

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59 597

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28.XII.1966 (P 118 211)

Pierwszeństwo: 30.XII.1965 dla zastrz. 1
19.I.1966 dla zastrz. 2
Szwajcaria

Opublikowano: 25.VI.1970

Kl. 12 p, 3

MKP C 07 d 87/54

UKD

Właściciel patentu: dr A. Wander A. G., Berno (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 11-aminoalkilo-dwubenzo [b,f] — 1,4-
oksazepin i -dwubenzo [b,f] — 1,4-tiazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 11-aminoalkilo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepin i -dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepin o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o najwyżej 5 atomach węgla, reszty R oznaczają rodniki alkilowe o najwyżej 3 atomach węgla każdy, a Z oznacza atom tlenu lub siarki oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Związki o wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami są substancjami farmakologicznie czynnymi i można je stosować w leczeniu jako środki biologicznie czynne. Wykazują one silnie tłumiące działanie na ośrodkowy układ nerwowy i dlatego wchodzi w rachubę zwłaszcza jako środki neuroleptyczne, neuroplegiczne, uspokajające, przeciwbólowe, a także jako środki przeciwdepresyjne.

Użyteczność tych związków jako środków neuroleptycznych, neuroplegicznych lub uspokajających objawia się u myszy w znacznym zmniejszeniu się ruchliwości, przy czym wyjątkowo silne okazało się działanie związków o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik metylenowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, a zwłaszcza 11-dwumetyloamino-metylodwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami.

Silne działanie znieczulające wywołują związki o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik dwumetylenowy oraz ich sole addycyjne z kwasami, a

2

zwłaszcza 11-(β-dwumetyloamino)-etylodwubenzo [b,f]-1,4-oksazepina i jej sole addycyjne z kwasami.

O użyteczności tych związków jako środka przeciwdepresyjnego można na przykład wnioskować z antagonizmu substancji poddawanych próbom wobec tetrabenazyny, który występuje zwłaszcza u związków o wzorze 1, w którym A oznacza grupę trójmetylenową oraz u ich soli addycyjnych z kwasami, a zwłaszcza u 11-(γ-dwumetyloamino)-propylo-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny i jej soli addycyjnej z kwasami.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się, jeżeli związki o wzorze 2, w którym R, A i Z mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z zamknięciem pierścienia. Zamknięcie pierścienia następuje korzystnie przez ogrzewanie związku o wzorze 2 w obecności środka kondensującego, takiego jak dwuchlorek cynku, chlorek glinu, chlorek cynowy, kwas fosforowy, tlenochlorek fosforu, kwas polifosforowy, chlorek rtęciowy itp., ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen itd.

Amidy kwasowe stosowane jako substancje wyjściowe otrzymuje się na przykład przez reakcję tlenku lub siarczku 2-amino-dwufenylu z zasadowym halogenkiem kwasu karboksylowego o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, a A i R mają wyżej podane znaczenie, albo w dwustopniowej reakcji najpierw z alifatycznym halo-

genkiem kwasu chlorowcokarboksylowego o wzorze $X-CO-A-X$, w którym A i X mają wyżej podane znaczenie, a następnie z aminą o wzorze 4, w którym R ma znaczenie wyżej podane.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się nadto, jeżeli zdolny do reakcji ester alkoholu o wzorze 5, w którym A i Z mają wyżej podane znaczenie, zwłaszcza estry chlorowcokwasów lub kwasu p-toluenosulfonowego poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4. Reakcję prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie składników reakcji w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak toluen.

Estry chlorowcokwasów i alkoholi o wzorze 5, stosowane jako substancje wyjściowe, otrzymuje się na przykład przez reakcję tlenku lub siarczku 2-amino-dwufenylu z alifatycznym halogenkiem kwasu chlorowcokarboksylowego o wzorze $X-CO-A-X$ i następne odwodnienie uzyskanego produktu, połączone z zamknięciem pierścienia. Estry chlorowcokwasów i alkoholi o wzorze 5, w którym A oznacza grupę metylenową, otrzymuje się także przez chlorowcowanie 11-metylo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny lub 11-metylo-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się wreszcie przez odwodnienie nasyconego w pozycji 10 i 11 związku o wzorze 6, w którym R, A i Z mają wyżej podane znaczenie, korzystnie za pomocą octanu rtęciowego, chloranilu lub palladu w trakcie ogrzewania ewentualnie w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika takiego, jak ksylen, dekalin, mezytylen, lub w wodnym roztworze kwasu, na przykład w wodnym roztworze kwasu octowego.

