

(19)



(10) **LT 3167 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3167**

(21) Paraiškos numeris: **IP1525**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 02 27**

(31,32,33) Prioritetas: **92 14720, 1992 12 07, FR**

(72) Išradėjas:

Jean-Jacques Berthelon, FR

Michel Brunet, FR

Marc Noblet, FR

Philippe Durbin, FR

Daniel Guerrier, FR

Trong Nghia Luong, FR

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 405/04,
C07D 409/04,
C07D 493/04,
C07D 213/30,
C07D 213/57,
C07D 213/89,
A61K 31/44**

(73) Patento savininkas:

Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, DE

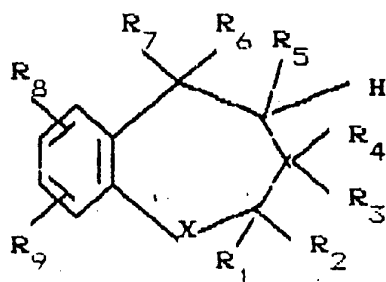
(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Benzocikloheptenai, benzoksepinai ir benzotiepinai

Išradimo objektu yra bendros formulės I junginiai



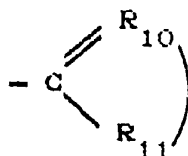
kurioje

X yra 0 arba CHR;

R₁ R₂ R₃ ir R₄, kurie yra vienodi arba skirtingi, ir yra vandenilio atomas arba C₁-C₇ alkilo grupė, esant galimybei R₁ papildomai sudaro ryšį su R;

R₅ yra vandenilio atomas, hidroksilo grupė arba R₅, paimta kartu su R₇ sudaro ryšį arba  0 grupę;

R₆ yra grupė, kurios struktūra atitinka formulę



kurioje R₁₀ ir R₁₁ kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro azotą turinčią heterociklinę grupę, ir jų N-oksidadai bei farmaciškai priimtinos druskos.

Šie junginiai yra galingi kalio kanalų aktyvatoriai.

Šis išradimas skirtas naujiems heterocikliniams junginiams, pasižymintiems farmakologiniu aktyvumu kalio kanalų aktyvacijoje.

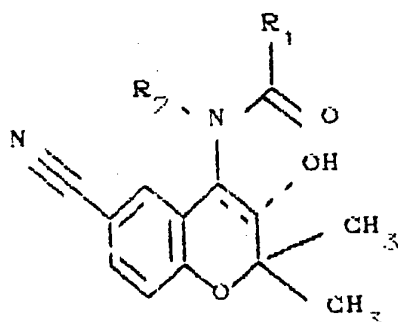
- 5 Kalio kanalų aktyvatoriai arba kalio agonistai pasižymi ląstelės membranos kalio kanalų aktyvacijos savybe, atidarydami šiuos kanalus arba prailgindami jų atidarymą. Tai sukelia transmembraninius joninius judėjimus ir, tarp kitų, laisvų intraląstelinių Ca^{++} jonų sumažėjimą, dėl ko atpalaiduojamos lygiųjų raumenų skaidulos.

Šis terapinis potencialumas leidžia šiandien tikėtis, kad tai vieni geriausių kalio agonistų. Tarp labiausiai ištirtų sričių dažniausiai minimas arterinis kraujospūdis, angina ir astma. Didelės kalio kanalų aktyvatorių šeimos jau yra atpažintos dėl jų atpalaiduojančių savybių.

- 20 Benzopirano darinių šeima yra daugelio publikacijų šioje srityje tema.

Šie junginiai atitinka tokią bendrą formulę A:

25



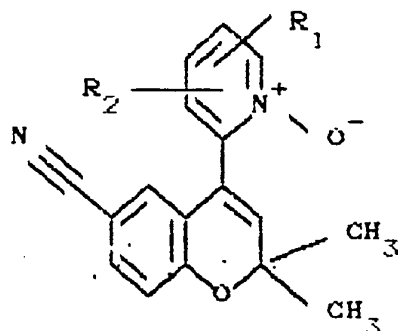
A

30

- 35 EP-0076075 aprašo bendros A formulės junginius, kurioje $\text{R}_2 - \text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}_1$ yra piperidonas. DE-3726261 aprašo

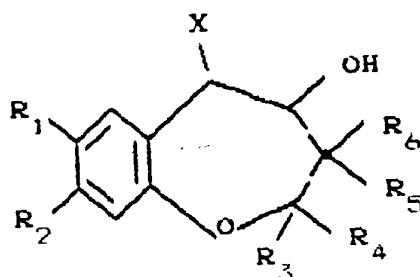
bendros A formulės junginius, kur $R_2 - N - C - R_1$ yra
piridonas.

Kita benzopirano šeima atitinka formulę B žemiau; ji
yra aprašyta EP-0298452:



B,

WO-89/11477 ir EP-0360131 susiję su bendros C formulės
benzoksepinais:



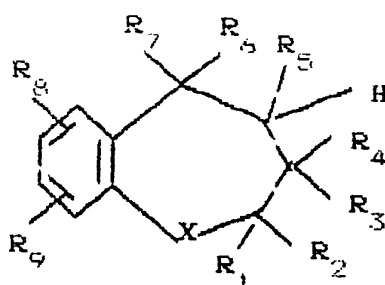
C,

kurioje X yra azotą turintis žiedas, surištas per azoto
atomą su benzoksepinu, tokių kaip, pirma, 2-okso-1-
pirolidinilo ir 2-okso-1-piridilo grupė, ir antra, 2-
okso-1-piridilo grupė arba 4-fluor-benzoilamino grupė,
5-ta pozicija.

R_3 , R_4 , R_5 ir R_6 yra vandenilio atomas arba žemesniojo
alkilo grupė ir R_1 bei R_2 yra vandenilio atomas arba
nitrilo, arilsulfonilo arba nitro grupė.

Dabar buvo atskleisti nauji junginiai, turintys benzociklohepteno arba benzoksepino žiedo sistemą, kurie daro pastebimą poveikį kalio kanalų aktyvacijai.

Šio išradimo objektas yra I bendros formulės junginiai:



I,

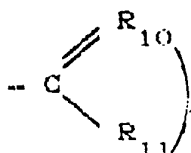
kurioje:

X yra O arba CHR, kur R yra vandenilio atomas arba R kartu su R₁ sudaro ryšį;

R₁ R₂ R₃ ir R₄, kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba -C₁ -C₇ alkilo grupė, esant galimybei R₁ papildomai sudaryti ryšį su R;

R₅ yra vandenilio atomas, hidroksilo grupė arba R₅ kartu su R₇ sudaro ryšį arba >O grupę;

R₆ yra grupė, kurios struktūra atitinka formulę

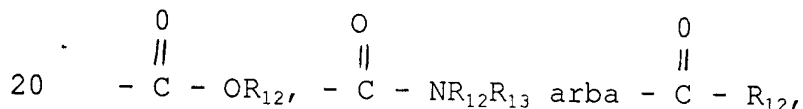


kurioje R₁₀ ir R₁₁ kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro galimai aromatinę mono- arba biciklinę azotą turinčią heterociklinę grupę, turinčią

nuo 3 iki 11 narių, įskaitant 1 arba 2 azoto atomus, galimai pakeistus prie anglies atomų nuo 1 iki 7 grupių, parinktų iš hidroksilo, nitro, ciano, $C_1 - C_7$ alkilo arba $C_1 - C_7$ alkoksi, esant galimybei bent vienam iš šio heterociklo azoto atomų būti N-oksiduotam;

R_7 yra vandenilio atomas arba hidroksilo, $C_1 - C_7$ alkoksi arba $C_1 - C_7$ aciloksi grupė, arba R_5 ir R_7 kartu sudaro ryšį arba $>O$ grupę;

R_8 ir R_9 , kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio arba halogeno atomas, hidroksilo, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoroetilo, $C_1 - C_7$ alkilo, $C_1 - C_7$ alkoksi, $C_1 - C_7$ alkiltio, $C_1 - C_7$ aciltio, $C_1 - C_7$ alkilsulfonilo arba alkilsulfinilo grupė, grupė, kurios struktūra atitinka formulę:



kurioje R_{12} ir R_{13} , kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba $C_1 - C_7$ alkilo grupė, arba R_8 ir R_9 yra $C_6 - C_{10}$ arilo, $(C_6 - C_{10})$ arilsulfonilo arba $(C_6 - C_{10})$ arilsulfinilo grupė, galimai pakeista nuo vieno iki šešių pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, $C_1 - C_7$ alkilo, $C_1 - C_7$ alkoksi, $C_1 - C_7$ alkiltio, $C_1 - C_7$ aciltio, $C_1 - C_7$ alkilsulfonilo arba $C_1 - C_7$ alkilsulfinilo,

arba R_8 ir R_9 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra heterociklas, turintis nuo 3 iki 11 narių žiede, įskaitant nuo 1 iki 4 heteroatomų, vienodų arba skirtingų, parinktų iš O, S ir N, galimai pakeistų nuo vieno iki šešių pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, $C_1 - C_7$

alkilo, C_1 - C_7 alkoksi, C_1 - C_7 alkiltio, C_1 - C_7 aciltio, C_1 - C_7 alkilsulfonilo arba C_1 - C_7 alkilsulfinilo,

arba R_8 ir R_9 kartu sudaro grupę $(CH_2)_n$, kur n yra
 5 skaičius nuo 1 iki 6, arba R_8 ir R_9 kartu sudaro
 heterociklą, turintį nuo 3 iki 11 narių, įskaitant nuo
 1 iki 4 heteroatomų, vienodų arba skirtingų, parinktų
 iš O, S ir N, galimai pakeistų nuo 1 iki 6 pakaitų,
 parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano,
 10 karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo,
 trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1 - C_7 alkilo, C_1 - C_7
 alkoksi, C_1 - C_7 alkiltio, C_1 - C_7 aciltio, C_1 - C_7
 alkilsulfonilo arba C_1 - C_7 alkilsulfinilo,

15 ir jų N-oksidai bei farmaciškai priimtinos jų druskos.

" C_1 - C_7 alkilo grupė" reiškia grupes, turinčias linijinę
 arba šakotą C_1 - C_7 grandinę, ypač metilo, etilo,
 propilo, izopropilo, butilo, tret-butilo, izobutilo,
 20 pentilo, heksilo ir heptilo grupes.

" C_1 - C_7 alkoksi grupė" reiškia grupes, turinčias
 linijinę arba šakotą C_1 - C_7 grandinę, ypač metoksi,
 etoksi, propoksi, butoksi, pentoksi, heksiloksi ir
 25 heptiloksi grupes.

" C_1 - C_7 aciloksi grupė" reiškia alkilo grupes, turinčias
 linijinę arba šakotą C_1 - C_7 grandinę, prijungtą prie
 karboniloksi funkcionalinės grupės, ypač acetoksi ir
 30 propioniloksi grupes.

" C_1 - C_7 alkiltio grupė" reiškia alkilo grupes, turinčias
 linijinę arba šakotą C_1 - C_7 grandinę, prijungtą prie
 sieros atomo, ypač metiltio, etiltio, propiltio,
 35 butiltio, pentiltio, heksiltio ir heptiltio grupes.

"C₁ -C₇ alkilsulfonilo grupė" reiškia alkilo grupes, turinčias linijinę arba šakotą C₁ -C₇ grandinę, prijungtą prie -SO₂- sulfonilo grupės, ypač metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, heksilsulfonilo ir heptilsulfonilo grupes.

"C₁ -C₇ alkilsulfinilo grupė" reiškia alkilo grupes, turinčias linijinę arba šakotą C₁ -C₇ grandinę, prijungtą prie -SO- sulfinilo grupės, ypač metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, pentilsulfinilo, heksilsulfinilo ir heptilsulfinilo grupes.

"C₆ -C₁₀ arilo grupė" reiškia mono- arba biciklines karbociklines aromatinės grupės, ypač fenilo, naftilo arba indenilo grupes.

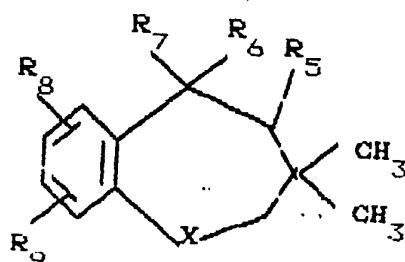
Terminas "halogenas" reiškia fluoro, chloro, bromo arba jodo atomus.

Heterociklas, turintis nuo 3 iki 11 atomų, įskaitant nuo vieno iki 4 heteroatomų, parinktų iš O, S ir N, gali būti aromatinis arba nearomatinis, monociklinis arba biciklinis, ir tai gali būti piridilo, imidazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, furazanilo, tienilo, aziridilo, oksiranilo, azetidino, chinolilo, tetrahydrochinolilo ir tetrazolilo grupė.

Kur R₈ ir R₉ kartu sudaro heterociklą, turintį nuo 3 iki 11 narių, įskaitant vienodus arba skirtingus 1-4 heteroatomus, parinktus iš O, S ir N, jie yra, ypač su fenilo grupe, prie kurios jie prijungti, chinolilo, izochinolilo, benzimidazolilo, benzofurilo arba benzoksadiazolilo grupė.

- R_6 grupė gali būti 2-piridilas, 2-piridil N-oksidas, 3-piridilas, 3-piridil N-oksidas, 4-piridilas, 3-hidroksi-4-piridilas, 2-pirimidinilas, 2-pirimidinil N-oksidas, 6-pirimidinilas, 6-pirimidinil N-oksidas, 2-chinolilas, 2-chinolil N-oksidas, 1-izochinolil ir 1-izochinolil N-oksido grupė, pasirinktinai pakeista prie anglies atomų 1-3 pakaitais, parinktų iš hidroksilo, nitro, ciano, C_1-C_7 alkilo ir C_1-C_7 alkoksi.
- 10 I formulės junginių fiziologiškai priimtinos druskos apima druskas, sudarytas su metalais, tokiais kaip natris, kalis, kalčis ir magnis, arba organinių rūgščių, tokių kaip oksalo, fumaro, maleino, citrinos, metanosulfoninė arba pieno rūgštis, druskas.
- 15 I formulės N-oksidai yra junginiai, kuriuose vienas ar daugiau R_6 grupės azoto atomų yra oksiduoti.
- 20 Terminas "trans", naudojamas junginiams, kurie neša asimetrinius anglies atomus žieduose, rodo, kad du pakaitai yra skirtingose žiedo centrinės plokštumos pusėse, o terminas "cis" naudojamas dviems pakaitams, kurie yra toje pačioje žiedo centrinės plokštumos pusėje.
- 25 Tinkamiausi I formulės junginiai yra tie, kuriuose X reiškia deguonies atomą.
- 30 Naudinga, kai R_1 ir R_2 yra vandenilio atomas ir/arba R_5 yra vandenilio atomas.
- Taip pat naudinga, kai R_7 yra parenkamas iš vandenilio atomo, hidroksilo, metoksi ir acetoksi grupės.
- 35 Pirma tinkamesnių šio išradimo junginių šeima yra junginiai, kurių struktūra atitinka formulę:

5



II,

10

kurioje X yra O arba CH-R ir R, R₅, R₆, R₇, R₈ ir R₉ yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau.

15

II formulės anglies atomai 4 ir 5 gali kartu arba nepriklausomai būti chiralinis centras.

20

Dariniai, tokie kaip optiniai izomerai, racematai, cis- arba trans- dariniai, enantiomerai ir diastereoizomerai sudaro šio išradimo dalį.

Tarp tinkamesnių II formulės junginių galima paminėti ypač šiuos junginius:

25

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;

7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;

30

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;

35

8-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;

- 7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 5 5-acetiloksi-7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin;
- 7-brom-4,5-epoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin;
- 10 7-brom-5-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin;
- 7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 15 7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 3,3-dimetil-7-(1-metilpropil)-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 20 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 25 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 30 8-chlor-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;
- 35 3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-oli;

6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-oli;

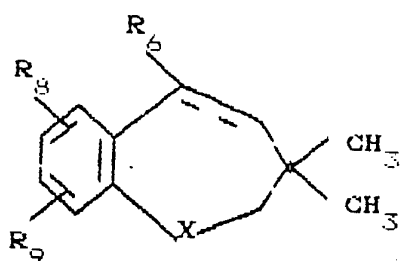
7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-oli;

7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-oli;

7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-oli;

7,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-oli.

Antra tinkamesnių šio išradimo junginių šeima yra junginiai, kurių struktūra atitinka bendrą III formulę:



III,

kurioje X yra O arba CH-R ir R, R₆, R₈ ir R₉ yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau.

Tarp tinkamesnių III formulės junginių ypač paminėtini šie junginiai:

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;

- 7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 5 7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 7-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 10 8-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 15 3,3,7-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 20 3,3-dimetil-7-(1-metilpropil)-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 25 7-izopropil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 30 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 35 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-8-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;

- 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetoksi-
2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 5 3,3-dimetil-7-metilsulfinil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-
1-benzoksepinas;
- 3,3-dimetil-7-metilsulfonil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-
1-benzoksepinas;
- 10 3,3-dimetil-7-metilsulfonil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepinas;
- 7-cian -3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepinas;
- 15 8-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepinas;
- 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-pentafluoroetil-
20 2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepinas;
- 25 3,3-dimetil-7-nitro-5-(4-nitro-2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepinas;
- 7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepinas;
- 30 6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepinas;
- 7,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
35 dihidro-1-benzoksepinas;

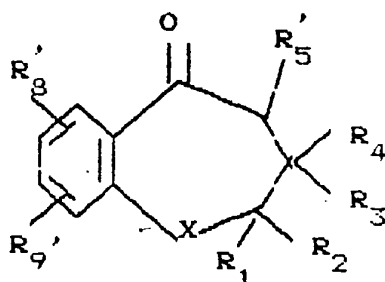
- 8,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 5 7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 7,8-difluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 10 9-etil-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 8-cian-3,3,7-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 15 7-cian-3,3,8-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 20 8-chlor-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;
- 25 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,7,8,9,10-heksahidro-1-naft[2,3-b]oksepinas;
- 8-cian-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-4,5-dihidro-3H-benzo[4,3-f]cikloheptenas;
- 30 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepin-7-karboksamidas;
- 35 3,3-dimetil-7-fenilsulfonil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;

7-chlor-8-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas;

8-brom-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-3H-benzo[f] - ciklohepta-1,4-dienas.

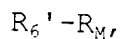
Šio išradimo junginiai gali būti gauti būdu, į kuri įeina:

a) bendros IV formulės ketono



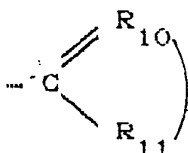
IV

kur X, R₁, R₂, R₃ ir R₄ yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, ir R₅', R₈' ir R₉' atitinkamai yra galimai apsaugotos R₅, R₆ ir R₉ grupės, kaip apibrėžta aukščiau, reakcija su metaloorganiniu junginiu, kurio bendra formulė yra:



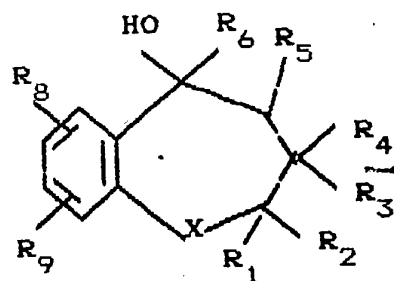
V,

kurioje R₆' yra grupė pagal formulę



kurioje R_{10} ir R_{11} , paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro galimai aromatinę, mono- arba biciklinę azotą turinčią heterociklinę grupę, turinčią nuo 3 iki 11 narių, įskaitant 1-2 azoto atomus, ir galimai pakeistų prie anglies atomų 1-7 grupėmis, galimai apsaugotomis, jei reikalinga, parinktomis iš hidroksilo, nitro, ciano, $C_1 - C_7$ alkilo arba $C_1 - C_7$ alkoksi; ir

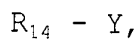
- b) apsaugotų grupių deblokavimas, kad būtų gautas VI bendros formulės junginys:



VI,

kuriame X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 ir R_9 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau; ir galimai arba

- c1) taip gauto VI bendros formulės junginio reakcija su bendros VII bendros formulės reagentu



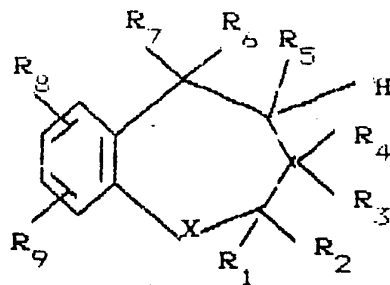
VII,

- kuriame R_{14} yra $C_1 - C_7$ alkilo arba $C_1 - C_7$ acilo grupė ir Y yra paliekanti grupė, kad būtų gautas junginys pagal bendrą I formulę, kurioje R_7 atitinkamai yra $C_1 - C_7$ alkoksi arba aciloksi grupė; arba

c2) pagal b) punktą gauto VI bendros formulės junginio dehidrinimas, dalyvaujant rūgščiai arba rūgšties chloridui, kad būtų gautas I bendros formulės junginys:

5

10



I,

15 kurioje X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈ ir R₉ yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau; ir galimai

d) I formulės junginio, gauto stadijoje c2), reakcija su peroksidu, kad būtų gautas junginys pagal I bendrą formulę, kurioje R₅ ir R₇ kartu sudaro O grupę; ir galimai

e) VI bendros formulės junginio, gauto stadijoje d), arba I bendros formulės junginio, gauto stadijoje c1), c2) arba d), reakcija su oksiduojančiu agentu, kad būtų gautas atitinkamas N-oksido junginys; ir/arba galimai

f) VI bendros formulės junginio, gauto stadijoje b), arba I bendros formulės junginio, gauto stadijoje c1), c2) arba d), reakcija su farmaciškai priimtina neorganine arba organine rūgštimi, kad susidarytų atitinkama druska.

35 Stadijos a) reakcijoje IV formulės junginys, kaip apibrėžta aukščiau, yra naudingai paveikiamas formulės LiR₆' organoličio junginiu, kur R₆' yra toks, kaip apibrėžta aukščiau.

Formulės LiR_6' junginiai gali būti gauti šios srities specialistams žinomu būdu, pvz., paveikiant formulės $\text{R}_6'\text{Br}$, kur R_6' yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, 5 junginį n-butilličiu organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dietilo eteris arba tetrahidrofuranas, galimai dalyvaujant heksametilfosforamidui arba 1,3-dimetilimidazolidonui, temperatūrai esant tarp -110°C ir 10 tirpiklio arba tirpiklių mišinio virimo su grįžtamu šaldytuvu temperatūrai, nuo 4 iki 24 valandų.

Kai į IV arba V formulės junginius įeina OH grupės, pastarosios yra apsaugotos hidroksilo funkcinės grupės apsaugine grupe, žinoma šios srities specialistams, 15 pvz., SiMe_3 arba SiMe_3tBu grupe.

Stadijos a) reakcija vyksta inertiniame tirpiklyje, ypač dietilo eteryje, THF arba heksane, -78°C -- -20°C temperatūroje, po to pridėdant atskiestos rūgšties 20 atpalaiduoti alkoholi iš susidariusio ličio alkoksido komplekso.

Stadijos b) deblokavimo reakcija vykdoma apdorojant rūgštimi vandens terpėje arba panaudojant fluoridą 25 (pvz., tetrabutilamonio fluoridą) tetrahidrofurane temperatūroje tarp -20°C ir 100°C , geriau 25°C temperatūroje.

Stadijoje c1) paliekanti grupė yra halogeno atomas arba 30 alkil-ar arilsulfoniloksi grupė, ypač meziloksi arba toziloksi grupė.

Geriau, kai acilo halogenidas arba alkilo halogenidas yra naudojami, dalyvaujant Lewis bazei tirpiklyje, 35 tokiame kaip dimetilformamidas.

Reakcija H_2O pašalinimui stadijoje c2) yra naudingai vykdoma rūgštinėje terpėje, dalyvaujant organiniam tirpikliui, tokiam kaip benzolas, toluolas arba ksilolas, ir ypač tinkama rūgštis yra para-
5 toluolsulforūgštis arba sieros rūgštis.

Rūgštis taip pat gali susidėti iš rūgšties chlorido, tokio kaip metansulforūgšties chloridas, dalyvaujant tirpikliui, tokiam kaip chloroformas, dichlormetanas
10 arba dichlorešanas.

Reakcija yra naudingai vykdoma tirpiklio virimo su grįžtamu šaldytuvu temperatūroje.

