



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28.VI.1965 (P 109 748)

Pierwszeństwo: 29.VI.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 31.X.1967

Kl. 12 q, 24

MKP C 07

CZYTELNIA

UKD
Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: J. R. Gelgy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksepyiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych oksepyiny, o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Dotychczas nie były znane związki o wzorze ogólnym 1, w którym X_1 , X_2 , Y_1 i Y_2 oznaczają atomy wodoru, chloru lub bromu, niższe reszty alkilowe lub alkoksylowe, R_1 oznacza wodór lub resztę metylową, a R_2 i R_3 oznaczają wodór lub niższą resztę alkilową lub R_2 i R_3 razem z sąsiadującym atomem azotu i ewentualnie z przyłączeniem atomu tlenu tworzą grupę iminową lub niższą grupę alkiloiminową, grupę hydroksyalkiloiminową lub grupę alkanooilooksyalkiloiminową jako człon pierścienia nasyconej heterocyklicznej reszty o 5—7 członach pierścienia.

Związki te jak i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza adrenolityczne oraz wykazują działanie na układ centralny, stanowiąc środki uspokajające i potęgujące narkozę. W związku z tym można je, na przykład stosować w chorobowych stanach napięcia i podniecenia. Można je również łączyć z innymi środkami farmaceutycznymi, na przykład z innymi środkami antydepresyjnymi.

W związkach o wzorze ogólnym 1 X_1 może występować w położeniu 1 lub 2, X_2 — w położeniu 3 lub 4, Y_1 w położeniu 6 lub 7 i Y_2 w położeniu 8 lub 9. Jako reszty alkilowe X_1 , X_2 , Y_1 i Y_2 można wymienić na przykład grupy metylową, etylową,

2

izopropylową, jako reszty alkoksylowe — grupę metoksylową, etoksylową i izopropoksylową. Związane ze sobą reszty R_2 i R_3 mogą wraz z sąsiednim atomem azotu tworzyć, na przykład resztę 1 — piroolidynyłową, piperydynową, 1-heksahydroazepinyłową, morfolinową, 1-piperazynyłową, 4-metylo-1-piperazynyłową, 4-(2-hydroksyetylo) — 1-piperazynyłową lub 4-metylo-1-homopiperazynyłową.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się następująco: Zdolny do reakcji ester związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , X_1 , X_2 , Y_1 i Y_2 mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane wyżej lub ze związkiem metalu pochodnej N-acylowej niższej alkiloaminy, produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie, w celu odsczepienia związanej z atomem azotu w łańcuchu bocznym reszty acylowej, otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 z grupą iminową jako członem pierścienia ewentualnie traktuje się tlenkiem alkilenu, o niższej grupie alkilowej, zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu lub zdolnym do reakcji estrem niższego alkanooilooksyalkanolu, lub związek o wzorze ogólnym 1, zawierającym niższą grupę hydroksyalkiloiminową jako człon pierścienia, ewentualnie acyluje do związku zawierającego niższą grupę alkanooilooksyalkiloiminową i związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Jako zdolne do reakcji estry związku hydroksyloвого o wzorze ogólnym 2 stosuje się halogenki, zwłaszcza bromki, oraz pochodne takie jak estry kwasu sulfonowego, jak na przykład ester tosyłowy lub ester mezyłowy.

Reakcję zdolnego do reakcji estru związku o wzorze ogólnym 2 z aminą o wzorze ogólnym 3, prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak, na przykład benzen, niższe alkanole lub alkanony lub w wodzie, przy czym nadmiar aminy może stanowić środek wiążący kwas i ewentualnie również jedyne środowisko reakcyjne. W zależności od warunków R_1 , R_2 i R_3 reakcja jest bardziej lub mniej egzotermiczna i w razie potrzeby reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie.