Według odmiany sposobu według wynalazku, związki o wzorze 1 otrzymuje się także przez alkilowanie pierwszorzędowej lub drugorzędowej aminy o wzorze 7, w którym R' oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o nie więcej niż 3 atomach węgla, a A i Z mają wyżej podane znaczenie, na przykład przez reakcję ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o wzorze $R-OH$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo przez reakcję z aldehydem w obecności środka redukującego takiego, jak kwas mrówkowy.

Pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy o wzorze 7 otrzymuje się na przykład przez reakcję zdolnych do reakcji estrów alkoholi o wzorze 5, w którym A i Z mają wyżej podane znaczenie, z amoniakiem lub z jednoalkilaminą, zawierającą nie więcej niż 3 atomy węgla.

Związki o wzorze 1, otrzymane sposobem według wynalazku, są w większości zdolne do krystalizacji, najczęściej dają się destylować bez rozkładu pod silnie obniżonym ciśnieniem i tworzą trwałe w roztworach wodnych sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, na przykład z kwasem solnym, kwasem bromowodorowym, siarkowym, azotowym, fosforowym, octowym, szczawiowym, malonowym, bursztynowym, maleinowym, jabłkowym, winowym i z kwasami toluenosulfonowymi.

Przykład I. Siarczek 2-(γ -chlorobutyrylo)-aminodwufenylu, przekrystalizowany z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia

54–55°C, otrzymany przez reakcję siarczku 2-amino-dwufenylu z chlorkiem kwasu γ -chloromasłowego w obecności etylodwucykloheksyloaminy, ogrzewa się pod ciśnieniem z dwumetyloaminą do wytworzenia się siarczku 2-(γ -dwumetyloamino)-butyryloaminodwufenylu.

16,5 g tej substancji wyjściowej ogrzewa się do temperatury 150–160°C z 160 g kwasu polifosforowego w trakcie mieszania w ciągu 3 1/2 godziny, po czym mieszaninę reakcyjną wylewa na lód. Otrzymany roztwór alkalizuje się stężonym roztworem amoniaku, a wytrąconą zasadę wytrząsa z eterem. Otrzymuje się 14,1 g 11-(γ -dwumetyloamino)-propylo-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 168–172°C/0,07 tor.

Przez rozpuszczenie zasady w acetonie i zadanie równomolową ilością kwasu szczawiowego, otrzymuje się natychmiast krystaliczny szczawian. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru, zabarwione na lekko żółty kolor kryształy mają temperaturę topnienia 173–175°C.

Przykład II. Tlenek 2-(γ -chlorobutyrylo)-amino-dwufenylu otrzymany przez reakcję tlenku 2-aminodwufenylowego z chlorkiem kwasu γ -chloromasłowego w obecności etylodwucykloheksyloaminy, ogrzewa się pod ciśnieniem z dwumetyloaminą do wytworzenia się tlenku 2-(γ -dwumetyloamino)-butyryloamino dwufenylu.

17 g tej wyjściowej substancji traktuje się jak w przykładzie I 170 g kwasu polifosforowego, przy czym otrzymuje się 15 g 11-(γ -dwumetyloamino)-propylo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 150–160°C/0,07 tor. Chlorowodorek tego związku, przekrystalizowany z mieszaniny metanolu i eteru ma temperaturę topnienia 171–174°C.

Przykład III. 30,3 g tlenku 2-(dwumetyloamino)-acetyloaminodwufenylu ogrzewa się energicznie mieszając z 454,5 g kwasu polifosforowego do temperatury 150°C, po czym w ciągu 3 godzin nadal miesza w tej temperaturze. Następnie jeszcze ciepłą mieszaninę reakcyjną (około 70–80°C) wlewa się do mieszaniny wody z lodem. Kwaśny roztwór wytrząsa się dwukrotnie z eterem, a fazę eterową dobrze chłodząc alkalizuje się stężonym roztworem amoniaku. Wytrąconą zasadę natychmiast ekstrahuje się eterem. Fazę eterową odparowuje się w wyparce rotacyjnej i traktuje eterem naftowym, po czym wytrąconą zasadę, mającą temperaturę topnienia 107–109°C (rozkład), rozpuszcza w metanolu. Roztwór zakwasza się alkoholowym roztworem kwasu solnego, zagęszcza w wyparce rotacyjnej, po czym zadaje mieszaniną octanu etylu i eteru. Wytrąconą sól przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i eteru otrzymując 19,3 g chlorowodoru 11-dwumetylo-aminometylo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 192–198°C (rozkład).