Stadijos d) reakcija vyksta, dalyvaujant peroksidui, ypač perokso-rūgščiai, tokiai kaip peracto rūgščiai, perbenzoinei rūgščiai, perftalio rūgščiai arba 3-chlorperbenzoinei rūgščiai. Naudojamo peroksido kiekis gali svyruoti nuo 1 iki 4 ekvivalentų, atsižvelgiant į
15 oksiduojamą junginį. Tinkamesni tirpikliai yra vanduo, acto rūgštis arba chlorinti tirpikliai, tokie kaip dichlormetanas, chloroformas arba dichlorešanas. Tinkama reakcijos temperatūra yra tarp $-20^{\circ}C$ ir
20 tirpiklio virimo su grįžtamu šaldytuvu temperatūros.

Stadijos e) reakcija vyksta, dalyvaujant oksiduojančiai medžiagai, atskiru atveju aukščiau minėtai perokso-rūgščiai (pvz., 3-chlorperbenzoinei rūgščiai) tirpik-
25 lyje, tokiam kaip dichlormetanas.

Atskirais atvejais gaunami tokie ketonai:

7-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-
30 onas

35

Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = $117-121^{\circ}C$.

7-chlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

5 Vir.t. (66.5 Pa=0.5 mm Hg) = 80-100°C.

7-cian-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

10 Lyd.t. = 114°C.

7-etil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

15 Vir.t. (39.9 Pa=0.9 mm Hg) = 97-104°C.

7-fluor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

20 Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = 102-108°C.

7-izopropil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

25 Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = 112-122°C.

7-metoksi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

30 Vir.t. (99.25 Pa=0.25 mm Hg) = 122-126°C.

3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (109.4 Pa=0.8 mm Hg) = 90°C.

35 3,3,7-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = 90-104°C.

7-(1-metilpropil)-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

5 Vir.t. (53.2 Pa=0.4 mm Hg) =115-120⁰C.

7-metiltio-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

10 Vir.t. (79.8 Pa=0.6 mm Hg) =125-135⁰C.

7-pentafluoretil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

15 7-fenil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (26.6 Pa=0.2 mm Hg) =135-140⁰C.

20 7-feniltio-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

7-trifluormetoksi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

25

Vir.t. (2128 Pa=16 mm Hg) =135-138⁰C.

7-trifluormetil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

30

Vir.t. (199 Pa=1 mm Hg) =80-100⁰C.

8-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f] ciklohepten-5-onas

35

Lyd.t. = 94⁰C.

7-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (99.9 Pa=0.9 mm Hg) =108-112⁰C.

5

8-trifluormetil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (99.9 Pa=0.9 mm Hg) =85-110⁰C.

10

9-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Lyd.t. = 86⁰C.

15

7-(2-metilpropil)-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) =128-138⁰C.

20

7-brom-8-metil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) =120-130⁰C.

25

6,8-dichlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (106.4 Pa=0.8 mm Hg) =120⁰C.

30

7,8-dichlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Lyd.t. = 94⁰C.

35

7,9-dichlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (79.8 Pa=0.6 mm Hg) = 120-130°C.

5 8,9-dichlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

7-chlor-8-etil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

10 Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = 108-112°C.

7-chlor-3,3,8-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

15 Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = 115-122°C.

7,8-difluor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

20 Lyd.t. = 84°C.

7-fluor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

25 Vir.t. Lyd.t. = 82°C.

7-fluor-9-etil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

30 Vir.t. (79.8 Pa=0.6 mm Hg) = 102-106°C.

7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

35 Lyd.t. = 110°C.

7-metil-8-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. (66.5 Pa=0.5 mm Hg) = 125-130°C.

5

7,8-dichlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Lyd.t. = 95°C.

10

3,3-dimetil-2,3,4,5,7,8,9,10-oktahidro-1-naft[2,3-b]-oksepin-5-onas

Vir.t. (59.2 Pa=0.4 mm Hg) = 135-150°C.

15

7-(2-metilpropil)-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Vir.t. = 128-136°C.

20

8-chlor-3,3-dimetil-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Lyd.t. = 80°C.

25

7-brom-8-chlor-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-onas

Lyd.t. = 94°C.

30

3,3-dimetil-8-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f]cikloheptano-1-onas

35

7,8-dichlor-3,3-dimetil-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f]cikloheptano-1-onas

Lyd.t. = 74°C.

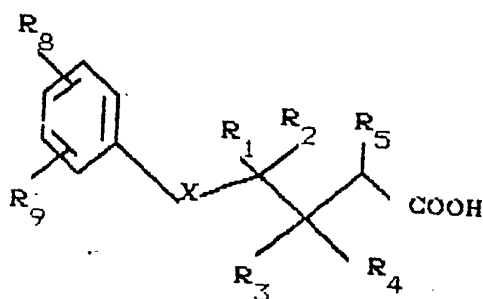
8-brom-4,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f] cikloheptan-1-onas

5 8-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f] cikloheptan-1-onas

Lyd.t. = 94°C.

10 IV formulės ketonai gali būti gauti VIII formulės rūgščių

15



VIII,

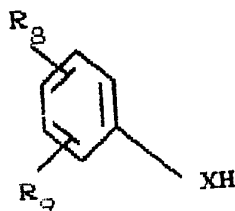
20

kurioje X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈ ir R₉ yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, ciklizacija pagal būdą, aprašytą
 25 Guy Fontaine (Annalen der Chemie, 1968, t. 3, No.3, p.180) ir skirtą benzoksepinų gavimui fenoksisviesto rūgščių ciklizacija, dalyvaujant vienai fosforo rūgščiai arba jos mišiniui su organiniu tirpikliu, tokiu kaip ksilolas, toluolas arba benzolas, arba
 30 Friedel-Crafts'o reakcija iš aliuminio chlorido ir atitinkamų 4-fenoksibutano, 4-feniltiobutano arba 5-fenilpentano rūgščių chloridų tirpiklyje, tokiame kaip CS₂ arba nitrobenzolas.

35 Gali būti panaudoti ir kiti sintetiniai būdai, atskiru atveju Dieckmann kondensavimo reakcijos.

Kai X yra O, bendros VIII formulės rūgštys gali būti gautos IX bendros formulės junginio

5

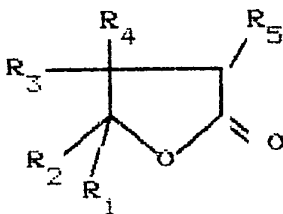


IX,

10

kurioje R_8 ir R_9 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, reakcija su X bendros formulės junginiu:

15



X,

20

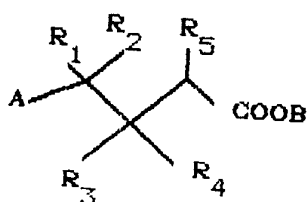
kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, pagal Reppe W. būdą (Annalen der Chemie, 25 1955, t. 596, 158-224).

Reakcija vyksta, šildant butanolyje, dalyvaujant NaOH.

VIII bendros formulės rūgštys gali būti gautos, 30 paveikiant IX formulės fenolį, kaip apibrėžta aukščiau, XI bendros formulės junginiu:

35

5



XI,

10 kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 yra tokie, kaip apibrėžta
 aukščiau, A yra halogeno atomas ir B yra žemesniojo
 alkilo arba fenilo grupė, tirpiklyje, tokiame kaip DMF,
 ir dalyvaujant K_2CO_3 , arba acetone, dalyvaujant K_2CO_3
 bei KI.

15

Kai X yra CHR, VIII bendros formulės rūgštys gali būti
 gautos pagal Mathur K.C. ir Singh V.P. (Proc. Natl.
 Acad. Sci. India. sk. A, 1981, 51 (2), p. 177 ir 180)
 arba pagal Klaus Michael ir Mohr Peter (EP-0315071),
 būtent, atliekant:

20

a) XII formulės junginio:

25



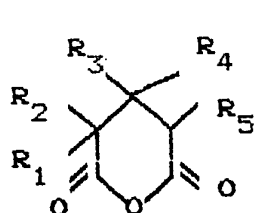
XII

30

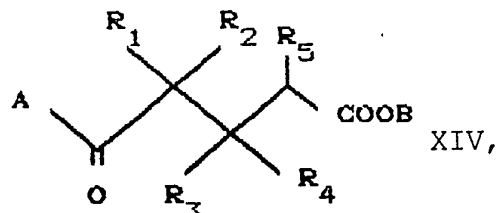
reakciją su XIII arba XIV formulių junginiais:

35

5



XIII

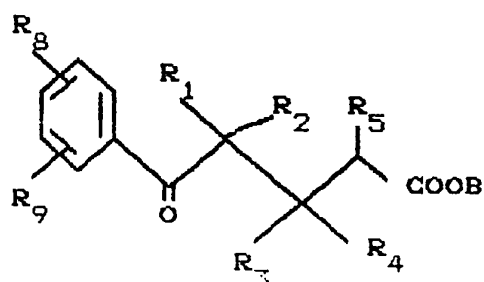


XIV,

10

kuriose R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 yra tokie, kaip apibrėžta
aukščiau, A yra halogeno atomas ir B yra žemesniojo
alkilo arba fenilo grupė, dalyvaujant $AlCl_3$,
tirpiklyje, tokiame kaip CS_2 arba nitrobenzolas, arba
15 be tirpiklio, kad būtų gautas XV bendros formulės
junginys:

20



XV,

25

kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 ir B yra tokie, kaip
apibrėžta aukščiau;

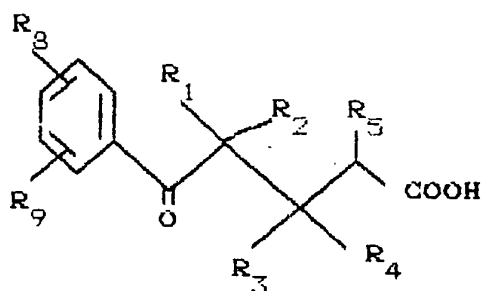
30

b) XV bendros formulės junginio hidrolizę, taip gaunant
arba bazine terpę, tokią kaip $NaOH$, KOH , $NaHCO_3$, pvz.,
vandens/alkoholio terpėje,

35

arba rūgštinę terpę, kad būtų gautas XVI formulės
junginys:

5



XVI,

10

kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 ir R_9 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, ir

15 XVI formulės junginio karbonilo funkcinės grupės redukcija pagal Wolff-Kishner reakciją, dalyvaujant hidrazino ir stiprios bazės, pvz., kalio hidroksido, pertekliui, dietilenglikolyje arba polietilenglikolyje aukštoje temperatūroje.

20

Gaunamos tokios VIII formulės rūgštys:

4-fenoksi-3,3-dimetilbutano rūgštis,

25 Vir.t. (19.9 Pa = 0.1 mm Hg) = 130°C;

4-(4-bromfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 154-162°C;

30

4-(4-chlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 130-145°C;

35

4-(4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 128-134°C;

4-(4-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 130-136⁰C;

5

4-(4-etilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 132-136⁰C;

10

4-(4-izopropilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 130-142⁰C;

15

4-[4-(1-metilpropil)fenoksi]-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 155-165⁰C;

4-(4-metoksifenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

20

Lyd.t. = 69⁰C;

4-(4-trifluormetoksifenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 100-120⁰C;

25

4-(4-metiltiofenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (106.4 Pa = 0.8 mm Hg) = 150-170⁰C;

30

4-(4-fenilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Lyd.t. = 124⁰C;

35

4-(3-bromfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (106.4 Pa = 0.8 mm Hg) = 140-160⁰C;

4-(3,5-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 130-150°C;

5 4-(3,4-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Lyd.t. = 66°C;

10 4-(2,4-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (66.5 Pa = 0.5 mm Hg) = 150-160°C;

4-(2,3-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

15 Vir.t. (66.5 Pa = 0.5 mm Hg) = 130-160°C;

4-(3,4-difluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

20 Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 150-160°C;

4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 130-145°C;

25 4-(2-etil-4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 123-136°C;

30 4-(3,4-dimetoksifenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 150-170°C;

4-(4-brom-3-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

35 Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 130-135°C;

4-(3-brom-4-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 155-160°C;

4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloksi)-3,3-dimetilbutano
5 rūgštis,

Lyd.t. = 85°C;

4-[4-(2-metilpropil)fenoksi]-3,3-dimetilbutano rūgštis,
10

Vir.t. (665 Pa = 5 mm Hg) = 160-180°C;

4-(4-chlor-3-etilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

15 Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 160-166°C;

4-(4-chlor-3-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 150-158°C;
20

4-(4-brom-3-chlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

Vir.t. (59.2 Pa = 0.4 mm Hg) = 150-170°C;

25 5-(4-bromfenil)-3,3-dimetilpentano rūgštis,

Lyd.t. = 72°C;

5-(3,4-dichlorfenil)-3,3-dimetilpentano rūgštis,
30

5-(4-bromfenil)-4,4-dimetilpentano rūgštis,

Lyd.t. = 106-108°C.

35 Išradimo junginiai pasižymi puikiomis kalio kanalų
aktyvacijos savybėmis ir daro stiprų atpalaiduojantį
poveikį lygiesiems raumenims. Todėl jie gali būti

- naudojami kaip bronchus plečiantys vaistai, esant respiratorinės sistemos sutrikimams, ir ypač kaip vaistai nuo astmos ir viršutinių kvėpavimo takų nepraeinamumo. Jie taip pat naudingi padidėjusio kraujospūdžio reguliavimui ir esant skrandžio bei žarnyno, gimdos, šlapiminio trakto lygiųjų raumenų susitraukimo sutrikimams bei nelaikymo reiškiniams. Jie taip pat naudingi kitokių negu padidėjęs kraujospūdis širdies-kraujagyslių sutrikimų, ypač širdies nepakankamumo, stenokardijos, galvos smegenų bei periferinių kraujagyslių patologijos ir plaučių padidėjusio kraujospūdžio atveju. Dar šie junginiai yra veiksmingi, gydant plikimą.
- 15 "Kalio kanalų aktyvacijos" veiksmingumas buvo matuojamas rubidžio-86 išėjimo iš trachėjinių lygiųjų raumenų ląstelės greičiu pagal būdą, aprašytą Allen S.L., Br. J. Pharmac., 1986, 87, p. 117-127 ir 89, p. 395-405.
- 20 **Rubidžio-86 ištekėjimo greitis jūros kiaulytės trachėjos in vitro bandyme**
- 25 Jūrų kiaulyčių patinėliai pritrenkiami, išleidžiamas jų kraujas, perpjaunant kaklą. Trachėjos greitai išimamos ir išvalomos vietoje. Atskirtos dalys yra patalpinamos laikymui deguonies prisotintame modifikuotame Krebs-Henseleit (MKH) tirpale. Kai visos trachėjos yra atskirtos, kiekviena praturtinama lygiaisiais raumenimis.
- 30 Trachėja padedama į kristalizacinį indą, turintį MKH ir O₂/CO₂ srautą, 37°C temperatūroje. Atsargiai padaromi du išilginiai pjūviai abiejuose raumens atraižos pusėse 1 mm atstumu nuo pastarojo. Tada trachėja ekvilibruojama inde, turinčiame 30 ml MKH, 30 minučių, po to
- 35 pridedamas radioaktyvus rubidis-86. Per visą procedūrą palaikomas pastovus ir nepertraukiamas dujinio srauto greitis. Tada indas pakeičiamas kitu, turinčiu 25 ml

deguonimi prisotinto MKH ir 125 mikrokiuri 86Rb, trachėja jame laikoma 3 valandas. Tada trachėjos du kartus plaunamos inde, turinčiame maždaug 100 ml MKH, 3 minutes.

5

Trachėjos atskirai įvedamos į 10 ml talpos vamzdelius. Pastarieji 30 sekundžių prieš trachėjų panardinimą užpildomi 4 ml deguonimi prisotinto MKH. Tada atliekamas trachėjų panardinimas 5 minutėms, skalavimai po 10 minučių ir ištekėjimo matavimai po 3 minutes.

10

Pirma vamzdelių grupė naudojama bazės ištekėjimo įvertinimui: jie turi 10 μ l gryno DMSO ir 4 ml MKH. Antra vamzdelių grupė įgalina susieti pavyzdžius su tiriamų produktų koncentracija, ir šis bandymas tęsiasi septynis laiko intervalus po 3 minutes. Produktai naudojami motininių tirpalų pavidalo, turintys 40.1 mmol gryno DMSO, tada atskiedžiami tame pačiame skiediklyje, ir įvedama 10 μ l/4 ml MKH. Skaičiavimas atliekamas pagal Cerenkov efektą.

15

20

Nustatoma efektyvi produkto koncentracija, kuri padidina bazės ištekėjimo greitį 25% ($EK_{25\%}$).

25

Radioaktyvaus indikatoriaus ištekėjimo greitis yra išreikštas kaip procentinis išskyrimas per minutę bendro indikatoriaus kiekio atžvilgiu per tyrimo laiką.

30

$EK_{25\%}$ yra paskaičiuojama kaip tiesinė regresija iš tokio ryšio: Maksimalus ištekėjimas, esant produktui, bazės ištekėjimo atžvilgiu kaip koncentracijos logaritmo funkcija.

Rezultatai, gauti su išradimo junginių pavyzdžiais, pateikti I lentelėje.

I LENTELĖ

Išradimo junginių poveikio kalio kanalų aktyvacijai rezultatai

5

Junginys	^{86}Rb ištekėjimas $\text{EK}_{25\%}$ (μmol)
91	1.1
100	2.0
104	0.7
109	1.8
111	0.8

10 Bronchų atpalaidavimo aktyvumas buvo matuojamas in vivo pagal Konzett H. ir Rossler R. būdą (Arch. Exp. Pathol. Pharmac., 1940, 195, p.71-74) ir Dauhalt J. ir kt. (Arzneim. Forsch. /Drug. res., 1987, 37, p.1353-1362).

Bronchų atpalaidavimo aktyvumo matavimai

15 Dukan-Hartley jūros kiaulytės (400-500 g) buvo paruoštos pagal metodiką, aprašytą Konzett ir Rossler. Gyvulėliai anestezuojami uretano (1.5 g/kg) injekcija į pilvaplėvės ertmę ir tracheotomija paruošiama dirbtiniam kvėpavimui (45 ciklai/min; kvėpavimo tūris 10 ml/kg).

20

Prie gyvulėlių prijungiamas respiracinis siurblys, kuris reguliuojamas taip, kad būtų paduodamas 1 ml tūris/100 g jūros kiaulytės svorio. Jis sujungtas su registratoriumi per slėgio daviklius. Kateteris 25 įstatomas į kaklą intraveninėms injekcijoms.

30 Atliekama galamino ir propanolio injekcija. Stabilizavus plaučių slėgį 30 minučių, kas 10 minučių atliekama histamino injekcija, kol pasiekiamas atgaminimas; Tada, praėjus 10 minučių po paskutinio spazmo, išvirkščiamas tiriamas junginys. Histaminas

tikrinamas po 5 ir 15 minučių po junginio injekcijos, tada paskaičiuojama 50% inhibicija.

Rezultatai, gauti su išradimo junginių pavyzdžiais, pateikti II lentelėje.

II LENTELĖ

Išradimo junginių bronchų atpalaidavimo aktyvumo lentelė

Junginys	Bronchospazmų ED ₅₀ mg/kg	
	po 5 min.	po 15 min.
91	0.100	-
100	0.069	0.101
104	0.038	0.210
109	0.086	0.331
111	0.049	0.1000
114	0.040	0.300
118	0.150	0.200
119	0.310	0.530

Išradimo junginiai yra aktyvūs tiek žmogui, tiek gyvuliams, ypač žinduoliams, iš jų ypač šunims, jūros kiaulytėms, triušiams, žiurkėms ir pelėms.

Išradimo junginiai yra netoksiški.

Kita išradimo sritis skirta farmacinėms kompozicijoms, į kurių sudėtį kaip aktyvūs ingredientas įeina aukščiau apibrėžtas išradimo junginys mišinyje su farmaciškai priimtiniu nešikliu.

Šios farmacinės kompozicijos yra naudojamos peroraliai, injekcijomis į veną, į arteriją, po oda, į žarnyną arba kaip aerozoliai. Be to, šių naujų produktų veikimas yra ilgalaikis nepriklausomai nuo naudojimo būdo.

I bendros formulės junginiai bus įjungiami į farmacinės priemonės kartu su nešikliais, aromatizuotojais, dažais, kurie tinka pvz., tablečių gamybai, o jos gali būti liposomalinės, mikrokapsulių ar nanokapsulių formos arba gali būti apvilktų tablečių, želatino kapsulių, tirpalų, tirpalų injekcijoms, žvakučių, aerozolių arba kremo pavidalo. Nešikliai, kurie gali būti naudojami, yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė, polividonas, krakmolo natrio glikolatas, talkas arba magnio stearatas. Nešikliai liposomalinėms ar mikrokapsulių formoms gali būti polialkilocianoakrilatai arba fosfolipidai.

Tabletės gali būti apvelkamos priedais, tokiais kaip hidroksipropilo metilceliuliozė, įvairūs akrilo polimerai, propileno glikolis ir titano dioksidas.

Preparatuose, skirtuose oraliniam naudojimui, gali būti aromatizuojančių ir saldinančių medžiagų, tokių kaip cukrus ar aspartamas.

Tirpalai, skirti injekcijoms, bus gaminami su vandeniu, kuriame bus stabilizuojančių, tirpinančių medžiagų, tokių kaip natrio chloridas, manitolis arba sorbitolis, ir/arba buferių, reikalingų injekcijoms skirtiems tirpalams.

Žvakučių preparatams galima naudoti nešiklius, tokius kaip pusiau sintetiniai gliceridai.

Kremo pavidalo preparatai bus pagaminti, tarp kitų pridėdant nejoninių paviršiaus aktyvių medžiagų.

Aerozoliniai preparatai gali būti gaminami iš susmulkinto aktyvaus ingrediento kartu su paviršiaus aktyvia medžiaga, tokia kaip sorbitano trioleatas, nešiklio dujose, tokiose kaip CFC-11 ir -12 arba kitose

5 pakeistose nešiklio dujose. Išradimo junginiai gali būti naudojami kartu su kitomis terapinėmis medžiagomis, pvz., diuretikais, beta-blokatoriais, PAF-acto antagonistais, TxA_2 antagonistais, transformuojančiais fermento inhibitoriais, beta-adrenerginiais inhibitoriais ir vaistais prieš aritmiją.

10 Aktyvaus ingrediento dienos dozė, naudojama per vieną kartą arba per kelis kartus, gali būti tarp 0.0001 ir 100 mg/kūno svorio kilogramui, geriau 0.001-1 mg/kg. Tačiau esant reikalui šios ribos gali būti praplėstos.

15 Žemiau pateikiami tabletės ir želatino kapsulės pagal šį išradimą pavyzdžiai.

Tabletės pavyzdys

91 formulės junginys	5 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	90 mg
Laktozė	144 mg
Krakmolo natrio glikoliatas	10 mg
Magnio stearatas	1 mg
	250 mg

Želatino kapsulės pavyzdys

111 formulės junginys	10 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	109 mg
Laktozė	100 mg
Krakmolo natrio glikoliatas	30 mg
Magnio stearatas	1 mg
	250 mg

20 Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja išradimą, neapribodami jo. Protono branduolių magnetinio rezonanso (^1H BMR) duomenyse naudojami tokie sutrumpinimai:

m.d. reiškia milijonines dalis; s - singletą; d - dubletą;

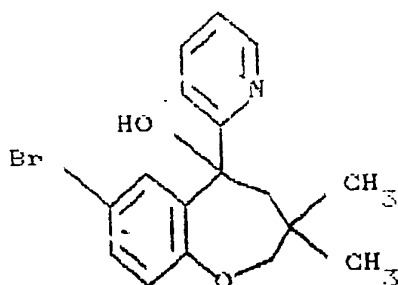
t - tripleta; q - kvarteta; pl - platus; J - derinį, išreikštą Hz; dd - dvigubą dubletą.

5 1 PAVYZDYS

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{18}BrNO_2$

MM=348.239



1 Formulė

n-butillio (1.6 mol/l) tirpalas heksane (93 ml, 0.15 mol) ir bevandeniame dietilo eteryje (200 ml) šaldomas iki $-78^{\circ}C$ sauso azoto srove. Per 1 valandą pridedamas 2-brompiridino (14.3 ml, 0.15 mol) tirpalas dietilo eteryje (100 ml), tada mišinys maišomas dar 0.5 valandos $-78^{\circ}C$ temperatūroje.