Związki o wzorze ogólnym 2 można wprowadzać w reakcję z dwumetyloaminą, metyloetyloaminą, dwuetyloaminą, dwu-n-propyloaminą, amoniakiem, metyloaminą, etyloaminą, dwuetanoloaminą, n-propyloaminą, izopropyloaminą, n-butyloaminą, heksametylenoiminą, morfoliną, 1-metylopiperazyną, 1-(B-hydroksyetylo)-piperazyną lub 1-metylohomopiperazyną.

Reakcję zdolnego do reakcji estru związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem metalu pochodnej N-acyłowej niższej alkiloaminy, na przykład ze związkiem sodowym niższej N-formylo- lub N-alkoksykarbonyloalkiloaminy prowadzi się, na przykład w obojętnym organicznym rozpuszczalniku takim jak benzen lub toluen w warunkach bezwodnych, w podwyższonej temperaturze. Odszczepienie znajdującej się w produkcie reakcji związanej z atomem azotu łańcucha bocznego, reszty acylowej zachodzi, na przykład przez traktowanie produktu reakcji wodorotlenkiem metalu alkalicznego w podwyższonej temperaturze w wysokowrzącym zawierającym grupy hydroksylowe rozpuszczalniku organicznym, jak na przykład w glikolu etylenowym lub w glikolu dwuetylenowym lub w niższym eterze monoalkilowym lub w niższym alkanolu w tym ostatnim przypadku, korzystnie w zamkniętym naczyniu. Dalej można hydrolizę prowadzić, na przykład także przez ogrzewanie do wrzenia z alkanolowym roztworem kwasu solnego.

Jeżeli w związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 i R_2 razem z przylegającym azotem i z grupą iminową tworzą resztę heterocykliczną, wówczas rozchodzi się przede wszystkim o resztę 1-piperazyńową lub 1-homopiperazyńową. W celu wprowadzenia do wolnej grupy iminowej niższej reszty hydroksyalkilowej lub reszty alkanolooksyalkilowej, to znaczy na przykład w pozycję 4 pierścienia piperazyńowego lub homopiperazyńowego takie związki wprowadza się w reakcję z β — bromoetanolem, B — (p-toluenosulfonyloksy) — etanolem, octanem B — bromoetylu w obecności odpowiedniego środka wiążącego kwas, jak na przykład węglanu potasowego lub węglanu sodowego w organicznym rozpuszczalniku, na przykład w benzenie, toluenie, acetonie lub butanionie lub z tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku.

Acyłowanie 10-ewentualnie 11 — (4'-hydroksyalkilo-1'-piperazyńolometylo) — 1, 10-ewentualnie 11 — [1' — (4' — hydroksyalkilo — 1' — piperazyńolo) — etylo] — dwubenzo [b, f] oksepinu lub od-

powiedniego związku homopiperazyńowego prowadzi się, na przykład przez ogrzewanie tego związku w bezwodniku niższego kwasu alkanowego, jak kwasu octowego, kwasu propionowego, kwasu masłowego lub kwasu piwalinowego lub przez traktowanie odpowiednim halogenkiem kwasowym w trzeciorzędowej zasadzie azotowej, takiej jak pirydyna lub jej homologi lub przez reakcję odpowiedniego związku sodowego z chlorkiem kwasowym.

Jako związki wyjściowe, określone jako zdolne do reakcji estry związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 2, stosuje się 10-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, jej pochodne 2-chloro-, 4-chloro-, 8-chloro-, 2-metylo-, 4-metylo-, 8-metylo-, 2-metoksy-, 4-metoksy, 8-metoksy, 2, 3-dwuchloro-, 2, 3-dwumetylo- 2, 3, -dwumetoksy- 2, 3, 4-trójkchloro-, 2, 3-dwuchloro-, 2, 3-dwumetylo-, 2, 3-dwumetyksy-, 2, 3, 4-trójkchloro-, 2, 3, 6-trójmetylo-, 2, 3, 6-trójmetyksy-, 2, 3, 7-trójkchloro-, 2, 3, 7-trójmetylo-, 2, 3, 7-trójmetyksy-, 2, 3, 8-trójkchloro-, 2, 3, 8-trójmetylo-, 2, 3, 8-trójmetyksy — i 2, 3, 5-trójmetyksy — 9-metylową, jak i odpowiednie związki 11-chlorometylo-, 11-jodometylo-, 11-metanosulfonyloksymetylo-, 11-p-toluenosulfonyloksymetylo- oraz odpowiednie pochodne podstawione przez brom w pierścieniu benzenowym.

