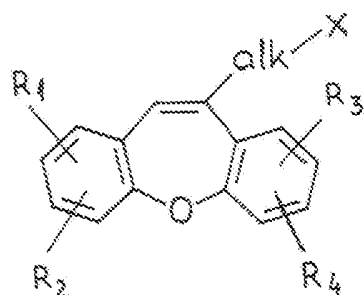
## NYOMDAPÉLDÁNY

2/1

31



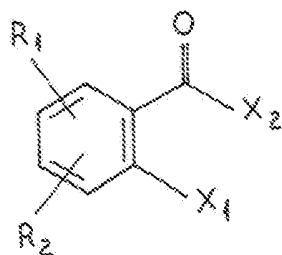
(I)



(II)

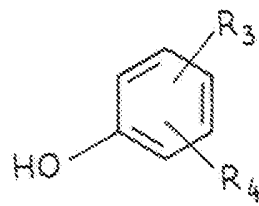
Y-R

(III)

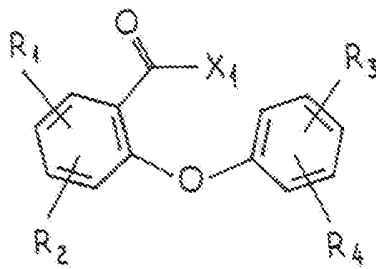


(V)

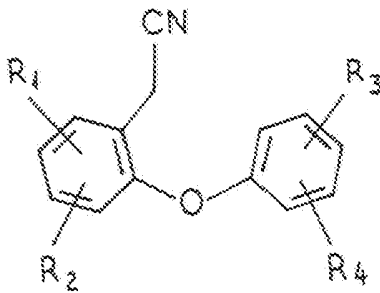




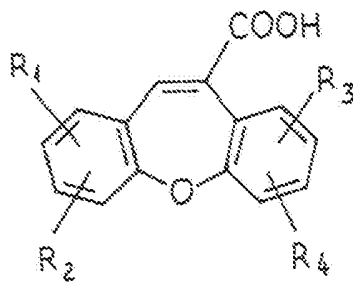
(VI)



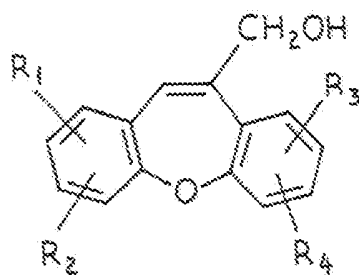
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)