Per 1 valandą $-78^{\circ}C$ temperatūroje pridedama 7-brom-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-ono (13.5 g, 0.05 mol) tirpalo sausame benzole (150 ml). Maišymas tęsiamas 1.5 valandos $-78^{\circ}C$ temperatūroje ir 1 valandą $-15^{\circ}C$ temperatūroje. Per piltuvėlį įlašinama ledinio vandens (100 ml) ir ekstrahuojama dietilo eteriu. Organinė fazė perplaunama vandeniu ir išdžiovinama

bevandeniu natrio sulfatu. Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje (rudas aliejus).

5 [geltona kieta medžiaga: 14 g; Vir.t. = 124-128°C; heksanas; 80%]

IR cm^{-1} : 3340. 2950. 1595. 1580

10 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.2 (6H, m), 5.75 (1H, s), 4.08 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.34 (1H, d, 13.5 Hz), 1.66 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.06 (3H, s), 0.86 (3H, s).

15 Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$

	C	H	Br	N	O
rasta, %	58.56	5.28	22.95	4.02	
išskaičiuota, %	58.63	5.21	22.95	4.02	9.19

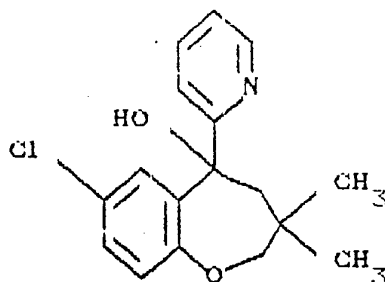
Naudojant tą patį būdą, gaunami tokie junginiai:

20 **7-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$

MM=303.788

25



30

[impulsinė chromatografija: CH_2Cl_2 ; ; Lyd.t.=118°C; heksanas; 83%]

IR cm^{-1} : 3340. 2950. 1595. 1570

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.54 (1H, dd, $J=1.5$ Hz), 7.22 (6H, m), 5.75 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.85 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.37 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.71 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.07 (3H, s), 0.88 (3H, s).

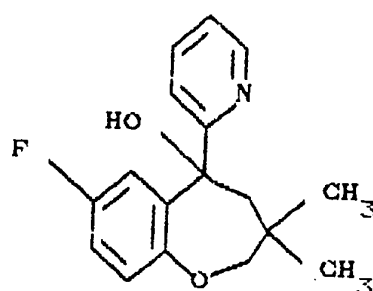
10

7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$

MM=287.333

15



20

3 Formulė

25

[Lyd.t.=110°C; heksanas; 64%]

IR cm^{-1} : 3320. 2960. 1595. 1580

30

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.05 (6H, m), 5.65 (1H, s), 4.05 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=12$ Hz), 2.42 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.75 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.09 (3H, s), 0.88 (3H, s).

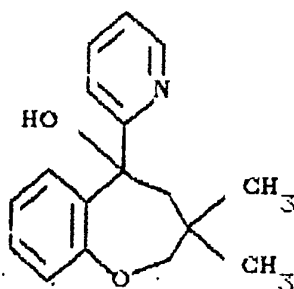
35

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{18}NO_2$

MM=269.343

5



10

4 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir CH_2Cl_2 ; aliejus; 87%]

IR cm^{-1} : 3360. 2950. 1595. 1580

15

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.46 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.15 (6H, m), 5.75 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.85 (1H, d, $J=12$ Hz), 2.37 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.70 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.10 (3H, s), 0.92 (3H, s).

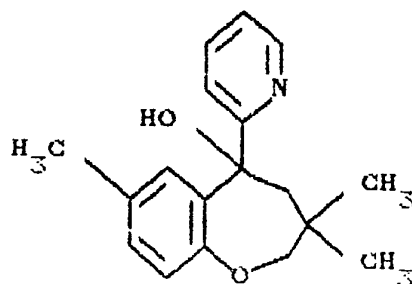
20

3,3,7-trimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{18}H_{21}NO_2$

MM=283.369

25



30

5 Formulė

35 [Lyd.t.=126°C; heksanas; 66%]

IR cm^{-1} : 3310. 2960. 1595. 1500

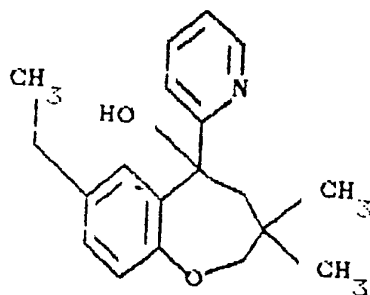
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.52 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.05 (6H, m), 5.63 (1H, s), 4.07 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.85 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.41 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 2.10 (3H, s), 1.74 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.09 (3H, s), 0.88 (3H, s).

7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

MM=297.396

15



20

6 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolis: 98/2; Lyd.t.=84°C; heksanas; 76%]

25

IR cm^{-1} : 3350, 2970, 1595, 1565, 1500

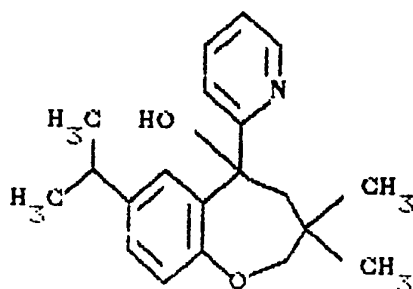
7-izopropil-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

30

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

MM=311.423

35



7 Formulė

[Lyd.t.=72°C; kristalizuojasi iš pentano; 72%]

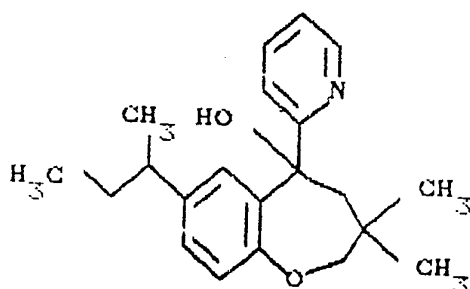
IR cm^{-1} : 3310, 2960, 1585, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, m), 7.53 (1H, m), 6.91 (5H, m), 5.63 (1H, s), 4.10 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.82 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.68 (1H, m), 2.38 (1H, d, 13.5 Hz), 1.70 (1H, d, 13.5 Hz), 1.02 (12H, m).

3,3-dimetil-7-(1-metilpropil)-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

MM=325.450



8 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/heptanu: 80/20; 33%]

IR cm^{-1} : 3370, 2970, 1600, 1580, 1500

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.46 (1H, m), 7.05 (6H, m), 5.65 (1H, s), 4.09 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.35 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 2.22 (1H, m), 1.65 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.06 (14H, m).

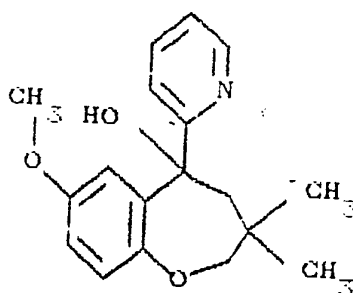
10

7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

MM=299.369

15



20

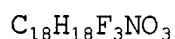
9 Formulė

25 [chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolis: 95/5; Lyd.t.=98°C; heksanas; 68%]

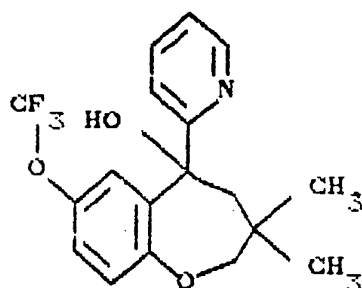
IR cm^{-1} : 3270, 2970, 1595, 1575, 1500

30 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.05 (6H, m), 5.53 (1H, s), 3.89 (2H, s), 3.55 (3H, s), 2.42 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.76 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.04 (3H, s), 0.80 (3H, s).

35 **3,3-dimetil-5-(2-piridil)-7-trifluormetoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**



MM=353.340



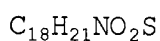
10 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanolis: 95/5; Lyd.t.=76°C; heptanas; 62%]

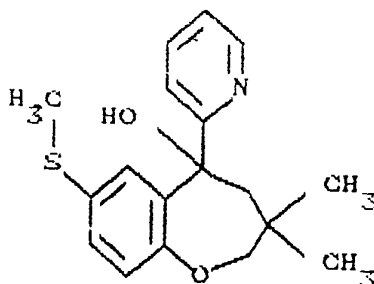
IR cm^{-1} : 2990, 2950, 1590, 1485

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.52 (1H, m), 7.13 (6H, m), 5.78 (1H, s), 4.16 (1H, d, J=11 Hz), 3.84 (1H, d, J=11 Hz), 2.93 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.73 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.10 (3H, s), 0.90 (3H, s).

3,3-dimetil-7-metiltio-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis



MM=315.435



11 Formulė

[Vir.t. 0.2 mm Hg = 180°C; 69%]

IR cm^{-1} : 3340, 2970, 1595, 1575

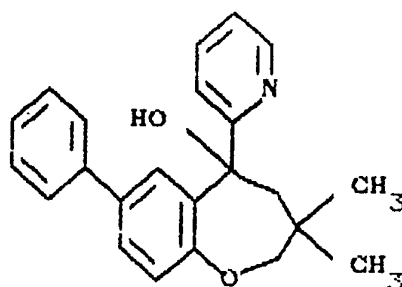
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.53 (1H, m), 7.23 (6H, m), 5.70 (1H, s), 4.10 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.81 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.36 (1H, d, $J=14$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.09 (3H, s), 0.89 (3H, s).

3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

MM=345.440

15



20

12 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; Lyd.t.=140-150°C; heptanas; 95%]

IR cm^{-1} : 3290, 2930, 1600

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, m), 7.22 (11H, m), 5.82 (1H, m), 4.20 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.89 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.41 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.75 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.13 (3H, s), 0.95 (3H, s).

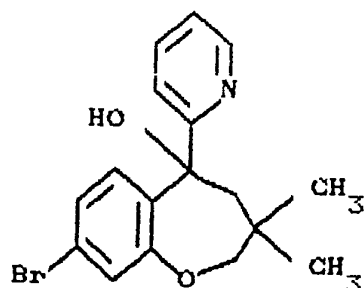
8-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

47

$C_{17}H_{18}BrNO_2$

MM=348.239

5



10

13 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;
Lyd.t.=110°C; kristalizacija iš heksano; 85%]

15

IR cm^{-1} : 3000, 2950, 1595, 1565, 1480

20

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.55 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, $J=7.5$ Hz), 7.07 (4H, m), 6.57 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.87 (1H, m), 4.20 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.90 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.37 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.71 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.12 (3H, s), 0.92 (3H, s).

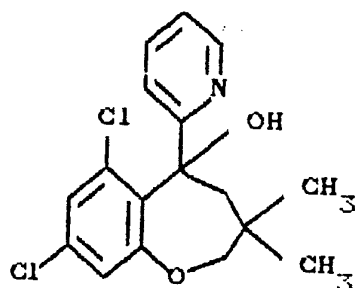
6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

25

$C_{17}H_{17}Cl_2NO_2$

MM=338.233

30



35

14 Formulė

[Lyd.t.=156⁰C; heptanas; 76%]

IR cm⁻¹: 3350, 3060, 2950, 1585, 1550

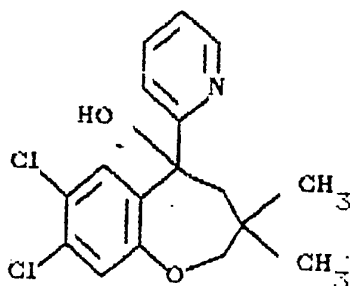
5 ¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.49 (1H, m), 7.12 (5H, m), 5.81 (1H, s), 4.16 (1H, d, J=10.5 Hz), 3.92 (1H, d, J=10.5 Hz), 2.12 (1H, d, J=14 Hz), 1.52 (1H, d, J=14 Hz), 1.19 (3H, s), 0.98 (3H, s).

10 **7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

C₁₇H₁₇Cl₂NO₂

MM=338.233

15



20

15 Formulè

[Lyd.t.=128⁰C; heksanas; 73%]

25

IR cm⁻¹: 3350, 2970, 1595, 1585, 1550

30 ¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.51 (1H, m), 7.35 (3H, m), 7.08 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.77 (1H, s), 4.12 (1H, d, J=11 Hz), 3.83 (1H, d, J=11 Hz), 2.34 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.70 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.06 (3H, s), 0.88 (3H, s).

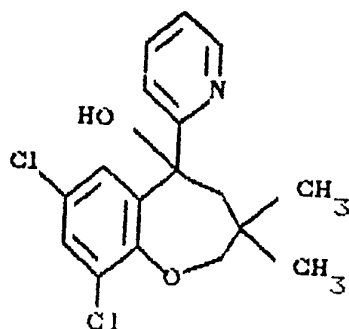
7,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

35

C₁₇H₁₇Cl₂NO₂

MM=338.233

5



10

16 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; 83%]

15

IR cm^{-1} : 3300, 2950, 1590, 1570, 1560

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.52 (1H, m), 7.25 (5H, m), 5.70 (1H, s), 4.00 (2H, s), 2.39 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.76 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.05 (3H, s), 0.86 (3H, s).

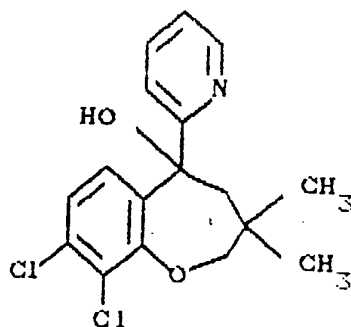
20

8,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

MM=338.233

25



30

17 Formulė

35

[geltonas aliejus: 37%]

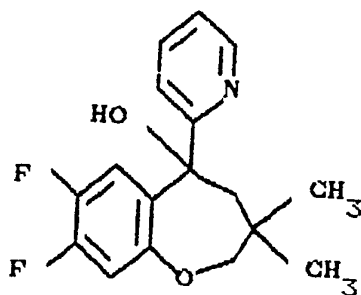
IR cm^{-1} : 3300, 2960, 1595, 1585, 1560

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.52 (1H, m), 7.15 (5H, m), 5.76 (1H, s), 4.07 (2H, s), 2.37 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.72 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.10 (3H, s), 0.90 (3H, s).

7,9-difluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$

MM=305.324



18 Formulė

[Lyd.t.=93°C; kristalizuojama iš pentano; 61%]

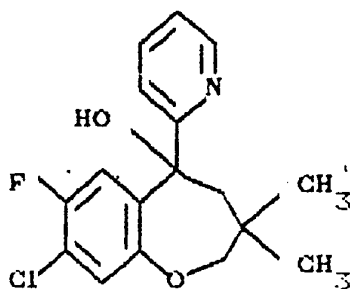
IR cm^{-1} : 3320, 2990, 1600, 1575, 1505

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.52 (1H, m), 7.61 (1H, m), 6.84 (4H, m), 5.71 (1H, s), 4.08 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.83 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.35 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.70 (1H, d, $J=13.5$), 1.06 (3H, s), 0.87 (3H, s).

8-chlor-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_2$

MM=321.778



19 Formulê

[Lyd.t.=100°C; heksanas; 77%]

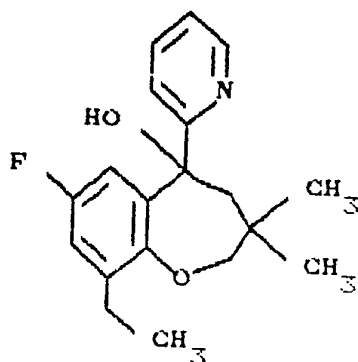
IR cm^{-1} : 3310, 2965, 1595, 1585, 1485

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.10 (3H, m), 6.63 (1H, d), 5.70 (1H, s), 4.08 (1H, d, $J=6$ Hz), 3.83 (1H, d, $J=6$ Hz), 2.40 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.75 (1H, d, 13.5 Hz), 1.08 (3H, s), 0.86 (3H, s).

9-etil-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$

MM=315.387



20 Formulê

[Lyd.t.=100°C; kristalizuoja iš pentano; 68%]

IR cm^{-1} : 3260, 2965, 1590

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.53 (1H, m), 7.04 (5H, m), 5.45 (1H, s), 3.85 (2H, s), 2.70 (2H, q), 2.40 (1H, d, 13.5 Hz), 1.75 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.19 (3H, t), 1.02 (3H, s), 0.78 (3H, s).

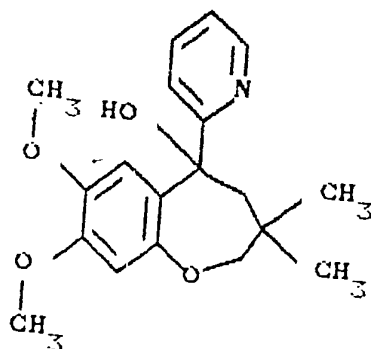
7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

MM=329.395

15

20



21 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolis: 98/2; Lyd.t.=90°C; kristalizacija iš heptano; 63%]

IR cm^{-1} : 3370, 2950, 1610, 1590, 1505

30

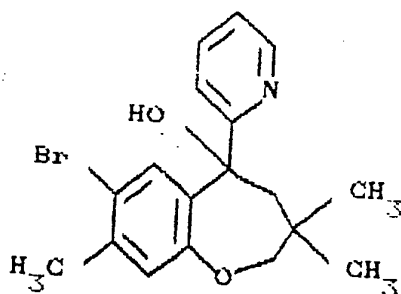
^1H BMR (CDCl_3), m.d.: 8.52 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.06 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.31 (1H, s), 5.50 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J=10$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J=10$ Hz), 3.55 (3H, s), 2.38 (1H, d, $J=13$ Hz), 1.73 (1H, d, $J=13$ Hz), 1.08 (3H, s), 0.85 (3H, s).

35

7-brom-3,3,8-trimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{18}H_{20}BrNO_2$

MM=362.266



22 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; Lyd.t.=147°C; kristalizuojama iš heksano; 63%]

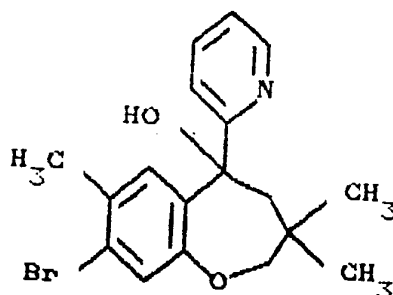
IR cm^{-1} : 3360, 2970, 1595, 1570, 1540

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.54 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.05 (4H, m), 5.70 (1H, m), 4.10 (1H, d, J=11 Hz), 3.81 (1H, d, 11 Hz), 2.35 (1H, d, J=13.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.69 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.07 (3H, s), 0.88 (3H, s).

8-brom-3,3,7-trimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{18}H_{20}BrNO_2$

MM=362.266



23 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;
Lyd.t.=129°C; kristalizuojama iš heksano; 70%]

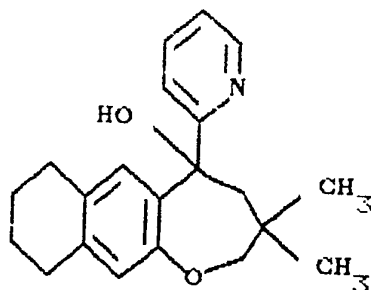
IR cm^{-1} : 3320, 2950, 1595, 1560

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.52 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.04 (2H, m), 6.62 (1H, s), 5.64 (1H, s), 4.05 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.32 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 2.11 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.05 (3H, s), 0.66 (3H, s).

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5,7,8,9,10-oktahidro-1-naft[2,3-bloksepin-5-olis

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

MM=323.434



24 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;
Lyd.t.=134°C; 67%]

IR cm^{-1} : 3330, 3060, 2930, 1620, 1595, 1570, 1500

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.50 (1H, s), 4.02 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.77 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 2.56 (4H, m), 2.36 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.74 (5H, m), 0.83 (3H, s).

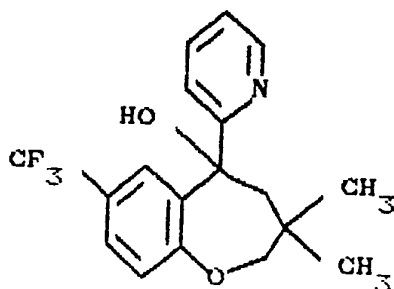
10

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$

MM=337.341

15



20

25 Formulė

25

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;
Lyd.t.=116°C; kristalizacija iš izooktano; 29%]

IR cm^{-1} : 3330, 2970, 1625, 1600, 1580, 1505

30

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.25 (6H, m), 5.90 (1H, s), 4.22 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.90 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.35 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.72 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.10 (3H, s), 0.92 (3H, s).

35

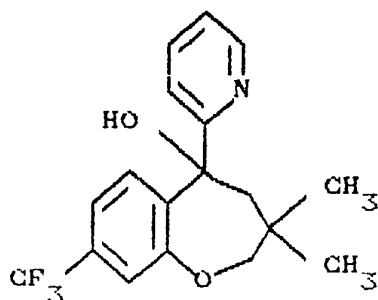
3,3-dimetil-5-(2-piridil)-8-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{18}H_{16}F_3NO_2$

MM=337.341

5

10



26 Formulė

15 [chromat. rafija su silikageliu ir dichlorometanu; Lyd.t.=78°C; 31%]

IR cm^{-1} : 3330, 2970, 1595, 1575, 1500

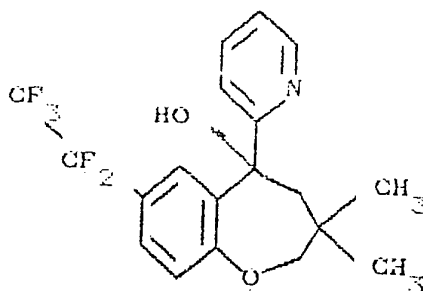
20 1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.55 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.25 (6H, m), 5.94 (1H, s), 4.22 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.90 (1H, d, 11 Hz), 2.40 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.72 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.12 (3H, s), 0.95 (3H, s).

25 3,3-dimetil-5-(2-piridil)-7-pentafluoretil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{19}H_{16}F_5NO_2$

MM=387.349

30



35

27 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; 42%]

IR cm^{-1} : 3330, 2950, 1620, 1595, 1575, 1500

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.55 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.28 (6H, m), 6.00 (1H, s), 4.33 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.94 (1H, d, 11 Hz), 2.38 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.75 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.15 (3H, s), 0.97 (3H, s).

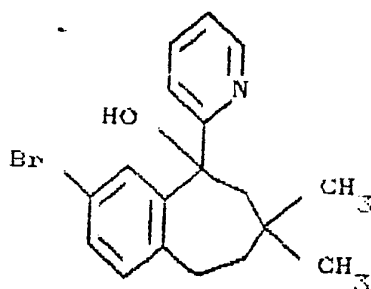
10

8-brom-3,3-dimetil-1-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f]ciklohepten-1-olis

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}$

MM=346.266

15



20

25

28 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; aliejus; 78%]

30

IR cm^{-1} : 3340, 2960, 1590, 1570

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.04 (5H, m), 5.39 (1H, s), 2.90 (2H, m), 2.32 (1H, d, 14 Hz), 1.77 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.70 (2H, m), 1.02 (6H, m).

35

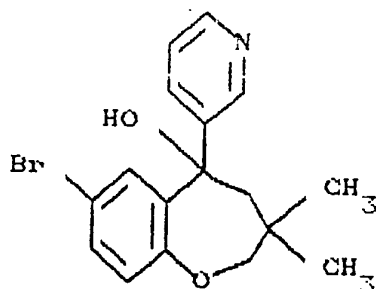
7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{18}BrNO_2$

MM=348.234

5

10



29 Formulė

15 Naudojamas tas pats būdas, kaip aukščiau, tik vietoj 2-brompiridino naudojamas 3-brompiridinas

[Lyd.t.=170°C; etilo acetatas, 46%]

20 IR cm^{-1} : 3120, 2950, 1585, 1475

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.37 (2H, m), 7.14 (4H, m), 6.88 (1H, d, $J=9$ Hz), 3.76 (2H, s), 3.74 (1H, m), 2.35 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 2.00 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.01 (3H, s), 0.62 (3H, s).