Wyżej wymienioną 10-bromometylodwubenzo [b, f] oksepinę otrzymuje się przez bromowanie, na przykład znanej 10-metylo-dwubenzo [b, f] oksepinu za pomocą bromosukcynimidu. Wytwarzanie odpowiednich pochodnych 2-metoksy — 11-bromometylowych można, na przykład prowadzić w następujący sposób. Wychodzi się ze nanego kwasu 2-fenoksy — 5-metoksy benzoowego, który wprowadza się w reakcję z etanolem.

Otrzymany ester etylowy redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego do alkoholu 2-fenoksy-5-metoksybenzyłowego, który traktuje się trójbromkiem fosforu i uzyskuje bromek 2-fenoksy-5-metoksy-benzyłowy. Bromek przeprowadza się za pomocą cyjanku potasowego w 2-fenoksy-5-metoksyfenoacetonyl. Otrzymany nityl hydrolizuje się za pomocą wodorotlenku potasowego do kwasu 2-fenoksy — 5-metoksy-feniloctowego, a za pomocą kwasu polifosforowego cyklizuje do 2-metoksydwubenzo [b, f] oksepin — 10(11H)-onu.

Za pomocą amidku sodowego otrzymuje się z ketonu pochodną sodową, którą alkiluje się jodkiem metylo do 2-metoksy-11-metylo-dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-onu. Uzyskany produkt redukuje się wodorkiem glinowolitowym do 2-metoksy-11-metylo-10, 11-dwuhydrodwubenzo [b, f] oksepin-10-olu, który przeprowadza się za pomocą chlorku tionylu w 2-metoksy-10-chloro-11-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepinę. Odszczepienie chlorowodoru za pomocą trzeciorzędowego butanolanu potasowego prowadzi do 11-metylo-2-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepinu, którą bromuje się na koniec bromosukcynimidem do 2-metoksy-11-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepinu.

Inne zdolne do reakcji estry związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 2, podstawione w pierścieniu benzenowym można wytwarzać w analogiczny sposób. Produkty pośrednie są już w lite-

raturze opisane: 4-metoksy-, 2,3-dwumetoksy-, 2,3,7-trójmetylo-, 2,3,8-trójmetylo- — i 2,3,6-trójmetylo-, 9-metylo-dwubenzon [b, f] oksepin-10/11H/-on.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym I, jednakże nie stanowią one w żadnym razie jedynej formy realizowania wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Nowe substancje czynne stosuje się doustnie, doustnie i pozajelitowo. Dienne dawki, wolnej zasady lub jej nietoksycznych soli, wynoszą dla dorosłego pacjenta 10–800 mg. Odpowiednią postacią dla dawek jednostkowych są drażetki, tabletki, czopki lub ampułki, zawierające korzystnie 5–50 mg substancji czynnej według wynalazku lub jej nietoksycznej soli.