Przykład IV. 0,525 g 11-bromometylo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, otrzymanej przez bromowanie 11-metylo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny i 0,246 g dwumetyloaminy ogrzewa się w 30 ml toluenu do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na noc, po czym

przesącza i przesącz odparowuje. Pozostałość roz-
twarza się w eterze i kilkakrotnie wytrząsa z 2 n
kwasem solnym. Następnie kwaśne ekstrakty do-
prowadza się do wartości pH 9 za pomocą 30%
roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrząsa się je
pięciokrotnie z eterem, ekstrakty eterowe przemy-
wa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odpa-
rowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 0,377 g 11-
dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b,f]-1,4-oksaze-
piny w postaci bezbarwnego oleju. Chlorowodo-
rek tej zasady wykazuje po przekrystalizowaniu z
mieszaniny metanolu i eteru temperaturę topnienia
192—198°C (rozkład) i jest identyczny z produktem
otrzymanym w przykładzie III.

Przykład V. 8,3 g 11-(γ-aminopropilo)-dwu-
benzo [b,f]-1,4-tiazepiny, 14 ml 90% kwasu mrów-
kowego i 11 ml 38% formaldehydu ogrzewa się do
wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 go-
dzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się
pod zmniejszonym ciśnieniem, a syropowatą po-
zostałość rozpuszcza w wodzie i roztwór klaruje
węglem aktywowanym. Następnie za pomocą stę-
żonego roztworu amoniaku wytrąca się oleistą
zasadę, którą rozpuszcza się w eterze. Roztwór
eterowy przemywa się wodą, suszy siarczanem so-
dowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod
zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 8,1 g 11-(γ-
dwumetyloamino)-propylo-dwubenzo [b,f]-1,4-tia-
zepiny w postaci żółtego oleju o temperaturze
wrzenia 164—167°C/0.03 tor. Szczawian tej zasady
wykazuje po przekrystalizowaniu z mieszaniny me-
tanolu i eteru temperaturę topnienia 172—175°C
i jest identyczny z produktem otrzymanym w
przykładzie I.

Przykład VI. 5,2 g 11-(γ-dwumetyloamino)-
propylo-10,11-dwuwodorodwubenzo [b,f]-1,4-tia-
zepiny o temperaturze topnienia 85—87°C (z mie-
szaniny eteru etylowego i eteru naftowego) ogrze-
wa się z 13 g octanu rtęciowego w 90 ml lodowa-
tego kwasu octowego i 270 ml wody do temperatu-
ry 110°C w ciągu 1 1/2 godziny. Po ochłodzeniu,
przesączony roztwór alkalizuje się stężonym roz-
tworem amoniaku i wytrąconą zasadę rozтворя w
eterze. Zasadę przerabia się jak w przykładzie V,
destyluje i przeprowadza w szczawian, otrzymując
3,2 g szczawianu 11-(γ-dwumetyloamino)-propy-
lodwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny o temperaturze top-
nienia 173—178°C (z mieszaniny metanolu i eteru
etylowego). Produkt ten jest identyczny z produk-
tem, otrzymanym według przykładu I lub V.

Przykład VII. 6,45 g 11-(γ-dwumetyloamino)-
propylo-10,11-dwuwodorodwubenzo [b,f]-1,4-tiaze-
piny o temperaturze topnienia 85—87°C (z miesza-
niny eteru etylowego i eteru naftowego) ogrzewa
się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 7,25 g
chloranilu w 200 ml ksylenu w ciągu 2 godzin.
Następnie oddziela się zasadę przez ekstrakcję roz-
cieńczonym kwasem solnym, z ekstraktów wydzie-
la ją stężonym roztworem amoniaku i rozpuszcza
w eterze. Zasadę przerabia się według przykładu
V, destyluje i przeprowadza w szczawian, otrzy-
mując 4,5 g szczawianu 11-(γ-dwumetyloamino)-
propylo-dwubenzo [b,f]-tiazepiny o temperaturze
topnienia 173—175°C (z mieszaniny metanolu i ete-

ru), który jest identyczny z produktem otrzyma-
nym według przykładu I, V lub VI.