25

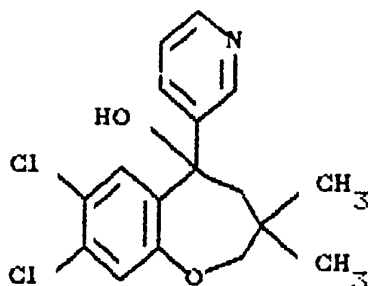
7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(3-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{16}Cl_2NO_2$

MM=338.233

30

35



30 Formulė

[Lyd.t.=166°C; kristalizacija iš heptano; 44%]

IR cm^{-1} : 3100, 2930, 1595, 1585

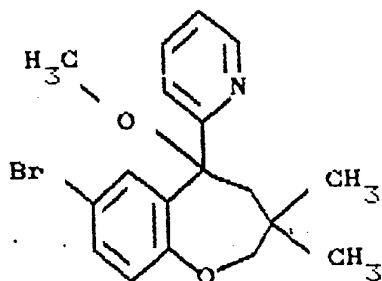
^1H BMR (CDCl_3) dal./mil: 8.41 (2H, m), 7.34 (4H, m), 3.76 (3H, s), 2.35 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 2.00 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 1.00 (3H, s), 0.61 (3H, s).

2 PAVYZDYS

7-brom-5-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-1-benzoksepinas

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$

MM=362.265



31 Formulė

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-1-benzoksepin-5-olio
 (5 g, 0.014 mol) tirpalas bevandeniame DMF (50 ml)
 lašinamas į natrio hidrido (50% disperguoto aliejuje,
 0.8 g, 0.0168 mol) suspensiją bevandeniame DMF (25 ml),
 5 temperatūra pakyla iki 88°C, maišymas tęsiamas 1
 valandą, ir reakcijos mišinio temperatūra palaikoma
 apie 80°C. Tada 25°C temperatūroje įlašinama metilo
 jodido (1.9 g, 0.014 mol) tirpalo bevandeniame DMF (10
 ml). Gauta masė ištirpinama dichlormetane (250 ml).
 10 Organinė fazė perplaunama vandeniu, išdžiovinama virš
 bevandenio natrio sulfato ir koncentruojama sumažintame
 slėgyje.

[pastos pavidalo produktas; 5 g; 98%]

15

IR cm^{-1} : 2960, 1590, 1565.

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.55 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.33 (6H,
 m), 3.91 (1H, s), 3.88 (1H, s), 3.16 (3H, s), 2.26 (2H,
 20 s), 1.11 (3H, s), 0.43 (3H, s).

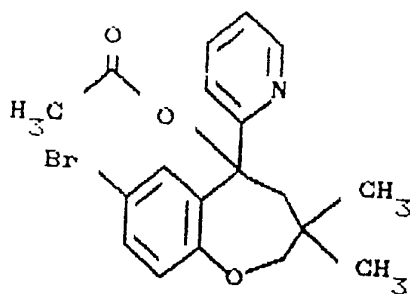
3 PAVYZDYS

25 7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-
 benzoksepin-5-ilo acetatas

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$

MM=390.276

30



35

32 Formulė

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-1-benzoksepin-5-olio
(5 g, 0.014 mol) tirpalas bevandeniam DMF (50 ml) 60°C
temperatūroje lašinamas į natrio hidrido (50%
5 disperguoto aliejuje, 0.8 g, 0.0168 mol) suspensiją
bevandeniam DMF (25 ml).

Suspensija maišoma 60°C temperatūroje, tada atšaldoma.
25°C temperatūroje įlašinama acetilo chlorido (1 g,
10 0.014 mol), po to maišymas tęsiamas 25°C temperatūroje
16 valandų. Gautas mišinys hidrolizuojamas 600 ml
ledinio vandens. Gauta rusva pasta ištirpinama 200 ml
dichlormetano. Organinė fazė perplaunama vandeniu, iš-
džiovinama bevandeniu natrio sulfatu ir sukonden-
15 truojama sumažintame slėgyje. Gautas aliejus gryninamas
chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanoliu: 98/2.

[Lyd.t.=140°C; heksanas; 22%]
20

IR cm^{-1} : 2950, 1745, 1590, 1570, 1485

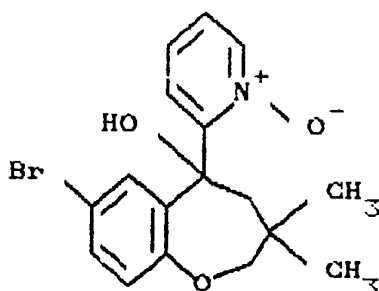
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.50 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.25 (6H,
m), 3.78 (2H, s), 2.95 (1H, d, 13.5 Hz), 2.38 (1H, d,
25 $J=13.5$ Hz), 2.07 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.37 (3H, s).

4 PAVYZDYS

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-
30 tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$

MM=364.238



33 Formulė

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olio (3.5 g, 0.01 mol) ir 3-chlorperbenzoinės rūgšties (2.8 g, 0.016 mol) tirpalas dichlormetane (50 ml) 25°C temperatūroje maišomas 16 valandų. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas perplaunamas 5% natrio bisulfito tirpalu, paskui 5% natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Organinė fazė išdžiovinama bevandeniu natrio sulfatu ir koncentruojama sumažintame slėgyje (tirštas geltonas aliejus). Produktas perkristalizuojamas iš heksano (2.6 g).

[Lyd.t.=139-140°C; heksanas]

IR cm^{-1} : 3240, 3050, 2950, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.18 (1H, m), 7.88 (1H, d), 7.13 (5H, m), 6.03 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.31 (1H, m), 1.94 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 0.86 (3H, s), 0.51 (3H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$

	C	H	Br	N	O
rasta, %	56.07	5.02		3.73	13.42
išskaičiuota, %	56.05	4.98	21.94	3.85	13.18

Naudojant tą patį būdą, buvo gauti tokie junginiai:

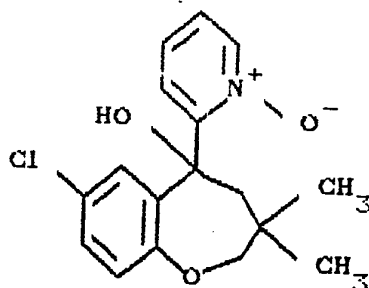
7-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

5

$C_{17}H_{18}ClNO_3$

MM=319.787

10



15

34 Formulė

[Lyd.t.=138-140°C; etilo acetatas; 34%]

20

IR cm^{-1} : 3250, 3070, 2950, 1480

25

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.23 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.11 (5H, m), 6.05 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.32 (1H, m), 1.93 (1H, d, J=14 Hz), 0.85 (3H, s), 0.56 (3H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{18}ClNO_3$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	63.58	5.71	11.04	4.47	
išskaičiuota, %	63.85	5.67	11.09	4.38	15.01

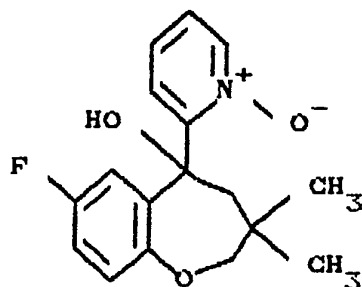
30

7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{18}FNO_3$

MM=303.332

5



10

35 Formulė

15

[Lyd.t.=110-112°C; heksanas; 78%]

IR cm^{-1} : 3390, 3110, 2950, 1485

20

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.19 (1H, m), 7.30 (7H, m), 3.80 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.34 (1H, m), 1.93 (1H, d, $J=14$ Hz), 0.85 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$

	C	H	F	N	O
rasta, %	67.14	6.04	6.16	4.53	
išskaičiuota, %	67.31	5.98	6.26	4.62	15.82

25

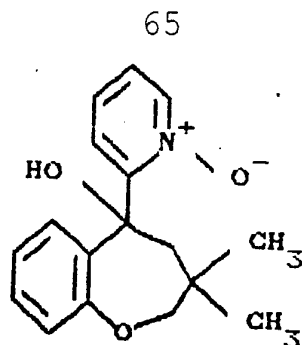
3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

MM=285.342

30

5



36 Formulé

10 [chromatografija su silikageliu ir etilo acetatu /chloroformu/ metanoliu; 60/30/10; Lyd.t.=127-128⁰C; cikloheksanas; 41%]

IR cm⁻¹: 3180, 3070, 2950, 1605, 1575, 1480

15

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.05 (6H, m), 3.81 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.32 (1H, m), 1.97 (1H, d, J=14 Hz), 0.88 (3H, s), 0.60 (3H, s).

20 Elementinė analizė: C₁₇H₁₃NO₃

	C	H	N	O
rasta, %	71.58	6.88	4.85	
išskaičiuota, %	71.56	6.71	4.91	16.82

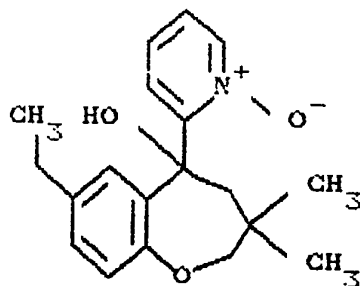
7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

25

C₁₉H₂₃NO₃

MM=313.396

30



37 Formulé

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanolio; 98/2; Lyd.t.=123-125°C; diizopropilo eteris;
23%]

5 IR cm^{-1} : 3230, 3050, 2950, 1615, 1580, 1500

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.11
(5H, m), 6.50 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.30
10 (1H, m), 2.64 (2H, q), 1.93 (1H, d, 13.5 Hz), 1.21 (3H,
t), 0.83 (3H, s), 0.54 (3H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

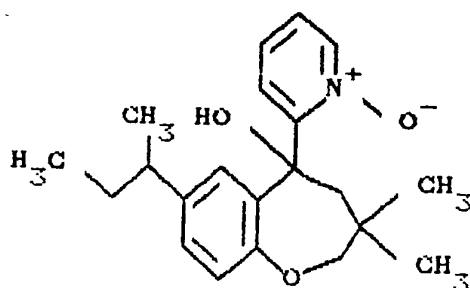
	C	H	N	O
rasta, %	73.03	7.49	4.57	
išskaičiuota, %	72.82	7.40	4.47	15.32

15 **3,3-dimetil-7-(1-metilpropil)-5-(2-piridil N-oksido)-
2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

MM=341.449

20



25

38 Formulė

30 [chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;
Lyd.t.=131-133°C; diizopropilo eteris; 39%]

IR cm^{-1} : 3150, 2960, 1610, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H m), 7.20 (7H, m), 3.77 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.48 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.28 (1H, d, $J=14$ Hz), 2.58 (1H, q), 1.92 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.10 (14H, m).

5

Elementinė analizė: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

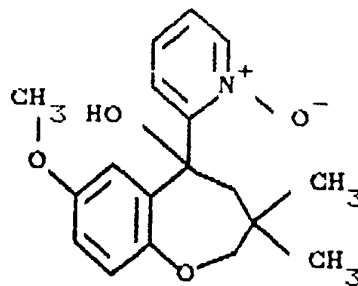
	C	H	N	O
rasta, %	73.66	7.97	4.39	
išskaičiuota, %	73.87	7.97	4.10	14.06

10 **7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

MM=315.368

15



20

39 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolis; 98/2; $\text{Lyd.t.}=109-110^\circ\text{C}$; izooktanas]

25

IR cm^{-1} : 3200, 3080, 2950, 1605, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.19 (1H, m), 7.15 (7H, m), 3.74 (3H, s), 3.58 (3H, m), 1.90 (1H, d, 13.5 Hz), 0.82 (3H, s), 0.55 (3H, s).

30

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

68

	C	H	N	O
rasta, %	68.52	6.55	4.48	
išskaičiuota, %	68.55	6.71	4.44	20.29

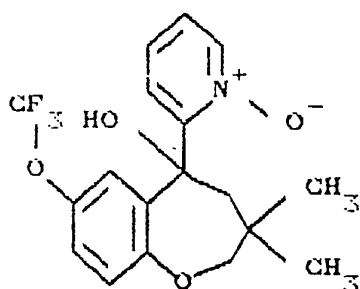
**3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetoksi-
2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

$C_{18}H_{18}F_3NO_4$

MM=370.348

5

10



40 Formulė

15 [chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;
Lyd.t.=114-116°C; heptanas; 50%]

IR cm^{-1} : 3400, 3130, 3060, 2970, 1490

20 1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.21 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.01 (6H, m), 3.80 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.49 (1H, d, 11 Hz), 3.30 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.91 (1H, d, $J=14$ Hz), 0.84 (3H, s), 0.52 (3H, s).

25 Elementinė analizė: $C_{18}H_{18}F_3NO_4$

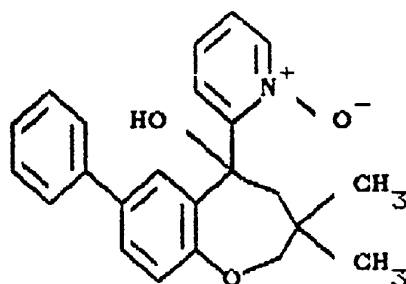
	C	H	F	N	O
rasta, %	58.33	4.95	15.31	3.86	
išskaičiuota, %	58.53	4.91	15.43	3.79	17.33

3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

30

$C_{23}H_{23}NO_3$

MM=361.440



41 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir metanolis;
Lyd.t.=175°C; diizopropilo eteris/etilo acetatas;
50/50; 25%]

IR cm^{-1} : 3200, 2960, 1610

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.14 (2H, m), 7.27 (10H, m), 3.85
(1H, d, J=11 Hz), 3.55 (1H, d, J=11 Hz), 3.34 (1H, d,
J=14 Hz), 2.02 (1H, d, J=14 Hz), 0.90 (3H, s), 0.60
(3H, s).

Elementinė analizė: $C_{23}H_{23}NO_3$

	C	H	N	O
rasta, %	76.57	6.37	3.90	
išskaičiuota, %	76.43	6.41	3.88	13.28

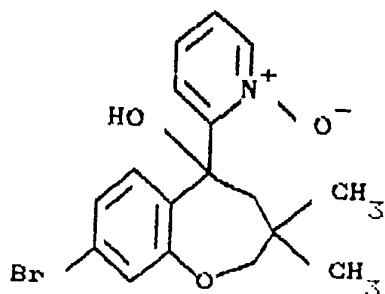
7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-
tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{18}BrNO_3$

MM=364.238

70

5



10

42 Formulè

[Lyd.t.=137-138°C; etilo acetatas; 20%]

15

IR cm^{-1} : 3090, 2950, 1590, 1560, 1475

^1H BMR. (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.03 (5H, m), 3.81 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.50 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.29 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.92 (1H, d, $J=14$ Hz), 0.88 (3H, s), 0.53 (3H, s).

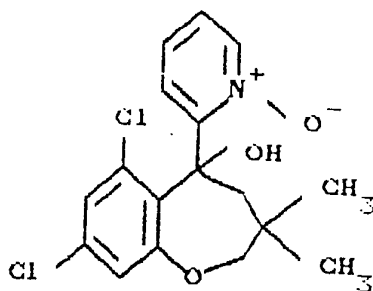
20

6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

MM=354.232

25



30

43 Formulè

35

[Lyd.t.220°C; etilo acetatas; 35%]

IR cm^{-1} , 3065, 2970, 1585, 1550

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.15 (1H, m), 6.92 (5H, m), 4.00 (2H, s), 2.18 (2H, s), 1.28 (3H, s) 1.00 (3H, s).

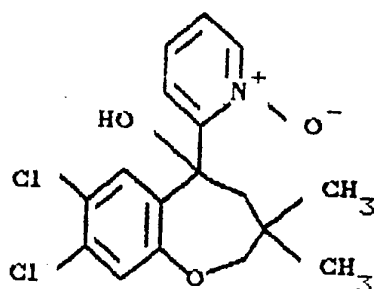
Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %:	57.54	4.84	20.23	4.04	
išskaičiuota, %:	57.64	4.84	20.02	3.95	13.55

7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

MM=354.232



44 Formulė

[Lyd.t.=134-136°C; diizopropilo oksidas; 18%]

IR cm^{-1} : 3250, 3050, 2970, 1480

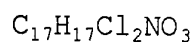
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.21 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.08 (5H, m), 3.80 (1H, d, J=11 Hz), 3.38 (2H, m), 1.90 (1H, d, J=14 Hz), 0.88 (3H, s), 0.55 (3H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %:	57.80	4.70	19.73	4.02	
išskaičiuota, %:	57.64	4.84	20.02	3.95	13.55

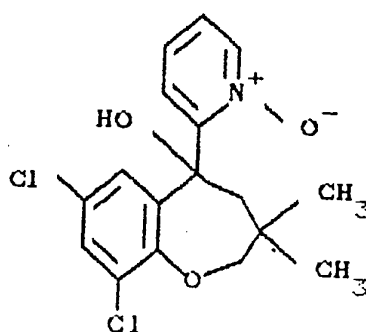
7.9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

5



MM=354.232

10



15

45 Formulė

[Lyd.t.=150.5°C; diizopropilo eteris; 33%]

20

IR cm^{-1} : 3230, 3070, 2970, 1570

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.09 (4H, m), 3.89 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, $J=11$ Hz), 3.40 (1H, d, 11 Hz), 3.31 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, $J=13.5$ Hz), 1.82 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 0.81 (3H, s), 0.59 (3H, s).

25

Elementinė analizė: $C_{17}H_{17}Cl_2NO_3$

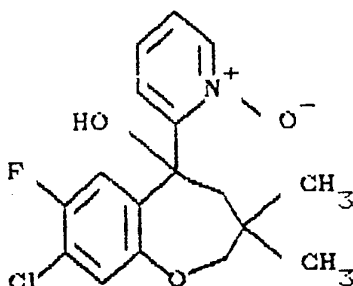
	C	H	Cl	N	O
rasta, %:	57.38	4.89	20.02	3.99	
išskaičiuota, %:	57.64	4.84	20.02	3.95	13.55

30

8-chlor-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro -1-benzoksepin-5-olis

$C_{17}H_{17}ClFNO_3$

MM=337.777



46 Formulė

[Lyd.t. = 121-123°C; diizopropilo oksidas; 24%]

IR cm^{-1} : 3290, 3070, 1485

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.23, (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.08 (4H, m), 3.58 (3H, m), 1.90 (1H, d, J=14 Hz), 0.84 (3H, s), 0.55 (3H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{17}ClFNO_3$

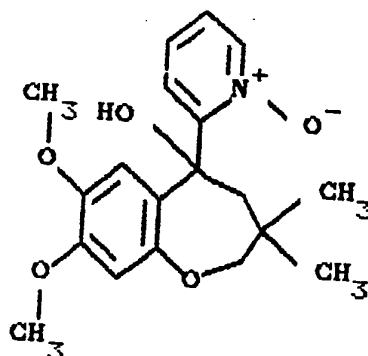
	C	H	Cl	F	N	O
rasta, %:	60.44	5.30	10.56	5.69	4.16	
išskaičiuota, %:	60.45	5.07	10.50	5.63	4.15	14.21

**7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-
2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

$C_{19}H_{23}NO_5$

MM=345.394

74



47 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanoliu; 98/2 Lyd.t. = 174⁰C; etilo acetatas]

IR cm⁻¹: 3220, 2970, 1615, 1510

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.22 (1H, m), 7.18 (4H, m), 6.62
(1H, s), 3.87 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (1H, d, J=10
Hz), 3.50 (1H, d, J=10 Hz), 3.29 (1H, d, 13 Hz), 1.92
(1H, d, J=13 Hz), 0.87 (3H, s), 0.55 (3H, s).

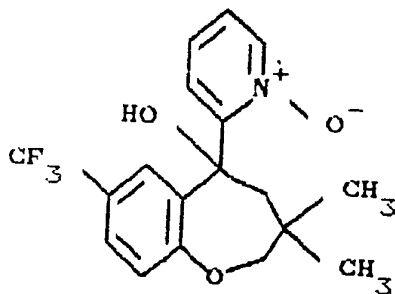
Elementinė analizė: C₁₉H₂₃NO₅

	C	H	N	O
rasta, %:	66.35	6.87	4.20	
išskaičiuota, %	66.07	6.71	4.06	23.16

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-tirfluorometil-
2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

C₁₈H₁₈F₃NO₃

MM=353.340



48 Formulė

[Lyd.t. = 106-107°C; heksanas; 76%]

IR cm^{-1} : 3400, 3110, 2950, 1615, 1590, 1500, 1480

5 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.05 (2H, m), 7.13 (6H, m), 3.80 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.29 (1H, m), 1.95 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 0.86 (3H, s), 0.54 (3H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$

10

	C	H	F	N	O
rasta, %:	61.40	5.08	16.01	4.01	
išskaičiuota, %:	61.18	5.14	16.13	3.96	13.58

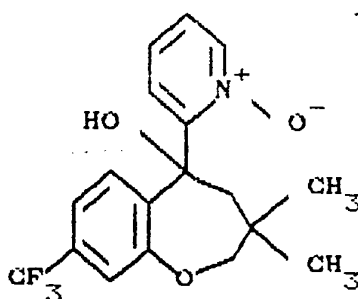
3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$

MM=353.340

15

20



25

49 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolis;

30 98/2; Lyd.t. = 102-105°C; cikloheksanas; 27%]

IR cm^{-1} : 3400, 3050, 2950, 1585, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.37 (7H, m), 3.86 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.32 (1H, m), 1.95 (1H, d, $J=14$ Hz), 0.88 (3H, s), 0.56 (3H, s).

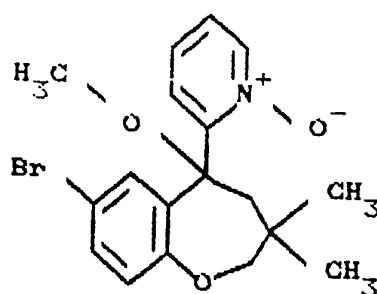
5 **7-brom-5-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis**

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$

MM=378.265

10

15



50 Formulė

20 [Lyd.t. = 178-180°C; etilo acetatas; 33%]

IR cm^{-1} : 2960, 1595, 1560, 1480

25 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.06 (1H, m), 7.14 (6H, m), 3.98 (1H, d, $J=11$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J=11$ Hz), 3.33 (1H, d, 14Hz), 3.05 (3H, s), 1.61 (1H, d, $J=14$ Hz), 1.11 (3H, s), 0.95 (3H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$

30

	C	H	Br	N	O
rasta, %:	56.96	5.50	21.10	3.58	
išskaičiuota, %:	57.15	5.33	21.13	3.70	12.69

5 PAVYZDYS

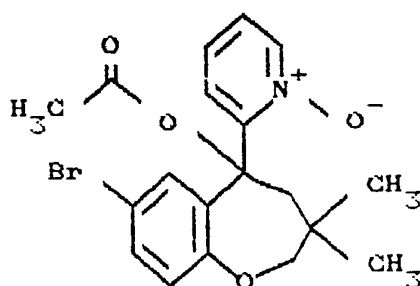
7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-ilo acetatas

5

$C_{19}H_{20}BrNO_4$

MM=406.275

10



15

51 Formulė

[Lyd.t. = 145-147°C; izooktanais/etilo acetatas: 80-20]

20

IR cm^{-1} : 2950, 1730, 1605, 1480

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.05 (1H, m), 7.17 (6H, m), 3.58 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.07 (1H, d, 14 Hz), 0.93 (3H, s), 0.60 (3H, s).

25

Elementinė analizė: $C_{19}H_{20}BrNO_4$

	C	H	Br	N	O
rasta, %:	56.20	5.05	19.75	3.40	
išskaičiuota, %:	56.17	4.96	19.67	3,45	15.75

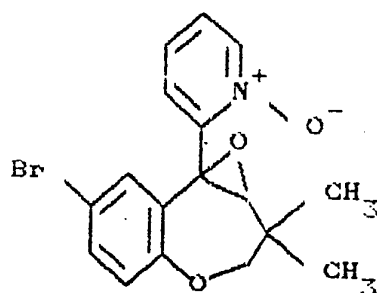
30

7-brom-4,5-epoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{17}H_{16}BrNO_3$

MM=362.222

5



10

52 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir etilo acetatu;
Lyd.t. = 186-187 C; etanolis; 20%]

15

IR cm^{-1} : 3060, 2970, 1560, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.05 (1H, m), 7.22 (6H, m), 3.75 (2H, s), 2.98 (1H, s), 1.46 (3H, s), 1.17 (3H, s).

20

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}$

	C	H	Br	N	O
rasta, %:	56.14	4.51	22,27	3.76	13.07
išskaičiuota, %:	56.37	4.45	22.06	3.87	13.26

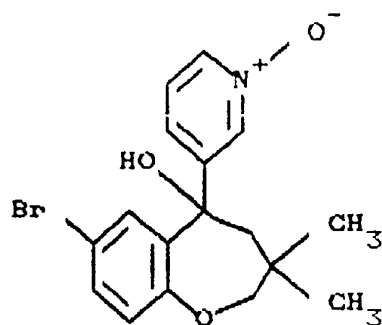
7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

25

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}$

MM=364.233

30



53 Formulė

[Lyd.t. = 200°C; etanolis; 38%]

IR cm^{-1} : 3180, 2950, 1595, 1560, 1485

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.07 (2H, m), 7.14 (5H, m), 6.31 (1H, s) 3.78 (2H, s), 2.30 (1H, d, 13.5 Hz), 1.88 (1H, d, J=13 Hz), 0.94 (3H, s), 0.69 (3H, s).