Jako nietoksyczne sole otrzymywanych sposobem według wynalazku zasad, rozumie się sole z takimi kwasami, których aniony we wchodzących w grę dawkach są farmakologicznie dopuszczalne, to znaczy nie wykazują żadnego toksycznego działania. Dalszą korzyścią jest to, że stosowane sole dobrze krystalizują i nie są lub są bardzo mało higroskopijne. Jako nietoksyczne sole wchodzi w grę na przykład sole z kwasem chlorowodorowym, kwasem bromowodorowym, kwasem siarkowym, kwasem fosforowym, kwasem metanosulfonowym, kwasem etanodwusulfonowym, kwasem β -hydroksyetanodwusulfonowym, kwasem octowym, kwasem mlekowym, kwasem szczawiowym, kwasem bursztynowym, kwasem fumarowym, kwasem maleinowym, kwasem jabłkowym, kwasem winowym, kwasem cytrynowym, kwasem benzoowym, kwasem salicylowym, kwasem fenylloctowym i kwasem migdałowym. Sole te są substancjami czynnymi i można je stosować zamiast wolnych zasad.

Dawki jednostkowe do stosowania doustnego zawierają jako substancję czynną korzystnie 1–90% związku o wzorze ogólnym I lub jego nietoksycznej soli. Substancję czynną miesza się na przykład ze stałym sproszkowanym nośnikiem, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, np. ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, sproszkowany blaszeniec lub sproszkowana miazga cytrusowa, pochodne celulozy, lub żelatyna ewentualnie z dodatkiem środków takich jak stearynian magnezu lub wapnia lub glikol polietylenowy (carbowax) o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym i tabletkuje lub sprasowuje rdzenie drażetek.

Te ostatnie powleka się, na przykład stężonym roztworem cukru, który może zawierać jeszcze na przykład gumę arabską, talk i (albo) dwutlenek tytanu lub lakier rozpuszczony w łatwotnym organicznym rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników. Te powłoki mogą zawierać również różne barwniki, dla odróżnienia różnych dawek substancji czynnej.

Do stosowania doustnego używa się, na przykład czopki, które zawierają substancję czynną lub jej odpowiednią sól z podstawą z obojętnego tłuszczu albo żelatynowe kapsułki, które zawierają substancję czynną lub jej odpowiednią sól z glikolem polietylenowym o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, zwłaszcza do stosowania domięśniowo zawierają korzystnie rozpuszczalną sól substancji czynnej w stężeniu, korzystnie 0,5–5%, ewentualnie razem z odpowiednim środkiem stabilizującym i substancją buforową, w wodnym roztworze.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej otrzymywanie tabletek lub drażetek:

a) 250 g chlorowodoru 10-dwumetyloaminometylo-dwubenzon [b, f] oksepinu miesza się z 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę zwilża alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearynowego i granulację przesiewając przez sito. Po wysuszeniu miesza się ze 160 g skrobi kartoflanej, 200 g talku, 250 g stearynianu magnezu i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu i sprasowuje mieszaninę. Otrzymuje się 10 000 tabletek po 100 mg, przy czym każda zawiera 25 mg substancji czynnej (chlorowodoru), przy czym tabletki mogą być nacinane, dla lepszego dozowania.

b) Z 250 g chlorowodoru 10-dwumetyloaminometylo-dwubenzon [b, f] oksepinu, 175,90 g laktozy i alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego wytwarza się granulację, którą po wysuszeniu miesza się z 56,60 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 165 g talku, 20 g skrobi ziemniaczanej i 2,50 g stearynianu magnezu miesza się i sprasowuje. Otrzymuje się 10 000 rdzeni o drażetkach, które powleka się stężonym syropem z 502,28 g krystalicznej sacharozy, 6 g szelaku, 10 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika i 1,5 g dwutlenku tytanu i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 120 mg każda i zawierają po 25 mg substancji czynnej.