Postępując analogicznie jak w podanych przy-
kładach, otrzymuje się z odpowiednich substancji
wyjściowych produkty wymienione w niżej poda-
nej tablicy. Podane w tablicy rodniki R, Z i A
mają wyżej wymienione znaczenie, Ac oznacza
aceton, Ae oznacza eter etylowy, Me oznacza me-
tanol i Pe oznacza eter naftowy.

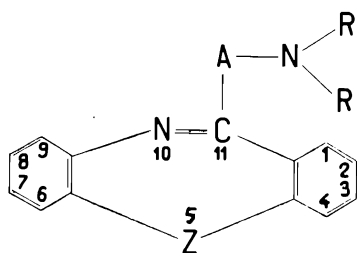
Tablica

Przy- kład	Z	A	N(R)R	Temperatura topnienia z rozkładem
VIII	S	—CH ₂ —	—N(CH ₃) ₂	chlorowodorek: 182—190°C z Me/Ae zasada: 110—122°C z Ac/Pe
IX	O	—(CH ₂) ₂	—N(CH ₃) ₂	maleinian: 110—116°C z Ac/Ae
X	S	—(CH ₂) ₂	—N(CH ₃) ₂	maleinian: 134—137°C z octa- nu etylu/Me/Ae
XI	O	—(CH ₂) ₂	—N(C ₂ H ₅) ₂	chlorowodorek: 120°C z octanu ety- lu/Me/Ae
XII	O	wzór 8	—N(CH ₃) ₂	chlorowodorek: 175—194°C z eta- nolu/Ae

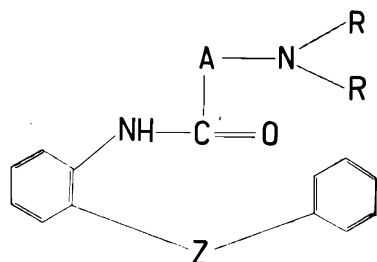
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 11-aminoalkilo-dwubenzo
[b,f]-1,4-oksazepin i -dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepin
o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy
o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o najwyżej
5 atomach węgla, rodniki R oznaczają grupy alki-
lowe o najwyżej 3 atomach węgla, a Z oznacza
atom tlenu lub siarki, **znamienny tym**, że związek
o wzorze 2, w którym R, A i Z mają wyżej podane
znaczenie, kondensuje się z zamknięciem pierście-
nia, albo też zdolny do reakcji ester alkoholu o
wzorze 5, w którym A i Z mają wyżej podane
znaczenie, poddaje się reakcji z drugorzędową ami-
ną o wzorze 4, w którym rodniki R mają wyżej
podane znaczenie, albo też nasycony w pozycji 10,
11 związek o wzorze 6, w którym rodniki R, A i Z
mają wyżej podane znaczenie odwodornia się, po
czym otrzymany produkt reakcji wyosabnia się w
postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwa-
sem nieorganicznym lub organicznym.

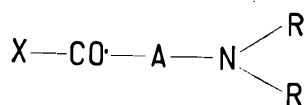
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna
tym**, że pierwszorzędową lub drugorzędową aminę
o wzorze 7, w którym R' oznacza atom wodoru
lub rodnik alkilowy o najwyżej 3 atomach węgla,
a Z ma wyżej podane znaczenie, alkiluje się, po
czym produkt reakcji wyosabnia się w postaci wol-
nej zasady lub w postaci addycyjnej soli z kwa-
sem nieorganicznym albo organicznym.



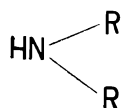
Wzór 1



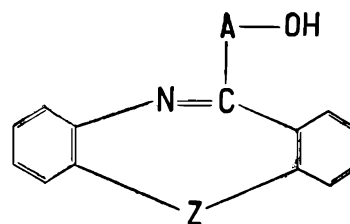
Wzór 2



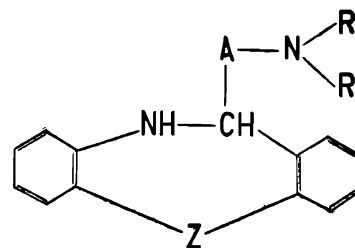
Wzór 3



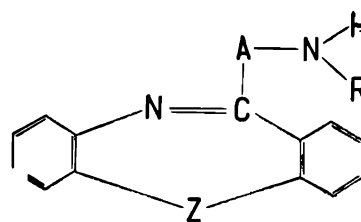
Wzór 4



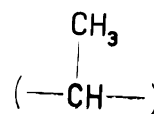
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8