10 Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$

	C	H	Br	N	O
rasta, %:	56.03	5.03	21.71	3.85	
išskaičiuota, %:	56.05	4.98	21.94	3.85	13.18

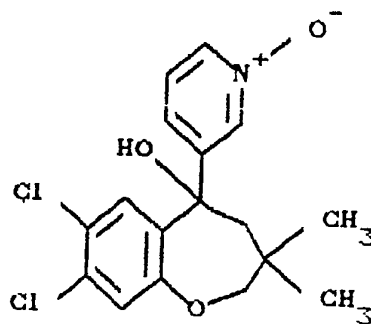
7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olis

15

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

MM=354.232

20



25

54 Formulė

[Lyd.t. = 226-228°C; izopropanolis; 23%]

30 IR cm^{-1} : 3160, 2950, 1590

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.05 (2H, m), 7.17 (4H, m), 6.32 (1H, s), 3.81 (2H, s), 2.30 (1H, d, 14 Hz), 1.86 (1H, d, $J=14$ Hz), 0.96 (3H, s), 0.71 (3H, s).

5 Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

	C	H	Br	N	O
rasta, %:	57.75	5.12	19.84	4.06	
išskaičiuota, %:	57.64	4.84	20.02	3.95	13.55

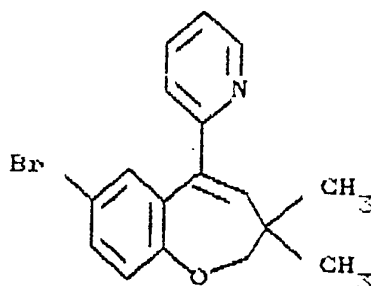
6 PAVYZDYS

10 7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}$

MM=330.224

15



20

55 Formulė

25 7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepin-5-olio (13.9 g, 0.04 mol) ir koncentruotos sieros rūgšties (3,3 ml komercinio tirpalo) tirpalas benzole (170 ml) šildomas tris valandas, palaikant virimą ir šalinant vandenį.

30

Tirpalas 25°C temperatūroje perplaunamas 1% natrio hidroksido tirpalu, tada vandeniu. Organinė fazė

išdžiovinama bevandeniu natrio sulfatu ir
sukoncentruojama sumažintame slėgyje.

[13.2 g; Lyd.t. = 113-114°C; heksanas; 70%]

IR cm^{-1} : 2950, 1580, 1560, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.62 (1H, m), 7.30 (6H, m), 5.90
(1H, s), 3.93 (2H, s), 1.20 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}$

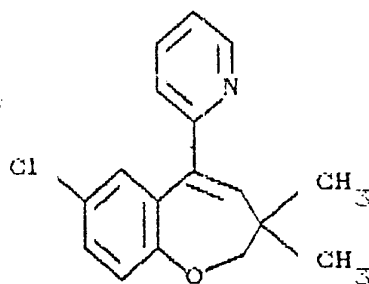
	C	H	Br	N	O
rasta, %:	61.61	4.96	24.03	4.31	
išskaičiuota, %:	61.83	4.88	24.20	4.24	4.85

Naudojant tą pačią procedūrą, buvo gauti tokie
junginiai:

**7-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-
benzoksepinas**

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$

MM=285.773



56 Formulė

[Lyd.t = 100°C; heksanas; 79%]

IR cm^{-1} : 2960, 1585, 1565, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.62 (1H, m), 7.28 (6H, m), 5.92 (1H, s), 3.91 (2H, s), 1.15 (6H, s).

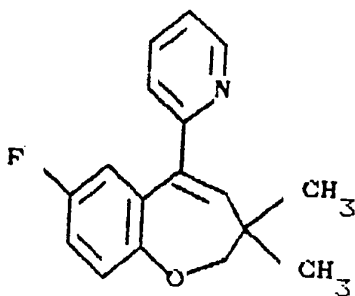
5

7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}$

MM=269.318

10



15

57 Formulė

20

[tirštas geltonas aliejus; 38%]

IR cm^{-1} : 2970, 1590, 1565, 1495

25 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.55 (1H, m), 7.02 (6H, m), 5.89 (1H, s), 3.90 (2H, s), 1.16 (6H, s).

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

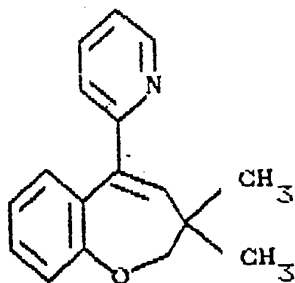
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$

MM=251.327

30

35

5



10

58 Formulė

[aliejus; 98%]

15 IR cm^{-1} : 2960, 1590, 1565, 1495

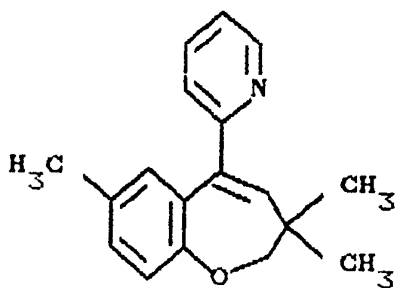
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.56 (1H, m), 7.20 (7H, m), 5.83 (1H, s), 3.94 (2H, s), 1.18 (6H, s).

20 **3,3,7-trimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$

MM=265.354

25



30

59 Formulė

35 [aliejus; 98%]

IR cm^{-1} : 2960, 1590, 1565, 1500

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.58 (1H, m), 7.10 (6H, m), 5.83 (1H, s), 3.91 (2H, s), 2.10 (3H, s), 1.18 (6H, s).

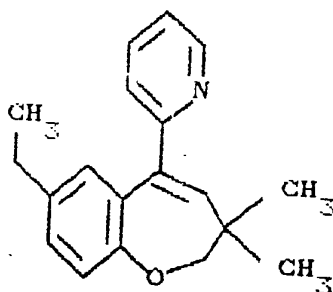
5

7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$

MM=279.381

10



15

60 Formulė

20

[geltonas aliejus; 97%]

IR cm^{-1} : 2960, 1590, 1565, 1500

25

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.58 (1H, m), 7.14 (6H, m), 5.84 (1H, s), 3.91 (2H, s), 2.40 (2H, q), 1.16 (6H, s), 1.03 (3H, t).

30

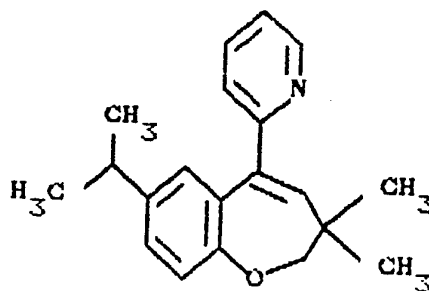
7-izopropil-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$

MM=293.408

35

5



61 Formulė

10

[geltonas aliejus; 98%]

IR cm^{-1} : 2960, 1585, 1495

15

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.59 (1H, m), 7.64 (1H, m), 6.90 (5H, m), 5.84 (1H, s), 3.91 (2H, s), 2.68 (1H, m), 1.10 (12H, m).

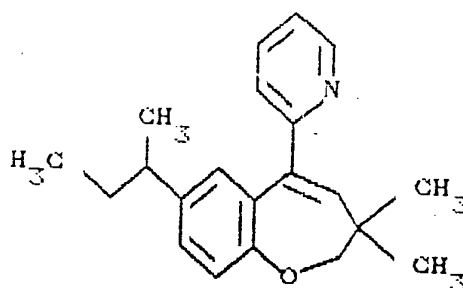
20

3,3-dimetil-7-(1-metilpropil)-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$

MM=307.435

25



30

62 Formulė

35

[geltonas aliejus; 77%]

IR cm^{-1} : 2965, 1585, 1565, 1500

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.59 (1H, m), 7.29 (5H, m) 6.54 (1H, s), 5.86 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2,31 (1H, m), 1.09 (14H, m).

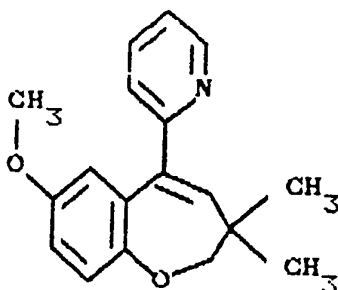
5

7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

MM=281.353

10



15

63 Formulè

20

[Lyd.t. = 80°C ; 78%]

IR cm^{-1} : 2960, 1585, 1565, 1495

25

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.54 (1H, m), 7.00 (6H, m), 5.85 (1H, s), 3.88 (2H, s), 3.50 (3H, s), 1.03 (6H, s).

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-7-trifluormetoksi-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

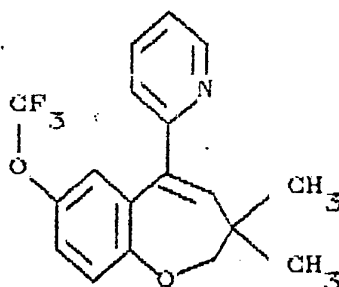
30

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$

MM=335.325

35

5



10

64 Formulė

[Lyd.t. = 112°C; cikloheksanas; 85%]

15

IR cm^{-1} : 3070, 3045, 2960, 1585, 1560

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.59 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.13 (4H, m), 6.59 (1H, s), 5.91 (1H, s), 3.91 (2H, s), 1.17 (6H, s).

20

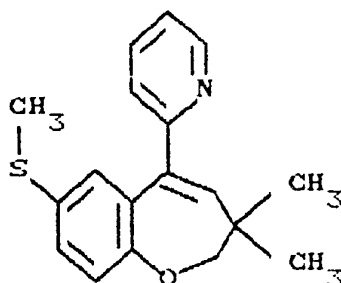
3,3-dimetil-7-metiltio-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOS}$

MM=297.420

25

30



35

65 Formulė

[Vir.t. 0.8 mm Hg = 140-160°C; 60%]

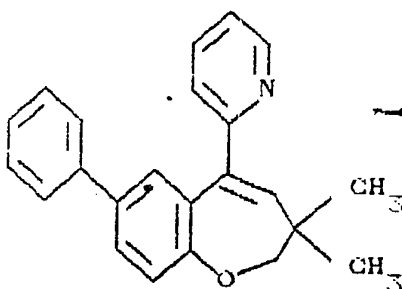
IR cm^{-1} : 2970, 2870, 1585, 1560

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.58 (1H, m), 7.65 (1H, m), 6.96 (5H, m), 5.87 (1H, s), 3.90 (2H, s), 2.22 (3H, s), 1.19 (6H, s).

3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}$

MM=327.425



66 Formulè

[Lyd.t. = 115-120°C; 42%]

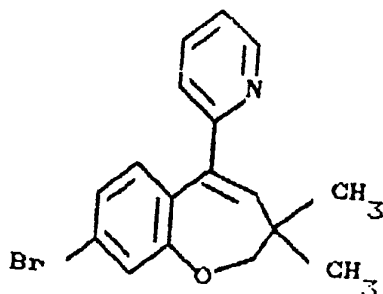
IR cm^{-1} : 3050, 2950, 1600

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.60 (1H, m), 7.30 (11H, m), 5.91 (1H, s), 3.99 (2H, s), 1.21 (6H, s).

8-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}$

MM=330.224



67 Formulė

[geltonas aliejus; 90%]

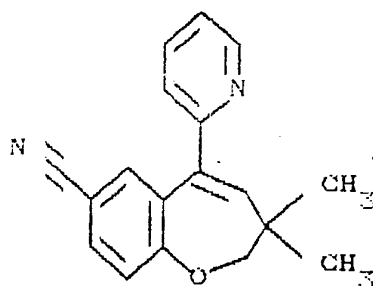
IR cm^{-1} : 3060, 2950, 1585, 1555, 1485, 1465

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.59 (1H, m), 7.62 (1H, dd), 7.11 (4H, m), 6.61 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.90 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.18 (6H, s).

7-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

MM=276.337



68 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir cikloheksanu/
chloroformu/ metanolio; 56/33/11; Lyd.t. = 155-157°C,
etilo acetatas; 57 %]

5

IR cm^{-1} : 2960, 2220, 1590, 1570, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.55 (1H, m), 7.37 (6H, m), 5.90
(1H, s), 3.95 (2H, s), 1,20 (6H, s).

10

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

	C	H	N	O	
rasta, %:	78,06	5.94	10.14		
išskaičiuota, %:	78.23	5.84	10.14	5	79

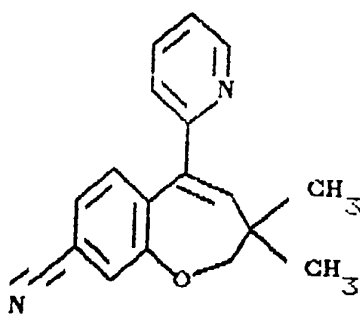
15

**8-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-
benzoksepinas**

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

MM=276.337

20



25

69 Formulė

30

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu;

Lyd.t. = 132°C. kristalizacija iš heptano; 30%]

IR cm^{-1} : 2950, 2210, 1585, 1565, 1540, 1500

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.56 (1H, m), 7.66 (1H, m) 7.16 (4H, m), 6.83 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.01 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.19 (6H, s).

5

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

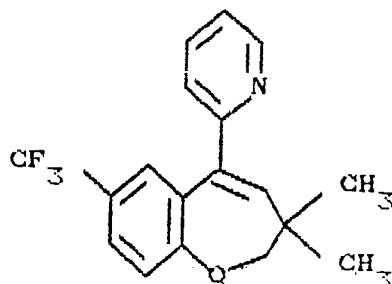
	C	H	N	O
rasta, %:	78.06	5.94	10.14	
išskaičiuota, %:	78.23	5.84	10.14	5.79

10 **3,3-dimetil-5-(2-piridil)-7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$

MM=319.326

15



20

70 Formulė

[Lyd.t. = 90°C ; izooktanais: 60%]

25

IR cm^{-1} : 2960, 1585, 1565, 1500

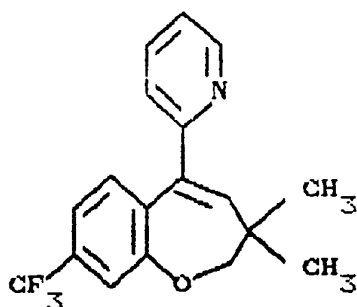
3,3-dimetil-5-(2-piridil)-8-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

30

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$

MM=319.326

5



10

71 Formulė

[aliejus: 85%]

15 IR cm^{-1} : 2960, 1585, 1565, 1500

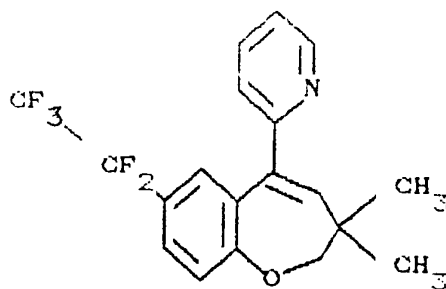
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.60 (1H, m), 7.34 (6H, m), 6.00 (1H, s), 3.98 (2H, s), 1.19 (6H, s).

20 **3,3-dimetil-5-(2-piridil)-7-pentafluoretil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}$

MM=369.334

25



30

72 Formulė

35 [aliejus: 90%]

IR cm^{-1} : 2960, 1590, 1565, 1500.

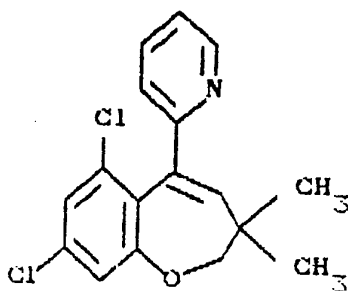
6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

5

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$

MM=320.218

10



15

73 Formulè

[aliejus]

20 IR cm^{-1} : 2960, 1585, 1545

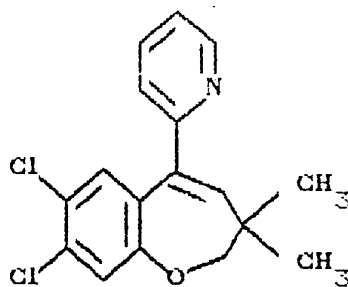
^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.47 (1H, m), 7.22 (5H, m), 6.50 (1H, s), 4.05 (2H, s), 1,10 (6H, s).

25 **7.8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$

MM=320.218

30



35

74 Formulè

[Lyd.t. = 98⁰C; heksanas; 81%]

IR cm⁻¹: 2960, 1580, 1475

5

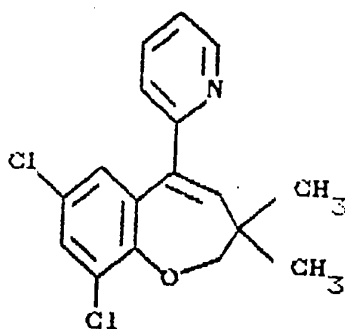
¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.58 (1H, m), 7.40 (5H, m) 5.88 (1H, s), 3.90 (2H, s), 1.15 (6H, s).

10 **7,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

C₁₇H₁₅Cl₂NO

MM=320.218

15



20

75 Formulė

[Lyd.t. = 124⁰C; heptanas; 66%]

25

IR cm⁻¹: 2970, 1585, 1470

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.59 (1H, m), 7.45 (4H, m), 6.62 (1H, d, J=1.5 Hz), 5.95 (1H, s), 4.00 (2H, s), 1,21 (6H, s).

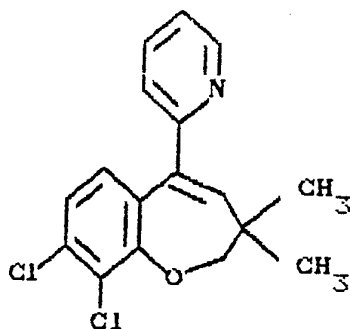
30

8,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

C₁₈H₁₅Cl₂NO

MM=320.218

35



76 Formulè

[Lyd.t. = 112°C; heptanas; 55%]

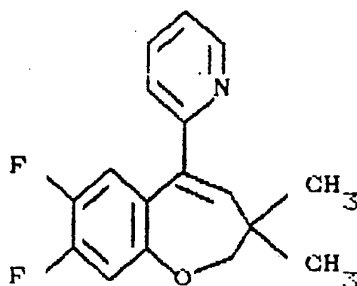
IR cm^{-1} : 2970, 1580, 1475

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.92 (1H, s) 4.02 (2H, s), 1.22 (6H, s).

7,8-diflour-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$

MM=287.308



77 Formulè

[Lyd.t. = 86°C; kristalizacija iš pentano; 86%]

IR cm^{-1} : 3070, 2970, 1585, 1510

¹H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.58 (1H, m), 7.68 (1H, m), 6.85 (4H, m), 5.85 (1H, s), 3.93 (2H, s), 1.20 (6H, s).

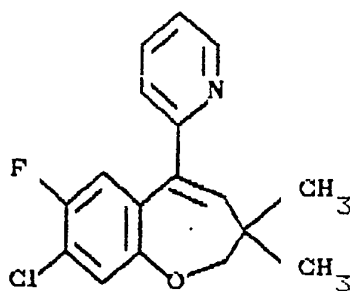
8-chlor-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

10

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$

MM=303.763

15



20

78 Formulė

[Lyd.t. = 86°C; 94%]

25

IR cm^{-1} : 2950, 1585, 1560, 1485

¹H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.63 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.18 (3H, m), 6.55 (1H, d), 5.90 (1H, s), 3.92 (2H, s), 1.15 (6H, s).

30

9-etil-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

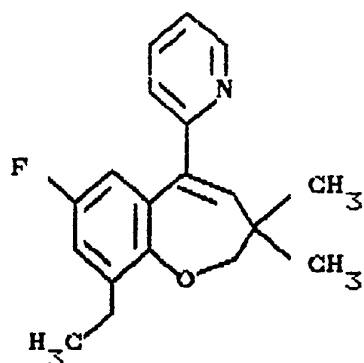
$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NFO}$

MM=297.372

35

5

10



79 Formulé

15 [chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; 95%]

IR cm^{-1} : 2950, 1585

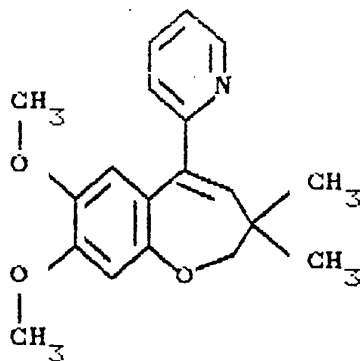
20 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.60 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=8$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=10$ Hz), 5.90 (1H, s), 3.90 (2H, s), 2.69 (2H, q), 1.20 (9H, m).

25 **7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

MM=311.380

30



35

80 Formulé

[Lyd.t. = 86°C; 57%]

IR cm^{-1} : 2950, 1605, 1580, 1515

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.61 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.59 (1H, s), 6.25 (1H, s), 5.76 (1H, s), 3.92 (2H, s), 3.56 (3H, s), 3.50 (3H, s), 1.16 (6H, m).

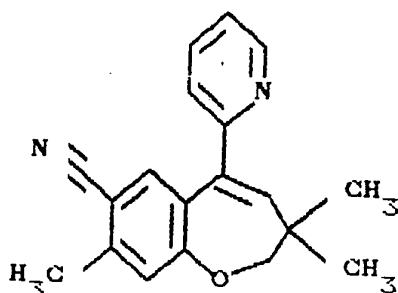
10 **7-cian-3,3,8-trimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

MM=290.364

15

20



25

81 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu; Lyd.t. = 171°C; toluolas; 32%]

30 IR cm^{-1} : 3060, 2970, 2220, 1610, 1585, 1560, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.59 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.00 (1H, s), 6.90 (1H, s), 5.85 (1H, s), 3.95 (2H, s), 2.41 (3H, s), 1.19 (6H, s).

35

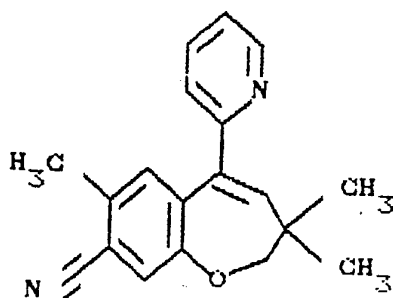
8-cian-3,3,7-trimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{19}H_{18}N_2O$

MM=290.364

5

10



15

82 Formulè

[Lyd.t. = 136°C; heksanas; 40%]

20

IR cm^{-1} : 3070, 2980, 2230, 1590, 1500

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.56 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.62 (1H, s), 5.96 (1H, s), 3.90 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.18 (6H, s).

25

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,7,8,9,10-heksahidro-1-naft[2,3-b]oksepinas

$C_{21}H_{23}NO$

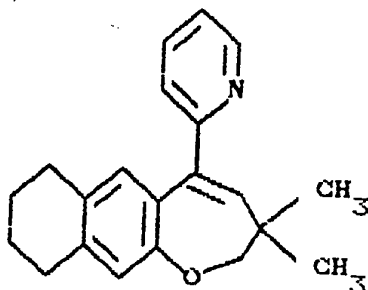
MM=305.419

30

35

5

10



83 Formulė

15

[Lyd.t.=75°C; kristalizacija iš heksano; 88%]

IR cm^{-1} : 2930, 1610, 1580, 1560, 1500

20

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.56 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.40 (1H, s), 5.75 (1H, s), 3.90 (2H, s), 2.56 (4H, m), 1.70 (4H, m), 1.14 (6H, s).

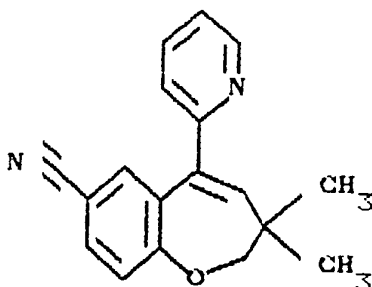
8-cian-3,3-dimetil-1-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-benzo[f]cikloheptenas

25

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2$

MM=274.365

30



35

84 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir etilo acetatu/
heksanu: 25/75 mišinys; Lyd.t.=120°C; diizopropilo
eteris; 31%]

5

IR cm^{-1} : 2960, 2915, 2230, 1585, 1560

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.20
(5H, m), 6.30 (1H, s), 2.80 (2H, m), 1.88 (2H, m), 0.95
10 (6H, m).