Przykład I. a) 151,5 g 10-bromometylo-dwubenzon [b, f] oksepinu rozpuszcza się w 380 ml absolutnego benzenu i wprowadza do roztworu 45 g dwumetyloaminy w 450 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jedną godzinę do temperatury 50–60°. Następnie oziębia do temperatury 20°, przemycza dobrze wodą, suszy nad węglanem potasu i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 10-dwumetyloaminometylo-dwubenzon [b, f] oksepina przechodzi w temperaturze 128–130° /0,004 mm Hg. Zasadę przeprowadza się etanolem roztworem kwasu solnego w chlorowodorek, który przekształca w etanolu topnieje w temperaturze 234–236°.

b) Analogicznie otrzymuje się według sposobu a) z 10-bromometylo-dwubenzon [b, f] oksepinu z metyloaminą 10-metyloaminometylo-dwubenzon [b, f] oksepiny o temperaturze wrzenia 145°/0,004 mm Hg. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 185–188° z absolutnego etanolu. Z piperazyno-1-etanolem otrzymuje się chlorowodorek 10-[4'-2''-hydroksyetylo/-1'-piperazynylometylo /-1'-piperazynylometylo] -dwubenzon [b, f] oksepinu o temperaturze topnienia, 220–225° z absolutnego etanolu. Z piperolidyną 10-piperolidynometylodwubenzon [b, f] oksepinu, o temperaturze wrzenia 150–155°/0,01 mm Hg. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 193–196° z absolutnego etanolu.

Z 1-metylopiperazyną otrzymuje się 10-/4'-metylo-1'-piperazynolometylo/-dwubenzon [b, f] oksepiny

o temperaturze topnienia 82–83° z pentanu. Dwuchlorowodorek, topnieje w temperaturze 210–215° z absolutnego etanolu.

Przykład II. Analogicznie do przykładu I z 10-bromoetylo-dwubenzo [b, f] oksepiny z dwumetyloaminą otrzymuje się 10-dwumetyloamino-etylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, o temperaturze wrzenia 135–140°/0,005 mm Hg. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 130–132°. Z 10-bromoetylo-dwubenzo [b, f] oksepiny z metyloaminą otrzymuje się 10-metyloaminoetylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, o temperaturze wrzenia 140–145°/0,005 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 235–237°.

Stosowne jako produkty wyjściowe do wytwarzania związków wymienionych w przykładzie I 10-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę wytwarza się następująco:

100 g 10-metylo-dwubenzo [b, f] oksepiny rozpuszcza się w 100 ml czterochloroku węgla i zadaje 86,5 g N-bromosukcynimidu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się podczas mieszania do wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną i naświetla dwoma lampami o 200 watach lub jedną lampą UV, aż cały sukcydimid rozplynie się w roztworze. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 20°, sukcydimid odciąga i przemywa czterochlorkiem węgla. Przesącz przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni, przy czym wykrystalizowuje 10-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepina, o temperaturze topnienia 88–90° z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu.

W analogiczny sposób otrzymuje się 10-bromoetylo-dwubenzo [b, f], oksepinę, którą stosuje się jako związek wyjściowy w wytwarzaniu związków wymienionych w przykładzie II.

Przykład III. a) Analogicznie jak w przykładzie I pod a) wytwarza się z 2-metoksy-11-bromometylodwubenzo [b, f] oksepiny:

a) z dwumetyloaminą 2-metoksy-11-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, którą w izopropanolu zadaje się etanolowym roztworem kwasu chlorowodorowego. Otrzymany chlorowodorek topnieje w temperaturze 204–208,5°. Z metyloaminą 2-metoksy — 11-metyloaminometylodwubenzo [b, f] oksepinę, z której w analogiczny sposób, jak wyżej otrzymuje się chlorowodorek, o temperaturze topnienia 151,5–154°.

Z piperazyno-1-etanolem otrzymuje się 2-metoksy-11-[4'-(2"-hydroksyetylo)] — 1'-piperazylnometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę.