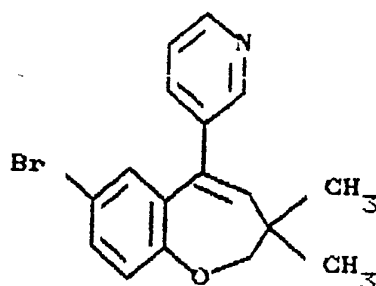
**7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1-
benzoksepinas**

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}$

MM=330.224

15

20



25

85 Formulė

[Lyd.t.=116°C; heptanas; 73%]

30

IR cm^{-1} : 2950, 1560, 1485, 1465

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.51 (2H, m), 7.35 (3H, m), 6.88
(2H, m), 5.74 (1H, s), 3.91 (2H, s), 1.17 (6H, s).

35

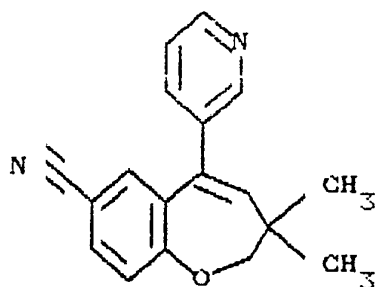
**7-cian-3,3-dimetil-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1-
benzoksepinas**

$C_{18}H_{16}N_2O$

MM=276.237

5

10



86 Formulė

15

[chromatografija su silikageliu ir cikloheksano/
chloroformo/ metanolio mišiniu: 56/33/11 Lyd.t.=150°C;
heptanas; 38%]

20

IR cm^{-1} : 3090, 2980, 2250, 1600, 1570, 1500

1H BMR ($CDCl_3$), m.d.: 8.46 (2H, m), 7.18 (5H, m), 5.79
(1H, s), 3.95 (2H, s), 1.18 (6H, s).

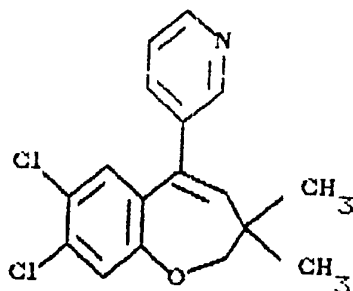
25

**7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1-
benzoksepinas**

$C_{17}H_{15}Cl_2NO$

MM=320.218

30



35

87 Formulė

[Lyd.t.=112⁰C; diizopropilo eteris; 36%]

IR cm⁻¹: 3020, 2970, 1590, 1565, 1540

5

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.54 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.72 (1H, s), 3.92 (2H, s), 1.17 (6H, s).

10

7 PAVYZDYS

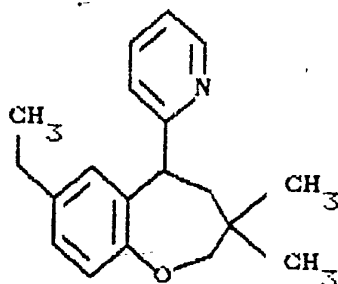
7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoksepinas

C₁₉H₂₃NO

MM=281.386

15

20



25

88 Formulė

7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepino (75 g, 0.26 mol) tirpalas 96% etanolyje (95 ml) patalpinamas į 125 ml autoklavą. Pridedama paladžio, turinčio 50% drėgmės (0.3 g 10% Pd/medžio anglis).

30

Tada 180 bar slėgyje įvedamas vandenilis. Gautas mišinys maišomas 4 valandas 80⁰C temperatūroje. Suspensija filtruojama ir sukonzentruojama sumažintame slėgyje.

35

[geltonas aliejus; 78%]

IR cm^{-1} : 2960, 1590, 1570, 1495

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.63 (1H, m), 7.30 (5H, m), 6.19 (1H, s), 4.54 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=9$ Hz), 3.89 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.48 (1H, d, $J=12$ Hz), 2.42 (3H, m), 1.67 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.03 (3H, t), 0.85 (3H, s).

10

8 PAVYZDYS

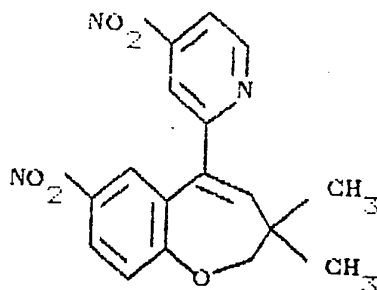
3,3-dimetil-7-nitro-5-(4-nitro-2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

15

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$

MM=341.323

20



25

89 Formulė

3,3-dimetil-5-(2-piridil)-1-benzoksepin-5-olio (5 g, 0,018 mol) ir komercinės koncentruoto sieros rūgšties tirpalo (32 ml) mišinys atšaldomas iki 0°C . Porcijomis per dvi valandas 0°C temperatūroje maišant pridedama natrio nitrato (1.8 g, 0.02 mol). Po to reakcijos mišinys išpilamas į ledinį vandenį (100 ml) ir ekstrahuojamas dichlormetanu.

35

Organinė fazė perplaunama vandeniu, išdžiovinama bevandeniu natrio sulfatu ir sukonzentruojama sumažintame slėgyje.

5 [1.4 g; Lyd.t.=180°C; etilo acetatas; 25%]

IR cm^{-1} : 3100, 2970, 1545, 1530, 1480

10 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.56 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J=2.50$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.50$ Hz), 7.48 (3H, m), 6.15 (1H, s), 4.15 (2H, s), 1.25 (6H, s).

Naudojant būdą, aprašytą 4 pavyzdyje, buvo gauti tokie junginiai:

15

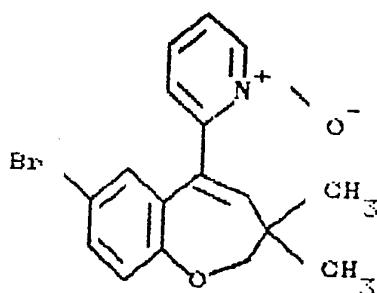
7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$

MM=346.223

20

25



30

90 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir etilo acetatu; Lyd.t.=158-160°C; etilo acetatas; 29%]

35 IR cm^{-1} : 3040, 2960, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.25 (1H, m), 6.98 (6H, m), 5.82 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.19 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$

5

	C	H	Br	N	O
rasta, %	59.24	4.68	23.09	3.91	
išskaičiuota, %	58.97	4.66	23.08	4.05	9.24

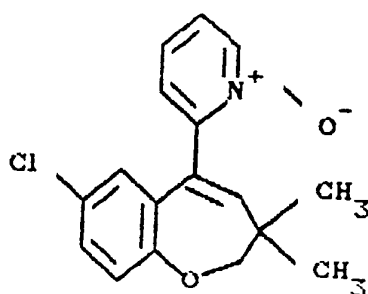
7-chlor-3,3-dimetil-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$

MM=301.772

10

15



20

91 Formulė

[Lyd.t.=168-170°C; acetonas; 15%]

IR cm^{-1} : 2960, 1480

25

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.25 (1H, m), 6.93 (6H, m), 5.84 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.19 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$

30

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	67.85	5.19	11.91	4.51	
išskaičiuota, %	67.66	5.34	11.75	4.64	10.60

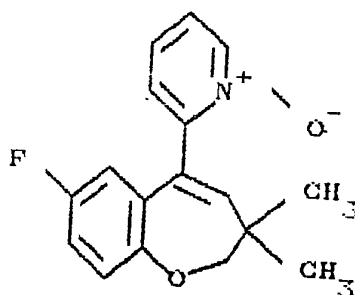
7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{17}H_{16}FNO_2$

MM=269.318

5

10



92 Formulė

15

[Lyd.t.=184-185⁰C; etilo acetatas; 28%]

IR cm^{-1} : 3050, 2950, 1490

20

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.23 (1H, m), 6.75 (6H, m), 5.83 (1H, s), 3.96 (2H, s), 1.19 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{16}FNO_2$

	C	H	F	N	O
rasta, %	71.62	5.57	6.91	4.81	
išskaičiuota, %	71.56	5.65	6.66	4.91	11.22

25

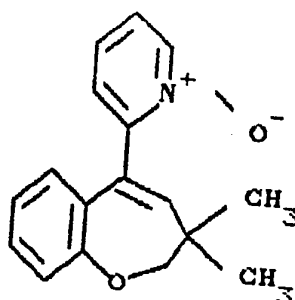
3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{17}H_{17}NO_2$

MM=265.327

30

5



10

93 Formulė

[Lyd.t.=188-189°C; izopropanolis; 19%]

15

IR cm^{-1} : 3050, 3010, 2960, 2870, 1605, 1570, 1490

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 6.91 (7H, m), 5.80 (1H, s), 4.00 (2H, s), 1.21 (6H, s).

20

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %	76.53	6.45	5.05	
išskaičiuota, %	76.38	6.41	5.24	11.97

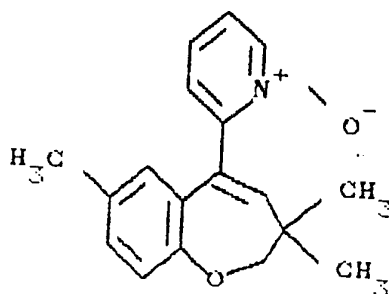
3,3,7-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

25

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

MM=281.354

30



94 Formulė

[Lyd.t.=146-147°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3030, 2960, 2930, 2870, 1605, 1570, 1490

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.23 (1H, m), 7.21 (3H, m), 6.89 (2H, m), 6.34 (1H, m), 5.75 (1H, s), 3.95 (2H, s), 2.11 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.16 (6H, s).

10 Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %	77.04	6.75	5.07	
išskaičiuota, %	76.84	6.81	4.98	11.37

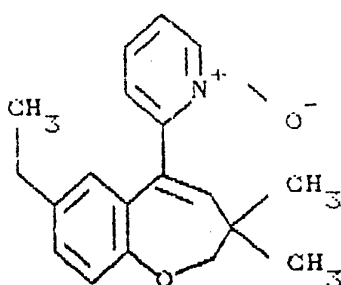
7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

15

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

MM=295.369

20



25

95 Formulė

30

[Lyd.t.=126-129°C; etilo acetatas/diizopropilo: 2/1; 20%]

IR cm^{-1} : 3030, 2960, 2930, 2870, 1610, 1575, 1500

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.28 (1H, m), 7.23 (3H, m), 6.94 (2H, m), 6.38 (1H, m), 5.78 (1H, s), 3.96 (2H, s), 2.43 (2H, q), 1.18 (6H, s), 1.04 (3H, t).

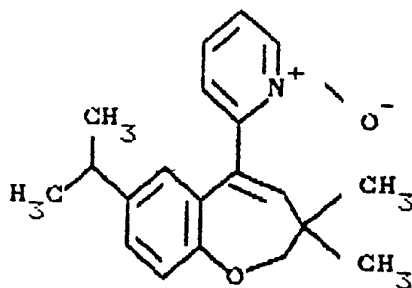
Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %	77.48	7.26	4.79	
išskaičiuota, %	77.26	7.17	4.74	10.83

7-izopropil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

MM=309.407



96 Formulė

[Lyd.t=162-164°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3025, 2950, 1500

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.26 (1H, m), 7.08 (5H, m), 6.38 (1H, s), 5.75 (1H, s), 3.95 (2H, s), 2.65 (1H, m), 1.10 (12H, m).

Elementinė analizė: $C_{20}H_{23}NO_2$

	C	H	N	O
rasta, %	77.43	7.50	4.49	
išskaičiuota, %	77.64	7.49	4.53	10.34

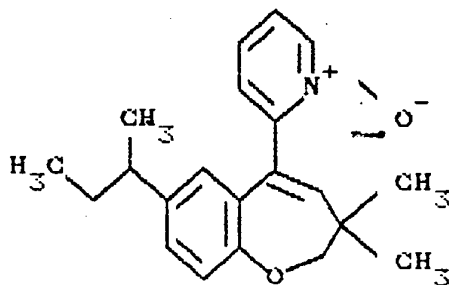
5 **3,3-dimetil-7-(1-metilpropil)-5-(2-piridil N-oksido)-
2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$C_{21}H_{25}NO_2$

MM=323.434

10

15



97 Formulė

20

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanolis: 99/1; Lyd.t.=110-112°C; cikloheksanas]

25

IR cm^{-1} : 3030, 2950, 1605, 1500, 1480

30

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.28 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.91 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.77 (1H, s), 3.98 (2H, s), 2.32 (1H, m), 1.18 (6H, s), 1.05 (8H, m).

30

Elementinė analizė: $C_{21}H_{25}NO_2$

	C	H	N	O
rasta, %	77.93	7.81	4.24	

išskaičiuota, % 77.98 7.79 4.33 9.89

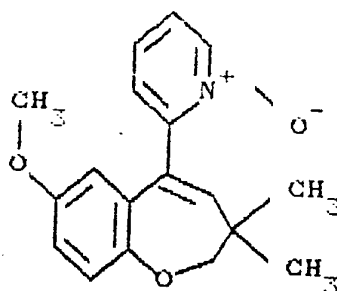
7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{18}H_{19}NO_3$

MM=297.353

5

10



15

98 Formulė

[Lyd.t.=164-166°C; etilo acetatas]

20 IR cm^{-1} : 3050, 2960, 1615, 1580, 1495

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.20 (1H, m), 6.93 (5H, m), 6.14 (1H, m), 5.79 (1H, s), 3.93 (2H, s), 3.56 (3H, s), 1.15 (6H, s).

25

Elementinė analizė: $C_{18}H_{19}NO_3$

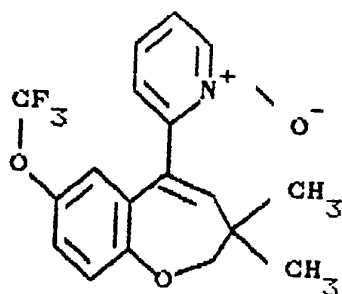
	C	H	N	O
rasta, %	73.00	6.49	4.71	
išskaičiuota, %	72.70	6.44	4.71	16.14

30 **3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetoksi-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$C_{18}H_{16}F_3NO_3$

MM=351.325

113



99 Formulė

[Lyd.t.=157-159°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3070, 2970, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.24 (1H, m), 7.14 (5H, m), 6.39 (1H, s), 5.85 (1H, s), 3.96 (2H, s), 1.19 (6H, s).

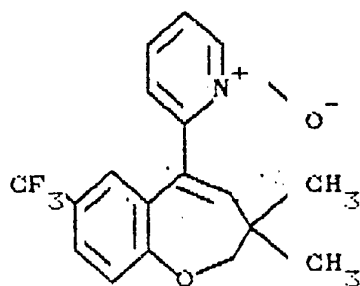
Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$

	C	H	F	N	O
rasta, %	61.79	4.77	16.38	3.91	
išskaičiuota, %	61.53	4.59	16.22	3.99	13.66

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$

MM=335.325



100 Formulė

[Lyd.t.=152-153°C; etilo acetatas/heksanas:1/2]

5 IR cm^{-1} : 3060, 2970, 1610, 1495

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.13 (6H, m), 5.89 (1H, s), 5.85 (1H, s), 4.00 (2H, s), 1.18 (6H, s).

10

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$

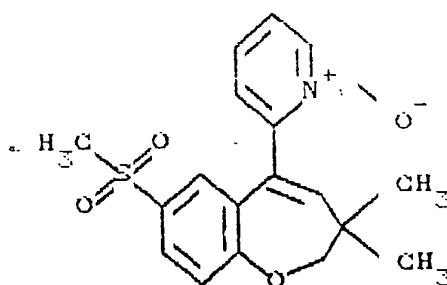
	C	H	F	N	O
rasta, %	64.55	4.76	17.55	4.10	
išskaičiuota, %	64.47	4.81	17.00	4.18	9.54

15 **3,3-dimetil-7-metilsulfonil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$

MM=345.418

20



25

101 Formulė

30

[chromatografija su silikageliu ir acetonu;
Lyd.t.=200°C; diizopropilo eteris]

IR cm^{-1} : 2970, 1600, 1565, 1490

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.23 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.19 (5H, m), 5.97 (1H, s), 4.04 (2H, s), 2.91 (3H, s), 1.22 (6H, s).

10 Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$

	C	H	N	O	S
rasta, %	62.86	5.64	3.95	18.25	9.25
išskaičiuota, %	62.59	5.54	4.06	18.53	9.28

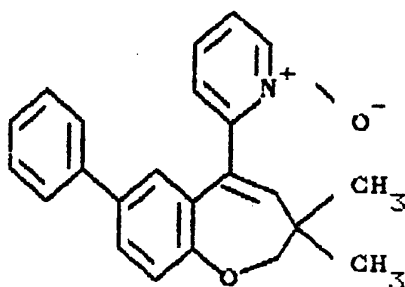
3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

15

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

MM=343.424

20



25

102 Formulė

30

[chromatografija su silikageliu ir etilo acetato/
chloroformo/metanolio mišiniu: 60/30/10; Lyd.t.=165-
168°C; 35%].

IR cm^{-1} : 3050, 2960, 1605

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.24 (1H, m), 7.08 (11H, m), 5.82 (1H, s), 3.98 (2H, s), 1.16 (6H, s).

5 Elementinė analizė: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %	80.04	6.20	4.01	
išskaičiuota, %	80.44	6.16	4.08	9.32

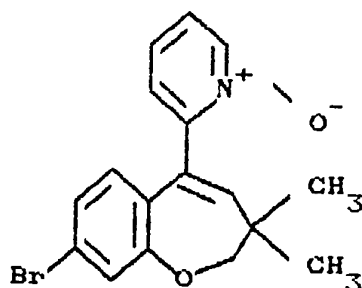
8-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

10

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$

MM=346.223

15



20

103 Formulė

25 [chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanolis: 98/2; Lyd.t.=135-137°C; diizopropilo
eteris/etilo acetatas: 60/40]

IR cm^{-1} : 3080, 2970, 1590, 1550, 1480

30 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.21 (1H, m), 7.09 (5H, m), 6.40 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.81 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.17 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{16}BrNO_2$

	C	H	Br	N	O
rasta, %	59.23	4.70	22.94	3.97	
išskaičiuota, %	58.97	4.66	23.08	4.05	9.24

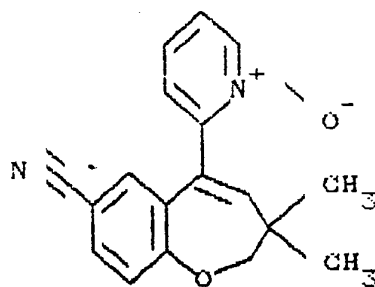
5 **7-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$C_{18}H_{16}N_2O_2$

MM=292.337

10

15



104 Formulė

20 [Lyd.t.=206-207°C; etilo acetatas: 33%]

IR cm^{-1} : 2985, 2220, 1595, 1560, 1490

25 1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.79 (1H, m), 8.05 (4H, m), 7.25 (1H, d, J=8 Hz), 6.88 (1H, d, J=2 Hz), 6.22 (1H, s), 4.15 (2H, s), 1.30 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{18}H_{16}N_2O_2$

	C	H	N	O
rasta, %	74.09	5.57	9.40	
išskaičiuota, %	73.95	5.52	9.58	10.95

30

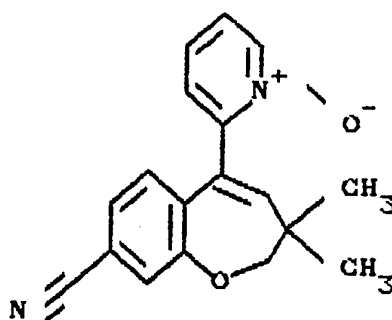
8-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{18}H_{16}N_2O_2$

MM=292.337

5

10



105 Formulė

15 [chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolis: 98/2; Lyd.t.=195-7°C; etanolis]

IR cm^{-1} : 3090, 2970, 2230, 1550

20 1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.18 (5H, m), 6.64 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.95 (1H, s), 3.96 (2H, s), 1.20 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{18}H_{16}N_2O_2$

25

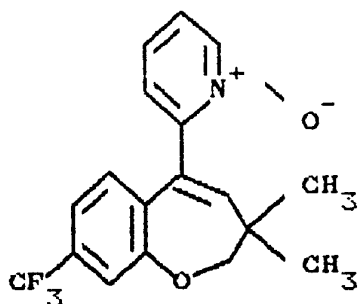
	C	H	N	O
rasta, %	74.21	5.61	9.77	
išskaičiuota, %	73.95	5.52	9.58	10.95

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-8-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{19}H_{16}F_3NO_2$

MM=335.235

30



106 Formulė

[Lyd.t.=130-131⁰C; heksanas: 25%]

IR cm⁻¹: 3060, 2960, 1570, 1485

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.25 (1H, m), 7.03 (6H, s), 5.95 (1H, s), 4.01 (2H, s), 1.19 (6H, s).

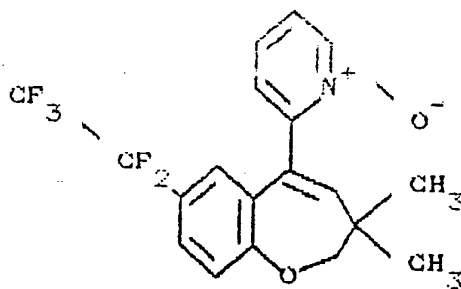
Elementinė analizė: C₁₉H₁₆F₃NO₂

	C	H	F	N	O
rasta, %	64.74	4.93	17.00	4.18	
išskaičiuota, %	64.47	4.81	17.00	4.18	9.54

**3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-pentafluoretil-
2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

C₁₉H₁₆F₅NO₂

MM=385.333



107 Formulė

[Lyd.t.=161-162°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3070, 2970, 1610, 1585, 1600, 1590

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.25 (1H, m), 7.98 (6H, m), 5.93 (1H, s), 4.03 (2H, s), 1.20 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$

10

	C	H	F	N	O
rasta, %	59.52	4.31	24.27	3.62	
išskaičiuota, %	59.22	4.19	24.65	3.64	8.30

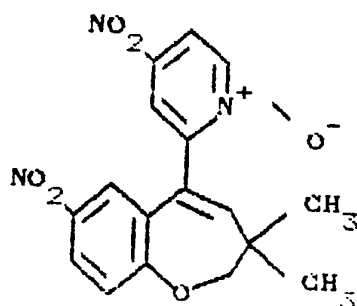
3,3-dimetil-7-nitro-5-(4-nitro-2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$

MM=357.322

15

20



25

108 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir etilo acetatu/chloroformu/metanolis: 60/30/10; Lyd.t.=228°C; metanolis]

30

IR cm^{-1} : 3100, 2970, 1545, 1530, 1480

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.37 (1H, d, $J=2.70$ Hz), 8.25 (1H, m, $J=2.50$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=2.70$ Hz), 7.38 (3H, m, $J=2.50$ Hz), 6.17 (1H, s), 4.21 (2H, s), 1.28 (6H, s).

5 Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$

	C	H	N	O
rasta, %	57.35	4.25	11.49	
išskaičiuota, %	57.14	4.23	11.76	26.86

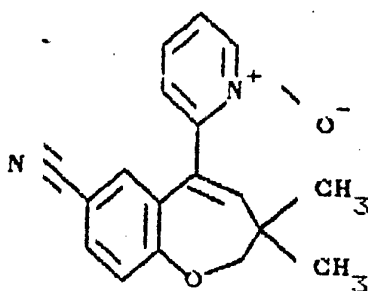
8-cian-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-4,5-dihidro-3H-benzo[f]cikloheptenas

10

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

MM=290.364

15



20

109 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir cikloheksano/chloroformo/metanolio mišiniu: 70/20/10; Lyd.t.=189°C; toluolas; 42%]

25

IR cm^{-1} : 2950, 2225, 1595

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.08 (1H, m), 7.27 (5H, m), 6.85 (1H, s), 5.92 (1H, s), 2.93 (2H, m), 1.88 (2H, m), 0.95 (6H, m).