Z 1-metylopiperazyną 2-metoksy-11-(4'-metylo-1'-piperazylnometylo)-dwubenzo [b, f] oksepinę o temperaturze topnienia 92–94,5°, z której w sposób analogiczny do opisanego wyżej otrzymuje się chlorowodorek, o temperaturze topnienia 232,3 236°.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 2-metoksy-11-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę wytwarza się w następujący sposób:

b) 24,4 g kwasu 2-fenoksy-5-metoksybenzoesowego ogrzewa się do wrzenia ze 100 ml absolutnego benzenu 12,5 ml absolutnego etanolu i 2,4 ml stężonego kwasu siarkowego 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy czym usuwa się stężącą się wodę. Następnie mieszaninę reakcyjną

oziębia się do temperatury 10° dodaje wodę, lód i podczas mieszania 2 n roztwór węglanu sodowego aż do reakcji alkalicznej. Organiczną fazę oddziela się, przemywa wodą, suszy nad chlorkiem wapnia i odparowuje w próżni. Pozostałość oddestylowuje się w wysokiej próżni i otrzymuje ester etylowy kwasu fenoksy-5-metoksybenzoesowego, o temperaturze wrzenia 126–129°/0,007 mm Hg.

c) 27,2 g estru otrzymanego sposobem spod b) rozpuszcza się w 100 ml absolutnego eteru dwuetylowego i wkrapla roztwór w ciągu 1/2 godziny do 2,4 g wodoru litowoglinowego w 100 ml absolutnego eteru dwuetylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym oziębia do temperatury 15° i powoli zadaje 10 ml wody. Wytrącony osad odciąga się i przemywa eterem dwuetylowym. Przesącz przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i otrzymuje alkohol 2-fenoksy — 5-metoksybenzylowy o temperaturze wrzenia 137–139°/0,001 mm Hg, który zestala się i przekryształizowuje z cykloheksanu. Temperatura topnienia 53–55,4°.

d) 23 g otrzymanej sposobem opisanym pod c) pochodnej alkoholu benzyloвого rozpuszcza się w 70 ml absolutnego benzenu, wkrapla do roztworu w ciągu 1 godziny w temperaturze 0–10° 12 g trójbromku fosforu i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny do temperatury 50–55°. Następnie oziębia się do temperatury 15°, rozkłada lodem i wodą i oddziela fazę organiczną, którą przemywa się 2 n roztworem kwasnego węglanu sodowego do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość stanowi bromek 2-fenoksy-5-metoksybenzylu, który krystalizuje. Temperatura topnienia 92°.

e) 29,3 g otrzymanej sposobem opisanym pod d) surowej pochodnej bromku benzyloвого dodaje się w ciągu 1 godziny do wrzącej pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 15 g sproszkowanego cyjanku potasu w 130 ml etanolu i ogrzewa do wrzenia w ciągu dalszych 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną następnie oziębia się do temperatury 15° zależa w próżni, wlewa do wody i ekstrahuje eterem etylowym. Eterowy roztwór przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. W temperaturze 134–138°/0,005 mm Hg przechodzi 2-fenoksy-5-metoksyfenyloacetonitryl, który przekryształizowuje się z metylocykloheksanu. Temperatura topnienia 47–49°.

f) 23,9 g otrzymanej sposobem opisanym pod e) pochodnej fenylacetonytrylu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 24 ml 50% roztworu wodorotlenku potasowego i 100 ml etanolu w ciągu 21 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zależa się w próżni i pozostałość rozpuszcza w wodzie. Ekstrahuje się wodny roztwór eterem etylowym i zakwasza stężonym kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej na kongo. Wytrąca się osad, który odciąga się, przemywa

wodą i suszy w próżni w temperaturze 70°. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się kwas 2-fenoksy-5-metoksyfenylooctowy, o temperaturze topnienia 92—95,5°.

g) 25,8 g kwasu 2-fenoksy-5-metoksyfenylooctowego 5 rozprowadza się w temperaturze 60° w 235 g kwasu polifosforowego, temperaturę podnosi się do 90—95° i utrzymuje w niej w ciągu 20 minut, po czym oziębia mieszaninę reakcyjną do tem- 10 peratury 70°, przenosi do wody i ekstrahuje eterem etylowym. Roztwór eterowy przemywa się nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża w próżni. Z eterowego roztworu krystalizuje przy oziębieniu do 15 temperatury 0° 2-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepin- 10 (11 H) — on, o temperaturze topnienia 75,8—78,5°.

h) Zawiesinę z 4 g amidku sodowego w 12 ml 20 absolutnego toluenu wkrapla się podczas mieszania w ciągu 15 minut do roztworu 24 g 2-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepin — 10/11 H/-onu w 140 ml absolutnego benzenu i ogrzewa do wrzenia 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Miesz- 25 szaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 45° i zadaje w ciągu 1 godziny w tej temperaturze kroplami 18 g jodku metylu i miesza dalej w ciągu 72 godzin. Następnie ogrzewa się do wrzenia 4 godziny pod chłodnicą zwrotną, ozię- 30 bia do temperatury 15° i wlewa do wody i lodu. Organiczną fazę oddziela się, przemywa wodą, suszy nad chlorkiem wapnia i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i otrzymuje 2-metoksy-11-metylo-dwubenzo [b, f] oksepin — 10/11 H/-on, o tempera- 35 turze wrzenia 163—165°/0,015 mm Hg.

i) Roztwór 184 g 2-metoksy- 11-metylo-dwubenzo [b, f] oksepin -10/11 H/-onu w 500 ml absolutnego eteru etylowego wkrapla się w ciągu 1 go- 40 dziny do zawiesiny 22 g wodoru litowoglinowego w 400 ml absolutnego eteru dwuetylowego. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu zadaje się ostrożnie 40 ml wody, odciaga powstające osady, i przemywa eterem etylowym. Przesączone łączy się, osad i przesącz 45 przerabia się dalej.

Do osadów dodaje się podczas mieszania 50 lód i stężony kwas solny. Nie rozpuszczające się substancje organiczne odsąca się i przemywa wodą. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 2-metoksy-11-metylo-10, 11- 55 -dwuhydrodwubenzo [b, f] oksepin — 10-ol, przypuszczalnie jako formę cis, która topnieje w temperaturze 132—135,5°.

W celu przerobienia eterowego roztworu, naj- 60 pierw przemywa się go wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Olejowa pozostałość zawiera mieszaninę izomerów 2-metoksy-11-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepin — 10-oli, którą jako surowy produkt 65 przerabia się dalej.

j) Do roztworu 40,7 g 2-metoksy — 11-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepin — 10-olu w 400 ml absolutnego benzenu i 48 g absolutnej 65 pirydyny wkrapla się w ciągu pół godziny roz-

twór 22 g chlorku tionylu w 200 ml absolutnego benzenu w temperaturze 10—20° podczas ener- gicznego mieszania. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w tempe- 5 raturze 40—50°, oziębia, wlewa roztwór reakcyjny do wody i oddziela fazę organiczną, którą przemywa się 2 N-kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni w temperaturze 50°. Pozostaje surowa 2-metok- 10 sy-10-chloro-11-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepina.

k) Roztwór 40 g surowej 2-metoksy-10-chloro-11- 15 metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepinu i 21 g tert. butanolanu potasu w 250 ml absolutnego toluenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Po oziębieniu do temperatury 20° wlewa się mieszaninę reakcyjną do wody, oddziela fazę organiczną, przemywa dobrze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymaną 20 pozostałość oddestylowuje się w wysokiej próżni. Otrzymuje się 2-metoksy — 11-metylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, o temperaturze wrzenia 144—146,5°/0,001 mm Hg.

l) 10 g 2-metoksy-11-metylo-dwubenzo [b, f] okse- 25 piny rozprowadza się w 80 ml czterochlorku węgla i zadaje 8,0 g sproszkowanego N-bromosukcynimidu. Podczas mieszania ogrzewa się 1 godzinę mieszaninę reakcyjną do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną i naświetla dwoma 200-watowymi lam- 30 pami, aż do rozplynięcia się całego sukcydimidu w roztworze. Następnie roztwór oziębia się do temperatury 20°, sukcydimid odciaga i przemywa czterochlorkiem węgla. Przesącz przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i od- 35 parowuje w próżni, przy czym krystalizuje 2-metoksy- 11-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepina. Temperatura topnienia 115—117°, z ben- zenu.