30

Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$

122

	C	H	N	O
rasta, %	78.30	5.90	9.39	
išskaičiuota, %	78.59	6.25	9.65	5.51

6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil
dihidro-1-benzoksepinas

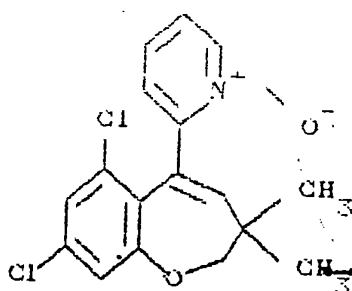
N-oksido)-2,3-

$C_{17}H_{15}Cl_2NO_2$

MM=336.217

5

10



15

110 Formulė

[Lyd.t.=163-164°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3050, 2970, 1590, 1550

20

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.09 (1H, m), 7.47 (5H, m), 6.21 (1H, s), 4.00 (2H, s), 1.15 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{15}Cl_2NO_2$

25

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	60.75	4.70	21.26	4.12	
išskaičiuota, %	60.73	4.50	21.09	4.17	9.52

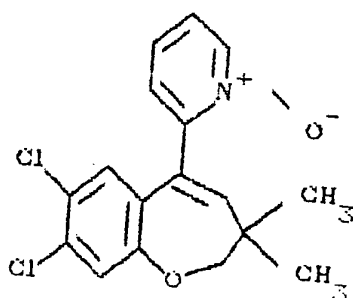
7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil
dihidro-1-benzoksepinas

N-oksido)-2,3-

$C_{17}H_{15}Cl_2NO_2$

MM=336.217

123



5

10

111 Formulė

[Lyd.t.=173-174°C; etilo acetatas: 37%]

IR cm^{-1} : 3070, 2960, 1475

15

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.20 (4H, m), 6.60 (1H, s), 5.85 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.15 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

20

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	60.47	4.46	21.11	4.12	
išskaičiuota, %	60.73	4.50	21.09	4.17	9.52

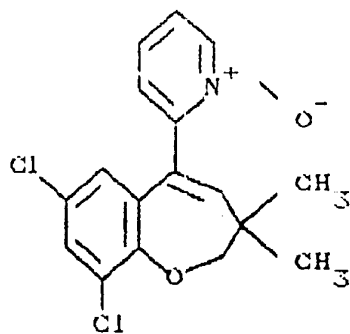
7,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil
dihidro-1-benzoksepinas

N-oksido)-2,3-

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

MM=336.217

25



30

112 Formulė

[Lyd.t.=155-157°C; diizopropilo eteris/etilo acetatas: 70/30; 30%]

5 IR cm⁻¹: 3035, 1470, 1419

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.22 (1H, m), 7.34 (4H, m), 6.42 (1H, d, J=2 Hz), 5.88 (1H, s), 4.02 (2H, s), 1.21 (6H, s).

10

Elementinė analizė: C₁₇H₁₅Cl₂NO₂

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	60.83	4.55	20.82	4.16	
išskaičiuota, %	60.73	4.50	21.09	4.17	9.52

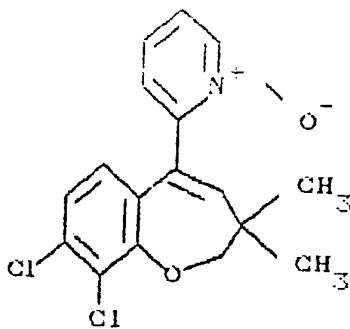
15 **8,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

C₁₇H₁₅Cl₂NO₂

MM=336.217

20

25



30

113 Formulė

[Lyd.t.=168°C; etilo acetatas: 26%]

IR cm^{-1} : 2960, 1470, 1422

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.25 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.85 (1H, s), 4.07 (2H, s), 1.24 (6H, s).

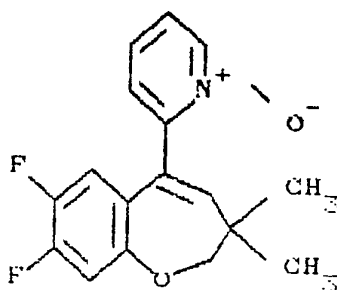
Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	61.14	4.71	21.21	4.07	
išskaičiuota, %	60.73	4.50	21.09	4.17	9.52

7,8-difluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$

MM=303.308



114 Formulė

[Lyd.t.=163-164°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3060, 2965, 1600, 1515

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.23 (1H, m), 7.28 (3H, m), 6.80 (1H, dd, $J=7.0$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J=8.0$), 5.80 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.18 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{15}FNO_2$

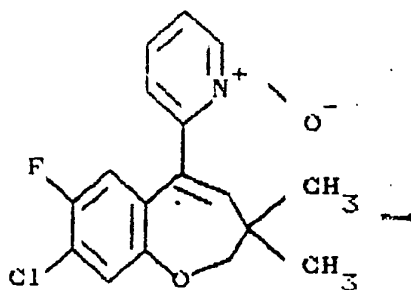
	C	H	F	N	O
rasta, %:	67.36	4.56	12.73	4.95	
išskaičiuota, %:	67.32	4.99	12.53	4.62	10.55

5 **8-chlor-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$C_{17}H_{15}ClFNO_2$

MM=319.762

10



15

115 Formulė

20 [Lyd.t.=149-151°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3050, 2970, 1485

25 1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.15 (4H, m), 6.35 (1H, d), 5.85 (1H, s), 3.93 (2H, s), 1.14 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{17}H_{15}ClFNO_2$

	C	H	Cl	F	N	O
rasta, %:	64.04	4.82	11.16	5.91	4.41	
išskaičiuota, %:	63.85	4.73	11.09	5.94	4.38	10.01

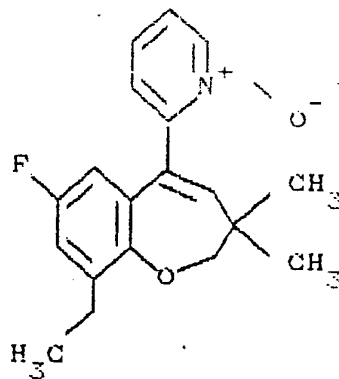
9-etil-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{19}H_{20}NFO_2$

MM=313.371

5

10



116 Formulė

15 [chromatografija su silikageliu ir acetono/etilo acetato mišiniu: 50/50; Lyd.t.=120-2°C; diizopropilo eteris]

IR cm^{-1} : 2960, 2940, 1610, 1590

20

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.69 (1H, dd, J=2 Hz, J=8 Hz), 6.25 (1H, dd, J=2 Hz, J=10 Hz), 5.79 (1H, s), 3.94 (2H, s), 2.66 (2H, q), 1.19 (6H, s), 1.16 (3H, t).

25

Elementinė analizė: $C_{19}H_{20}NFO_2$

	C	H	F	N	O
rasta, %:	73.12	6.54	6.18	4.58	
išskaičiuota, %:	72.82	6.43	6.06	4.47	10.21

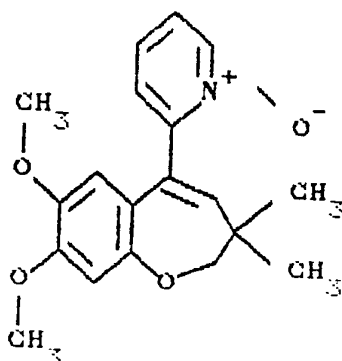
30 7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{19}H_{21}NO_4$

MM=327.379

5

10



117 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/
metanolio: 98/2; Lyd.t.=146°C; etilo acetatas]

IR cm^{-1} : 3110, 2950, 1615, 1520, 1490.

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.26 (1H, m), 7.25 (3H, m), 6.57
(1H, s), 6.08 (1H, s), 5.70 (1H, s), 3.99 (2H, s), 3.81
(3H, s), 3.56 (3H, s), 1.19 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

	C	H	N	O
rasta, %:	69.86	6.70	4.12	
išskaičiuota, %:	69.70	6.47	4.28	19.55

25

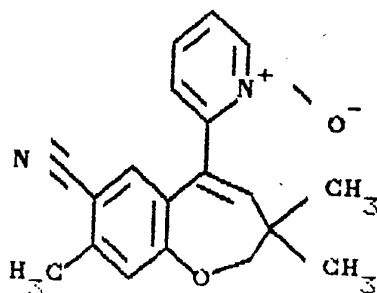
7-cian-3,3,8-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

MM=306.363

30

129



118 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir chloroformo/
metanolio mišiniu: 98/2; Lyd.t.=230-235°C; toluolas/
diizopropilo eteris]

IR cm^{-1} : 3060, 2950, 2210, 1605, 1495.

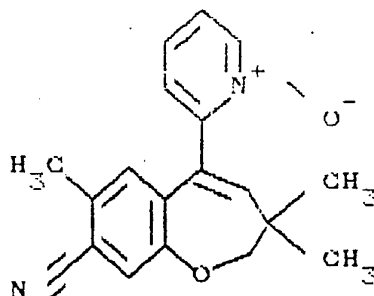
Elementinė analizė: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

	C	H	N	O
rasta, %:	74.39	6.00	8.93	
išskaičiuota, %:	74.49	5.92	9.15	10.45

8-cian-3,3,7-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

MM=306.363



119 Formulė

[Lyd.t.=182⁰C; toluolas 30%]

IR cm⁻¹: 3070, 2960, 2225, 1605, 1545, 1490.

5

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.22 (4H, m), 6.44 (1H, s), 5.90 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.18 (6H, s).

10

Elementinė analizė: C₁₉H₁₈N₂O₂

	C	H	N	O
rasta, %:	74.70	5.91	9.04	
išskaičiuota, %:	74.49	5.92	9.15	10.45

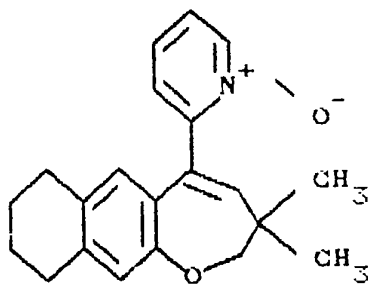
3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,7,8,9,10-
heksahidro-1-naft[2,3-b]oksepinas

15

C₂₁H₂₃NO₂

MM=321.418

20



25

120 Formulė

[chromatografija su silikageliu ir dichlormetanu/metanolio: 98/2; Lyd.t.=184⁰C; toluolas]

30.

IR cm⁻¹: 2930, 1610, 1550, 1500.

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.22 (1H, m), 7.22 (3H, m), 6.72 (1H, s), 6.24 (1H, s), 5.69 (1H, s), 3.95 (2H, s), 2.58 (4H, m), 1.70 (4H, m), 1.16 (6H, s).

5 Elementinė analizė: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %:	78.30	7.39	4.48	
išskaičiuota, %:	78.47	7.21	4.36	9.96

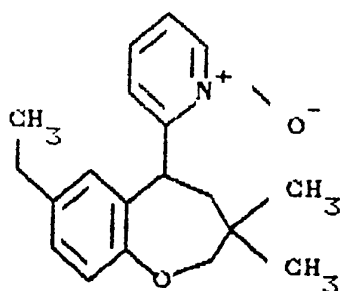
7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoksepinas

10

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

MM=297.385

15



20

121 Formulė

[Lyd.t.=88-89°C; diizopropilo eteris]

25

IR cm^{-1} : 3060, 3020, 2960, 2930, 2870, 1610, 1490

30

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.28 (1H, m), 7.16 (3H, m), 6.96 (2H, m), 6.45 (1H, m), 5.20 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=9$ Hz), 3.71 (2H, s), 2.50 (3H, m), 1.70 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=13.5$ Hz), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, t), 0.80 (3H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %:	76.63	7.75	4.62	
išskaičiuota, %:	76.73	7.80	4.71	10.76

7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

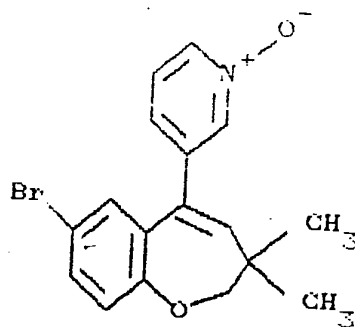
5

$C_{17}H_{16}BrNO_2$

MM=346.223

10

15



122 Formulė

[Lyd.t.=161-162°C; etilo acetatas: 50%]

20

IR cm^{-1} : 3090, 2950, 1580, 1540, 1460.

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.19 (2H, m), 7.23 (3H, m), 6.90 (2H, m), 5.77 (1H, s), 3.90 (2H, s), 1.17 (6H, s).

25

Elementinė analizė: $C_{17}H_{16}BrNO_2$

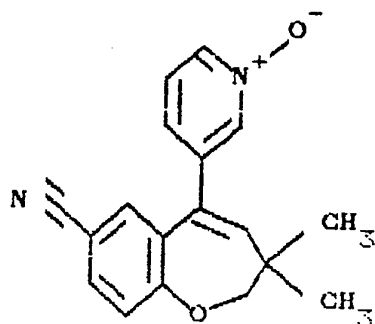
	C	H	Br	N	O
rasta, %:	59.07	4.72	22.99	4.13	
išskaičiuota, %:	58.97	4.66	23.06	4.05	9.26

7-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

30

$C_{18}H_{16}N_2O_2$

MM=292.337



123 Formulė

[Lyd.t.=162-164⁰C; etilo acetatas: 45%]

IR cm⁻¹: 3070, 2960, 2230, 1600

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.17 (2H, m), 7.25 (5H, m), 5.85 (1H, s), 3.92 (2H, s), 1.15 (6H, s).

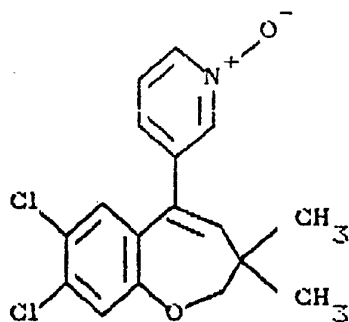
Elementinė analizė: $C_{18}H_{16}N_2O_2$

	C	H	N	O
rasta, %:	73.89	5.52	9.68	
išskaičiuota, %:	73.95	5.52	9.58	10.95

7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$C_{17}H_{15}Cl_2NO_2$

MM=336.217



124 Formulė

124 Formulė

[137-139°C; izooktanas ir diizopropilo eteris: 50/50; 46%]

5

IR cm^{-1} : 3120, 3030, 2950, 1590, 1540.

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (2H, m), 7.16 (3H, m), 6.80 (1H, s), 5.79 (1H, s), 3.90 (2H, s), 1.19 (6H, s).

10

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %:	60.70	4.54	21.24	4.05	
išskaičiuota, %:	60.73	4.50	21.09	4.17	9.52

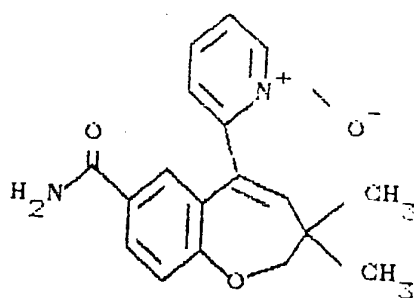
15

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino-7-karboksamidas

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

MM=310.352

20



25

30

125 Formulė

135

[Lyd.t.=215-217⁰C; metanolis; 28%]

IR cm⁻¹: 3400, 3200, 2970, 1665, 1605.

5 ¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.16 (1H, m), 7.35 (6H, m), 5.85 (1H, s), 3.93 (2H, s), 1.13 (6H, s).

Elementinė analizė: C₁₈H₁₆N₂O₃

10

	C	H	N	O
rasta, %:	69.49	5.84	8.80	
išskaičiuota, %:	69.66	5.85	9.03	15.47

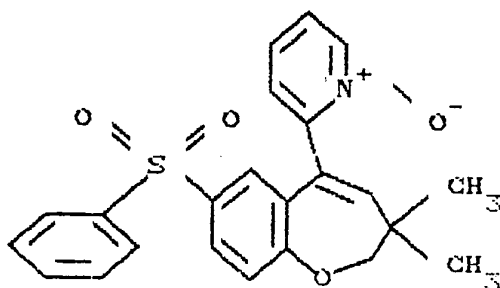
3,3-dimetil-7-fenilsulfonil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

C₂₃H₂₁NO₄S

MM=407.490

15

20



25

126 Formulė

[Lyd.t.=167-169⁰C; diizopropilo eteris; 19%]

30 IR cm⁻¹: 3060, 2950, 1600, 1560, 1490.

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.38 (11H, m), 5.93 (1H, s), 5.79 (1H, s), 3.99 (2H, s), 1.19 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{23}H_{21}NO_4S$

	C	H	N	O	S
rasta, %:	67.84	5.34	3.42	15.57	7.83
išskaičiuota, %:	67.79	5.20	3.44	15.71	7.87

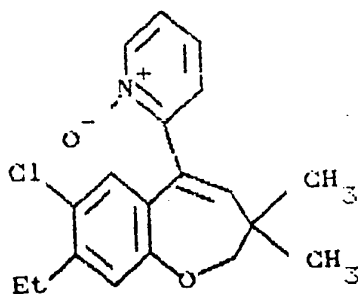
5 **7-chlor-8-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas**

$C_{19}H_{20}ClNO_2$

MM=329.829

10

15



127 Formulė

20

[Lyd.t.=144-146°C; etilo acetatas; 34%]

IR cm^{-1} : 3070, 2950, 1485.

25 1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.23 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.87 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.78 (1H, s), 3.95 (2H, s), 2.62 (2H, q), 1.18 (3H, t), 1.15 (6H, s).

Elementinė analizė: $C_{19}H_{20}ClNO_2$

30

	C	H	Cl	N	O
rasta, %:	69.25	6.01	10.89	4.26	
išskaičiuota, %:	69.19	6.11	10.75	4.25	9.70

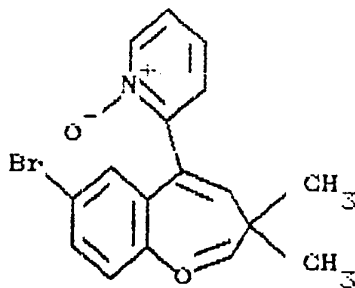
8-brom-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-3H-benzo[f]-
ciklohepta-1,4-dienas

$C_{18}H_{16}BrNO$

MM=342.235

5

10



15

128 Formulė

[Lyd.t.=167°C; diizopropilo eteris; 10%]

IR cm^{-1} : 3080, 2980, 1485.

20

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 8.11 (1H, m), 7.15 (6H, m), 6.52 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.88 (1H, s), 5.75 (1H, d, $J=10$ Hz), 1.11 (6H, s).

25

Elementinė analizė: $C_{18}H_{16}BrNO$

	C	H	Br	N	O
rasta, %:	63.16	4.56	23.05	4.09	
išskaičiuota, %:	63.17	4.71	23.35	4.09	4.68

3,3-dimetil-7-(2-metilpropil)-5-(2-piridil N-oksido)-
2,3-dihidro-1-benzoksepinas

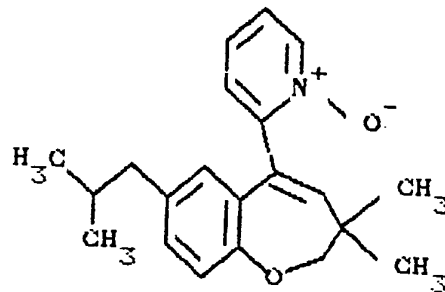
30

$C_{21}H_{25}NO_2$

MM=323.434

5

10



130 Formulė

[Lyd.t.=114-116°C; diizopropilo eteris; 25%]

15 IR cm^{-1} : 3060, 2960, 1600, 1500, 1490.

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.86 (2H, m), 6.30 (1H, s), 5.76 (1H, s), 3.95 (2H, s), 2.22 (2H, d), 1.68 (1H, m), 1.16 (6H, s), 0.8 (3H, s), 0.58 (3H, s).

20

Elementinė analizė: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

	C	H	N	O
rasta, %:	77.92	7.55	4.42	
išskaičiuota, %:	77.98	7.79	4.33	9.89

25 7-chlor-3,3,8-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

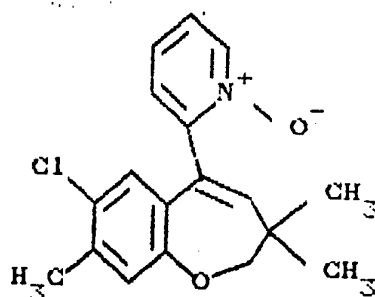
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$

MM=315.803

30

5

10



131 Formulė

15 [Lyd.t.=178-180°C; etilo acetatas; 20%]

IR cm^{-1} : 3060, 2960, 1610, 1490.

20 ^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.19 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.85 (1H, s), 6.49 (1H, s), 5.75 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2.22 (3H, s), 1.15 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	68.74	5.73	11.48	4.42	
išskaičiuota, %	68.48	5.75	11.23	4.44	10.13

25

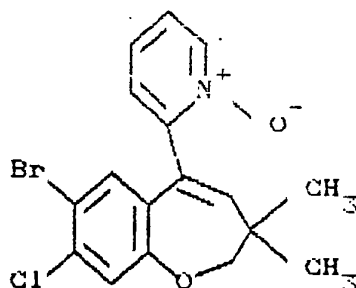
7-brom-8-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$

MM=380.672

30

5



10

132 Formulė

15

[Lyd.t.=182-183°C; etilo acetatas; 44%]

IR cm^{-1} : 3060, 2950, 1580, 1540, 1470.

20

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.22 (1H, m), 7.22 (3H, m), 7.08 (1H, s), 6.72 (1H, s), 5.83 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.17 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$

	C	H	Br	Cl	N	O
rasta, %:	53.72	3.87	20.89	9.46	3.75	
išskaičiuota, %:	53.63	3.97	20.99	9.31	3.68	8.41

25

8-chlor-7-cian-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

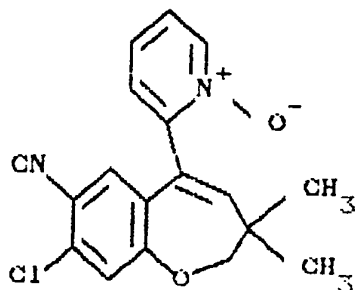
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$

MM=326.786

30

5

10



133 Formulė .

[Lyd.t.=206-207⁰C; etilo acetatas; 53%]

15

IR cm⁻¹: 3080, 2990, 2240, 1600, 1550, 1490.

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.20 (1H, m), 7.23 (3H, m), 7.13 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.93 (1H, s), 4.02 (2H, s), 1.20 (6H, s).

20

Elementinė analizė: C₁₈H₁₅ClN₂O₂

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	65.51	4.56	10.89	8.48	
išskaičiuota, %	66.16	4.63	10.85	8.57	9.79

25

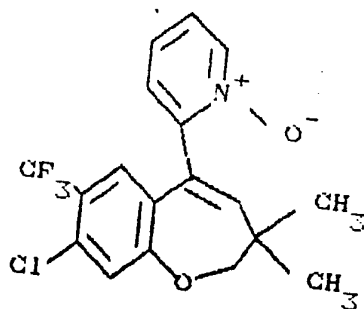
8-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepinas

C₁₈H₁₅ClF₃N₂O₂

MM=369.774

30

142



5

10

134 Formulė

[Lyd.t.=158-161⁰C]

IR cm⁻¹: 3080, 2980, 1610, 1565, 1495.

15

¹H. BMR (CDCl₃) m.d.: 8.18 (1H, m), 7.58 (4H, m), 6.80 (1H, s), 5.88 (1H, s), 3.98 (2H, s), 1.15 (6H, s).

Elementinė analizė: C₁₈H₁₅ClF₃NO₂

20

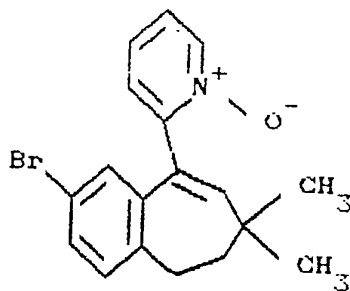
	C	H	Cl	F	N	O
rasta, %	58.42	4.24	9.99	14.79	3.83	
išskaičiuota, %	58.46	4.09	9.59	15.42	3.79	8.65

8-brom-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-4,5-dihidro-3H-benzo[f]-ciklohept-1-enas

C₁₈H₁₅BrNO

MM=344.250

25



30

135 Formulė

[Lyd.t.=173-175°C; toluolas; 43%]

IR cm^{-1} : 3070, 2960, 1590, 1490.

5

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.11 (1H, m), 7.18 (5H, m), 6.73 (1H, d), 5.90 (1H, s), 2.59 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.09 (6H, s).