Surową 2-metoksy-11-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę można otrzymywać również, gdy 40 otrzymaną sposobem opisanym pod i) mieszaninę izomerów 2-metoksy-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepin — 10-oli przeprowadzi się sposobem analogicznym do opisanego pod j) w surową 2-metoksy-10-chloro-11-metylo-10, 11- 45 -dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepinę, którą analogicznie jak pod k) przeprowadza się w surową 2-metoksy — 11-metylo-dwubenzo [b, f] oksepi- nę i poddaje reakcji w sposób podany pod l).

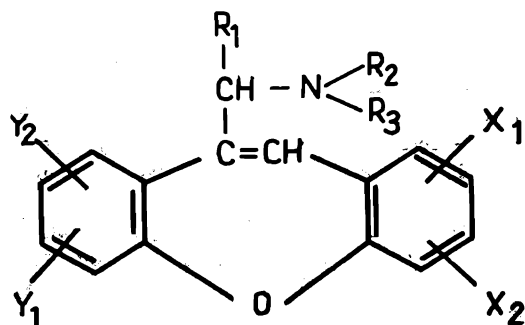
Przykład IV. Odpowiednio do przykładu III 50 wytwarza się 2-chloro-11-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę z której otrzymuje się z dwumetyloaminą 2-chloro-11-dwumetyloaminometylodwubenzo (b, f) oksepin o temperaturze topnienia 68—69° 55 (zasada). Chlorowodorek topnieje w temperaturze 242—244°. Z dwumetyloaminą 2-chloro-11-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, o tempera- turze wrzenia 155—157°/0,04 mmHg. Chlorowodorek 60 topnienia w temperaturze 182—184°.

Zastrzeżenie patentowe

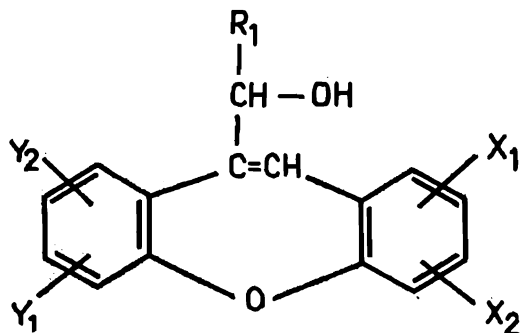
Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksepi- 65 ny o wzorze ogólnym 1, w którym X₁, X₂, Y₁ i Y₂ oznacza wodór, atomy chloru lub bromu, niższą

resztę alkilową lub niższą resztę alkoksylową, R_1 oznacza wodór lub resztę metylową, R_2 i R_3 oznaczają wodór lub niższą resztę alkilową lub R_2 i R_3 razem z przylegającym atomem azotu i ewentualnie z atomem tlenu, tworzą grupę iminową lub niższą grupę alkiloiminową, hydroksyalkiloiminową lub alkanoilooksyalkiloiminową jako człon pierścienia nasyconej heterocyklicznej reszty o 5—7 członach pierścienia, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1, X_1, Y_1 i Y_2 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, albo ze związkiem metalu pochod-

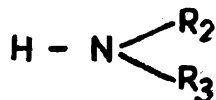
nej N-acylowej niższej alkiloaminy, produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie w celu odszczepienia związanej z atomem azotu w bocznym łańcuchu reszty acylowej, lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, z grupą iminową jako członem pierścienia ewentualnie traktuje się tlenkiem niższego alkilenu, zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoilooksy-alkanolu, lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, z niższą grupą hydroksyalkiloiminową jako członem pierścienia ewentualnie acyluje się do związku i niższą alkanoilooksyalkiloiminową i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza z nieorganicznym kwasem w sól.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3