10

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}$

	C	H	Br	N	O
rasta, %	62.80	5.25	23.26	3.93	
išskaičiuota, %	62.80	5.27	23.21	4.07	4.65

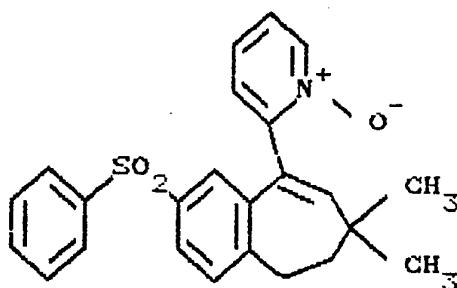
3,3-dietil-8-fenilsulfonil-1-(2-piridil N-oksido)-4,5-dihidro-3H-benzo[f]-ciklohept-1-enas

15

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

MM=405.517

20



25

136 Formulė

[Lyd.t.=191-192°C; izopropanolis; 45%]

30

IR cm^{-1} : 3060, 2950, 1595, 1585, 1560, 1485.

144

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.08 (1H, m), 7.45 (11H, m), 5.95 (1H, s), 2.92 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.10 (6H, s).

Elementinė analizė: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

5

	C	H	N	O	S
rasta, %	70.86	5.82	3.34		7.83
išsk., %	71.08	5.72	3.45	11.84	7.91

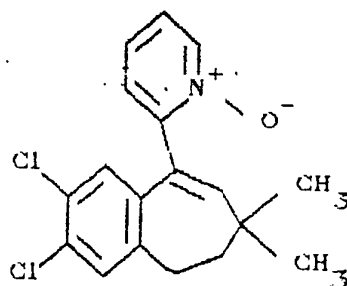
7,8-dichlor-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-4,5-dihidro-3H-benzo[f]-ciklohept-1-enas

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$

MM=334.252

10

15



20

137 Formulė

[Lyd.t.=195-196°C; toluolas; 25%]

25

IR cm^{-1} : 3070, 2970, 1550, 1480.

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 8.12 (1H, m), 7.25 (4H, m), 6.68 (1H, s), 5.92 (1H, s), 2.61 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.11 (6H, s).

30

Elementinė analizė: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$

145

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	64.32	5.17	21.10	4.31	
išsk., %	64.38	5.13	21.22	4.19	4.79

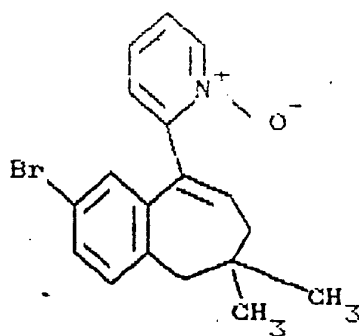
8-brom-4,4-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-3,4-dihidro-3H-benzo[f]-ciklohept-1-enas

C₁₈H₁₄BrNO

MM=344.250

5

10



15

138 Formulė

[Lyd.t.=137-139°C; diizopropilo eteris; 20%]

20

IR cm⁻¹: 2960, 2930, 1610, 1590, 1550, 1490.

¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 8.12 (1H, m), 7.12 (6H, m), 6.51 (1H, d), 2.58 (2H, s), 1.74 (2H, d), 1.05 (6H, s).

25

Elementinė analizė: C₁₈H₁₄BrNO

	C	H	Br	N	O
rasta, %	62.80	5.14	23.27	4.04	
išsk., %	62.80	5.27	23.21	4.07	4.65

30

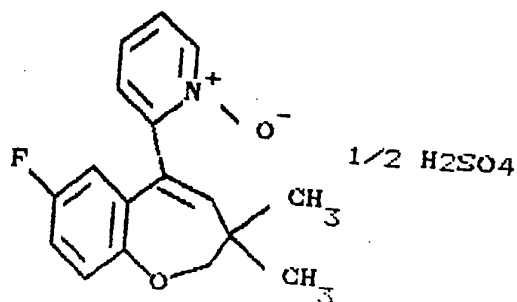
7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepinas hemisulfatas

$C_{17}H_{17}FNO_4SO_5$

MM=334.357

5

10



15

139 Formulė

[Lyd.t.=198-199°C; etanolis; 33%]

IR cm^{-1} : 3090, 2970, 1620, 1580, 1500.

20

1H BMR ($CDCl_3$) m.d.: 10.28 (1H, s), 8.36 (1H, m), 7.55 (3H, m), 6.99 (2H, m), 6.07 (2H, m), 3.90 (2H, s), 1.14 (6H, s).

25

Elementinė analizė: $C_{17}H_{17}FNO_4SO_5$

	C	H	F	N	O	S
rasta, %	61.06	5.45	5.46	4.19		5.01
išsk., %	61.07	5.12	5.68	4.19	19.14	4.80

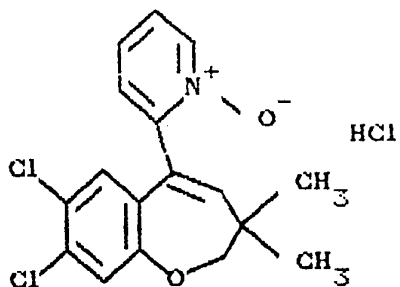
7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino hidrochloridas

30

 $C_{17}H_{16}Cl_2NO_2$

MM=372.690

5



10

140 Formulė

[Lyd.t.=182-186°C; acetonas; 60%]

15

IR cm^{-1} : 3090, 2970, 2270, 1700, 1605, 1525

^1H BMR (CDCl_3) m.d.: 11.78 (1H, s), 8.43 (1H, m), 7.63 (3H, m), 7.26 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.00 (1H, s), 3.95 (2H, s), 1.15 (6H, s).

20

Elementinė analizė: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_2$

	C	H	Cl	N	O
rasta, %	54.74	4.24	27.89	3.90	
išskaičiuota, %	54.78	4.33	28.54	3.76	8.59

9 PAVYZDYS

25

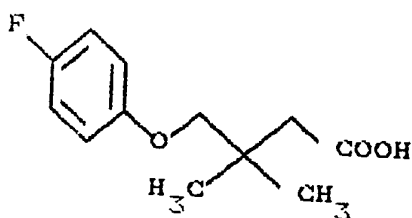
4-(4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}_3$

MM=226.247

30

5



10

141 Formulė

4-fluorfenolio (21.3 g, 0.19 mol) ir natrio hidroksido (7.6 g, 0.19 mol) suspensija n-butanolyje sauso azoto srove šildoma aliejaus vonioje 190°C temperatūroje 10 minučių. Reaktoriuje įrengta distiliacijos sistema susidarančio azeotropinio vandens pašalinimui. Šildymas tęsiamas, kol nudistiliuojamas visas n-butanolis. Pridedama 3,3-dimetilbutirolacetono (22.8 g, 0.20 mol). Reakcijos terpė šildoma 10 valandų 160°C temperatūroje (temperatūra terpės viduje), tada atšaldoma iki 80°C ir pridedama vandens (65 ml). Gautas tirpalas perplaunamas dichlormetanu ir dekantuojamas. Vandeninė fazė rūgštinama ir reikalinga rūgštis ekstrahuojama dichlormetanu bei išdžiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje ir aliejingas likutis distiliuojamas.

25

[Vir.t. (53.2 Pa=0.4 mm Hg)=130-134°C; 75%]

30

IR cm⁻¹: 3480, 2200, 1705, 1600, 1505.

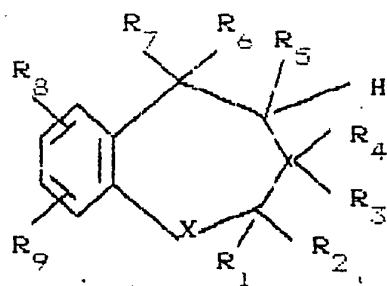
¹H BMR (CDCl₃) m.d.: 10.75 (1H, m), 6.82 (4H, m), 3.66 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.11 (6H, s).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai bendros formulės

5

10



I,

15

kurioje

X yra O arba CHR, kur R yra vandenilio atomas arba R
20 kartu su R₁ sudaro ryšį,

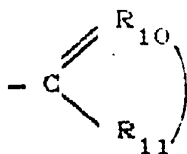
R₁ R₂ R₃ ir R₄, kurie yra vienodi arba skirtingi, ir yra
vandenilio atomas arba C₁-C₇ alkilo grupė, esant
25 galimybei R₁ papildomai sudaro ryšį su R;

25

R₅ yra vandenilio atomas, hidroksilo grupė arba R₅,
paimta kartu su R₇ sudaro ryšį arba = O grupę;

30

R₆ yra grupė, kurios struktūra atitinka formulę



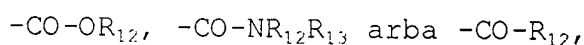
35

kurioje R₁₀ ir R₁₁ kartu su anglies atomu, prie kurio
jie prijungti, sudaro pasirinktinai aromatinę mono-
arba biciklinę azotinę heterociklinę grupę, turinčią

5 nuo 3 iki 11 narių, įjungiančią 1 arba 2 azoto atomus, pasirinktinai pakeistus prie anglies atomų nuo 1 iki 7 grupių, parinktų iš hidroksilo, nitro, ciano, C_1-C_7 alkilo arba C_1-C_7 alkoksi, ir esant galimybei bent vienam iš šio heterociklo azoto atomų būti N-oksiduotam;

10 R_7 yra vandenilio atomas arba hidroksilas, C_1-C_7 alkoksi arba C_1-C_7 aciloksi grupė, arba R_5 ir R_7 kartu sudaro ryšį arba $=O$ grupę;

15 R_8 ir R_9 , kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio arba halogeno atomas, hidroksilo, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba alkilsulfinilo grupė, grupė, kurios struktūra atitinka formulę:



20 kurioje R_{12} ir R_{13} yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba C_1-C_7 alkilo grupė, arba R_8 ir R_9 yra C_6-C_{10} arilo, (C_6-C_{10}) arilsulfonilo arba (C_6-C_{10}) arilsulfinilo grupė, pasirinktinai pakeista nuo vieno iki šešių pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba C_1-C_7 alkilsulfinilo,

30 arba R_8 ir R_9 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra heterociklas, turintis nuo 3 iki 11 narių žiede, įjungiantis nuo 1 iki 4 heteroatomų, vienodų arba skirtingų, parinktų iš O, S ir N, pasirinktinai pakeistų nuo vieno iki šešių pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, penta-

fluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba C_1-C_7 alkilsulfinilo,

5 arba R_8 ir R_9 kartu sudaro grupę $(CH_2)_n$, kur n yra skaičius nuo 1 iki 6,

10 arba R_8 ir R_9 kartu sudaro heterociklą, turintį nuo 3 iki 11 narių, įjungiantis nuo 1 iki 4 heteroatomų, vienodų arba skirtingų, parinktų iš O, S ir N, pasirinktinai pakeistų nuo 1 iki 6 pakaitų, parinktų iš halogeno hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, 15 C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba C_1-C_7 alkilsulfinilo, ir jų N-oksida bei farmaciškai priimtinos jų druskos.

20 2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad X yra deguonies atomas.

3. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad R_1 ir R_2 yra vandenilio atomas.

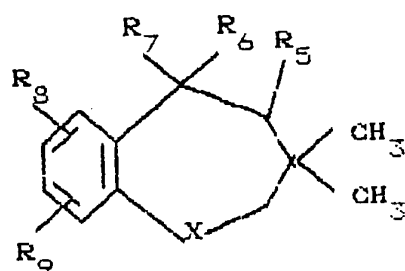
25 4. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad R_3 yra vandenilio atomas.

5. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad R_4 yra parenkamas iš 2-piridilo, 2- 30 piridil N-oksido, 3-piridilo, 3-piridil N-oksido, 4-piridilo, 3-hidroksi-4-piridilo, 2-pirimidinilo, 2-pirimidinil N-oksido, 6-pirimidinilo, 6-pirimidinil N-oksido, 2-chinolilo, 2-chinolil N-oksido, 1-izochinolilo ir 1-izochinolil N-oksido, galimai pakeisto prie 35 anglies atomų 1-3 pakaitais, parinktais iš hidroksilo, nitro, ciano, C_1-C_7 alkilo ir C_1-C_7 alkoksi.

6. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad R_7 yra vandenilio atomas arba
hidroksilo, metoksi ar acetoksi grupė.

5 7. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad jie yra formulės

10



II,

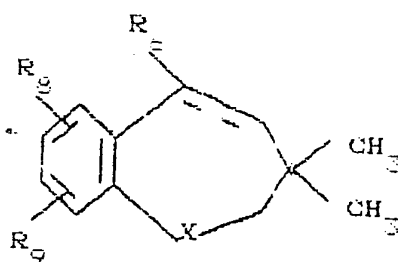
15

kurioje X yra O arba CH-R ir R , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ir R_9 yra
tokie, kaip apibrėžti 1 punkte.

20

8. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad jie yra formulės

25



III,

30

kurioje X yra O arba CH-R ir R , R_6 , R_8 ir R_9 yra tokie,
35 kaip apibrėžti 1 punkte.

9. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad jie parenkami iš:

5 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetoksi-
2,3-dihidro-1-benzoksepino;

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-
benzoksepino;

10 7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepino;

7-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepino;

15 8-brom-3,3,7-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;

20 7-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepino;

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-(1-metilpropil)-
2,3-dihidro-1-benzoksepino;

25 7-izopropil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;

7-metoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;

30 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-metilsulfinil-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;

35 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-metilsulfonil-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;

- 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-pentafluoretil-
2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 5 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;
- 8-brom-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepino;
- 10 7-brom-3,3-dimetil-5-(3-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepino;
- 3,3-dimetil-7-nitro-5-(4-nitro-2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;
- 15 3,3-dimetil-7-fenil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
1-benzoksepino;
- 8-ciano-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-
20 1-benzoksepino;
- 6,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;
- 25 7,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;
- 8,9-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;
- 30 7,8-dimetoksi-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
dihidro-1-benzoksepino;
- 9-etil-7-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-
35 dihidro-1-benzoksepino;

- 7-chlor-8-fluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 5 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3,7,8,9,10-heksahidro-1-naft[2,3-b]oksepino;
- 7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,5-dihidro-1-benzoksepin-5-olo;
- 10 7-chlor-8-etil-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 8-brom-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-3H-benzo[f]-ciklohepta-1,4-dieno.
- 15 10. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad jie yra parenkami iš:
- 20 7-chlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 25 7-ciano-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 8-ciano-3,3-dimetil-1-(2-piridil N-oksido)-4,5-dihidro-3H-benzo[f]ciklohepteno;
- 30 7,8-dichlor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;
- 35 7,8-difluor-3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;

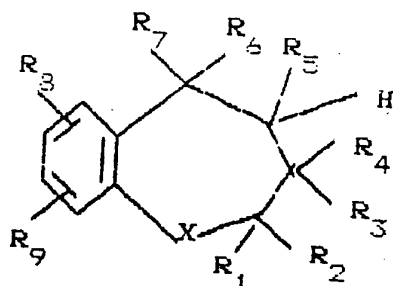
7-ciano-3,3,8-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;

8-ciano-3,3,7-trimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;

3,3-dimetil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepin-7-karboksamido; ir

3,3-dimetil-7-fenilsulfonil-5-(2-piridil N-oksido)-2,3-dihidro-1-benzoksepino;

11. Gavimo būdas junginio, kurio formulė I:



I,

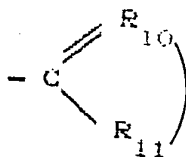
kurioje

X yra O arba CHR, kur R yra vandenilio atomas arba R kartu su R₁ sudaro ryšį,

R₁ R₂ R₃ ir R₄, kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba C₁-C₇ alkilo grupė, esant galimybei R₁ papildomai sudaro jungtį su R;

R₅ yra vandenilio atomas, hidroksilo grupė arba R₅ kartu su R₇ sudaro ryšį arba O grupę;

R₆ yra grupė, kurios struktūra atitinka formulę

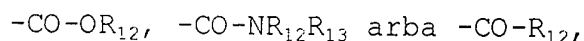


5 kurioje R_{10} ir R_{11} kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro pasirinktinai aromatinę mono- arba biciklinę azotinę heterociklinę grupę, turinčią nuo 3 iki 11 narių, įjungiančią 1 arba 2 azoto atomus, 10 pasirinktinai pakeistus prie anglies atomų nuo 1 iki 7 grupių, parinktų iš hidroksilo, nitro, ciano, C_1-C_7 alkilo arba C_1-C_7 alkoksi, esant galimybei bent vienam iš šio heterociklo azoto atomų būti N-oksiduotam;

15 R_7 yra vandenilio atomas arba hidroksilo, C_1-C_7 alkoksi arba C_1-C_7 aciloksi grupė, arba R_5 ir R_7 kartu sudaro ryšį arba $=O$ grupę;

20 R_8 ir R_9 , kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio arba halogeno atomas, hidroksilo, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba alkilsulfinilo grupė, kurios struktūra atitinka formulę:

25



kurioje R_{12} ir R_{13} , kurie yra vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas arba C_1-C_7 alkilo grupė, arba R_8 30 ir R_9 yra C_6-C_{10} arilo, (C_6-C_{10}) arilsulfonilo arba (C_6-C_{10}) arilsulfinilo grupė, pasirinktinai pakeista nuo vieno iki šešių pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 35 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba C_1-C_7 alkilsulfonilo,

5 arba R_8 ir R_9 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra heterociklas, turintis nuo 3 iki 11 narių žiede, įjungiančiame nuo 1 iki 4 heteroatomų, vienodų arba skirtingų, parinktų iš O, S ir N, pasirinktinai pakeistų nuo vieno iki šešių pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba C_1-C_7 alkilsulfinilo,

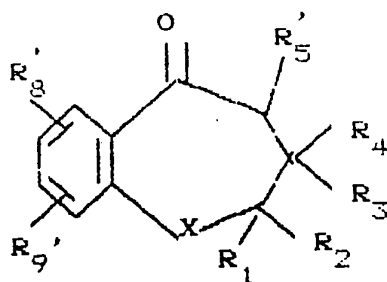
15 arba R_8 ir R_9 kartu sudaro grupę $(CH_2)_n$, kur n yra skaičius nuo 1 iki 6, arba R_8 ir R_9 kartu sudaro heterociklą, turintį nuo 3 iki 11 narių, įjungiantį nuo 1 iki 4 heteroatomų, vienodų arba skirtingų, parinktų iš O, S ir N, pasirinktinai pakeistų nuo 1 iki 6 pakaitų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, karboksilo, karbamoilo, trifluormetilo, trifluormetoksi, pentafluoretilo, C_1-C_7 alkilo, C_1-C_7 alkoksi, C_1-C_7 alkiltio, C_1-C_7 aciltio, C_1-C_7 alkilsulfonilo arba C_1-C_7 alkilsulfinilo,

25 ir jo N-oksido bei farmaciškai priimtinių jo druskų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima pasirinktinai

arba

a) bendros IV formulės ketono

30



IV,

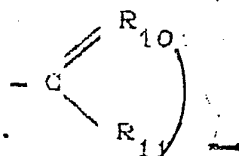
35

kurioje X, R₁, R₂, R₃ ir R₄ yra tokie, kaip apibrėžta
 5 aukščiau, ir R₅', R₆' ir R₉' atitinkamai yra
 pasirinktinai apsaugotos R₅, R₆ ir R₉ grupės, kaip
 apibrėžta aukščiau, reakciją su metaloorganiniu
 junginiu, kurio bendra formulė yra:



10

kurioje R₆' yra grupė formulės

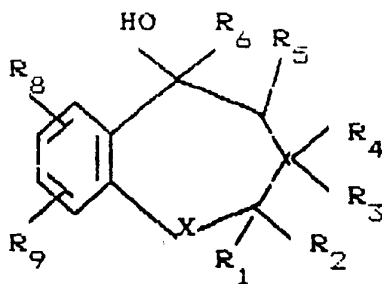


15

kurioje R₁₀ ir R₁₁, paimti kartu su anglies atomu, prie
 kurio jie yra prijungti, sudaro pasirinktinai
 aromatinę, mono- arba biciklinę azotinę heterociklinę
 20 grupę, turinčią nuo 3 iki 11 narių, įjungiančią 1-2
 azoto atomus, ir pasirinktinai pakeistų prie anglies
 atomų 1-7 grupėmis, pasirinktinai apsaugotomis, jei
 reikalinga, parinktomis iš hidroksilo, nitro, ciano,
 C₁-C₇ alkilo arba C₁-C₇ alkoksi; ir

25

b) apsaugos grupių nuėmimą, gaunant VI bendros formulės
 junginį:



VI

35

kuriame X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 ir R_9 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau; ir pasirinktinai arba

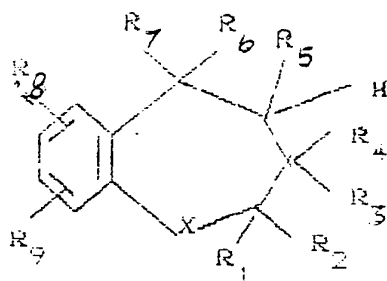
c1) taip gauto VI bendros formulės junginio reakcija su bendros VII bendros formulės reagentu

$R_{14}-Y$,

VII,

kuriame R_{14} yra C_1-C_7 alkilo arba C_1-C_7 acilo grupė ir Y yra nueinanti grupė, kad būtų gautas junginys pagal bendrą I formulę, kurioje R_7 atitinkamai yra C_1-C_7 alkoksi arba aciloksi grupė; arba

c2) pagal b) punktą gauto VI bendros formulės junginio dehidrinimą, dalyvaujant rūgščiai arba rūgšties chloridui, gaunant I bendros formulės junginį:



I,

kurioje X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 ir R_9 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau; ir pasirinktinai

d) I formulės junginio, gauto stadijoje c2), reakcija su peroksidu, gaunant junginį pagal 1 bendrą formulę, kurioje R_5 ir R_7 kartu sudaro $=O$ grupę; ir pasirinktinai

e) VI bendros formulės junginio, gauto stadijoje d), arba I bendros formulės junginio, gauto stadijoje c1),

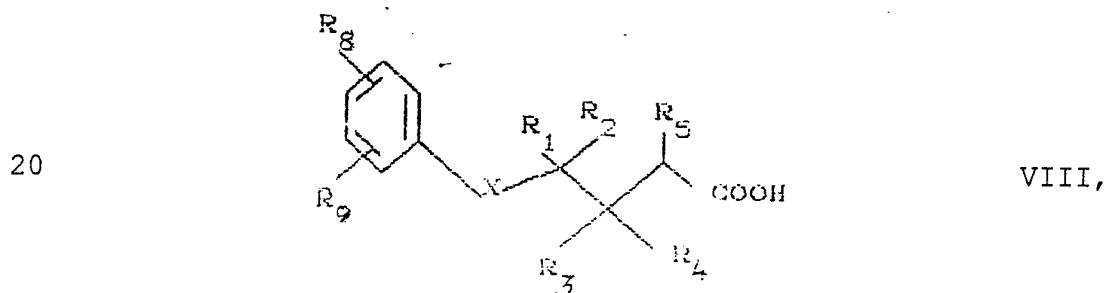
c2) arba d), reakciją su oksiduojančiu agentu, gaunant atitinkamą N-oksido junginį; ir/arba pasirinktinai

5 f) VI bendros formulės junginio, gauto stadijoje b), arba I bendros formulės junginio, gauto stadijoje c1), c2) arba d), reakciją su farmaciškai priimtina neorganine arba organine rūgštimi, kad sudarytų atitinkamą druską.

10 12. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį kaip aktyvūs ingredientas įeina junginys pagal bet kurį iš 1-10 punktų.

13. Junginiai formulės

15



25

kurioje X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈ ir R₉ yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

14. Junginiai, parinkti iš:

30

4-fenoksi-3,3-dimetilbutano rūgštis,

4-(4-bromfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

35

4-(4-chlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

4-(4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

- 4-(4-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 5 4-(4-etilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(4-izopropilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 10 4-[4-(1-metilpropil)fenoksi]-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(4-metoksifenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 15 4-(4-trifluormetoksifenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(4-metiltiofenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(4-fenilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 20 4-(3-bromfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(3,5-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 25 4-(3,4-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(2,4-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(2,3-dichlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 30 4-(3,4-difluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 35 4-(2-etil-4-fluorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,
- 4-(3,4-dimetoksifenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgštis,

- 4-(4-brom-3-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 4-(3-brom-4-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 5 4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloksi)-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 4-[4-(2-metilpropil)fenoksi]-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 10 4-(4-chlor-3-etilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 4-(4-chlor-3-metilfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 15 4-(4-brom-3-chlorfenoksi)-3,3-dimetilbutano rūgšties,
- 5-(4-bromfenil)-3,3-dimetilpentano rūgšties,
- 5-(3,4-dichlorfenil)-3,3-dimetilpentano rūgšties,
- 20 5-(4-bromfenil)-4,4-dimetilpentano rūgšties.