



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.V.1962 (P 98 904)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.VIII.1964

Kl. 12p 4

MKP C 07 d 93/42

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6, 11-dwuwodorodwu-
benzo (b, e)-tiazepiny (1,4)

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,11-dwuwodoro-dwubenzo-(b,e)-tiazepiny(1,4) o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza węglowodorowy nasycony dwuwartościowy rodnik o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającym 2 — 6 atomów węgla, a Z oznacza rodnik aminowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy lub zawierający azot rodnik heterocykliczny, połączony atomem azotu z rodnikiem A, taki jak acetydynowy, pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy lub piperazynowy, przy czym rodnik piperazynowy może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, a wymienione rodniki alkilowe zawierają mniej niż 5 atomów węgla.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych o wzorze 1 polega na działaniu związku o wzorze 5 na związek o wzorze Q—Z, przy czym symbole P i Q w tych wzorach oznaczają jeden — atom wodoru, a drugi — rodnik Y—A, a Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego. Działanie to przeprowadza się według następujących wariantów 1) i 2).

1) Działanie na 6,11-dwuwodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepinę(1,4) o wzorze 2, zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym Y—A—Z, w którym A i Z mają znaczenie podane poprzednio, a Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru taką jak atom

2

chlorowca, reszta estru siarkowego, na przykład alkiloksylsulfonyloksylowa albo reszta estru sulfonowego, zwłaszcza alkanosulfonyloksylowa, benzenosulfonyloksylowa lub p-toluenosulfonyloksylowa.

Reakcję można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez, w obecności środka kondensującego lub bez niego. Korzystnie jest prowadzić operację w rozpuszczalniku grupy węglowodorów aromatycznych (na przykład toluen lub ksylen), grupy eterów (na przykład eter etylowy) lub trzeciorzędowych amin (na przykład dwumetyloformamid), w obecności środka kondensującego, korzystnie z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (takich jak wodoroki, amidki, wodorotlenki, alkoholany, metaloalkile lub metaloaryle), a zwłaszcza metaliczny sól lub potas, amidek sodowy, wodorotlenek sodowy lub potasowy w proszku, wodorek litowy lub sodowy, trzeciorzędowy butanolan sodowy, butylolit, fenylolit lub fenylosól.

Korzystnie jest prowadzić operację w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Zwłaszcza korzystnie jest stosować zdolny do reakcji ester Y—A—Z w postaci wolnej zasady w roztworze na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodawać go do mieszaniny innych reagentów, w której może znajdować się już stosowana 6,11-dwuwodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepina(1,4), przynajmniej w części w postaci soli alkalicznej. Reakcję można także prowa-

dzić z solą estru Y—A—Z, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście użyć większą ilość środka kondensującego w celu zobojętnienia kwasu zastosowanej soli.

2) Można również działać pochodną o wzorze ogólnym 3 na pochodną o wzorze ogólnym H—Z, w których to wzorach symbole A, Y i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Korzystnie jest prowadzić tę reakcję w rozpuszczalniku takim jak węglowodór aromatyczny lub alkohol i stosować jako środek kondensujący nadmiar związku H—Z.

Związki o wzorze 1 można także wytwarzać przez dekarboksylację pochodnej o wzorze ogólnym 4, w którym A i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Dekarboksylacji tej dokonuje się przez ogrzewanie do temperatury powyżej 100°C, a korzystnie do temperatury 150 — 220°C. Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika albo w obecności obojętnego rozcieńczalnika, takiego jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chlorowany, węglowodór aromatyczny albo w rozcieńczalniku typowym dla dekarboksylacji, jak na przykład chinolina lub słabe zasady o dość wysokiej temperaturze wrzenia.

Nowe pochodne heterocykliczne o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe pochodne amoniowe.

Sole addycyjne można otrzymywać działaniem nowych pochodnych na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane. Jako rozpuszczalnik nieorganiczny stosuje się korzystnie wodę. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu, po czym oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację. Czwartorzędowe pochodne amoniowe można otrzymać działaniem nowych pochodnych na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze normalnej lub szybciej przy lekkim podgrzaniu.

Nowe pochodne według wynalazku posiadają interesujące właściwości farmakodynamiczne, są one bardzo dobrymi środkami przeciwdepresyjnymi. Ponadto niektóre z nich okazały się specjalnie skuteczne jako środki rozkurczowe. Dotyczy to głównie związków, w których łańcuch —A—Z oznacza grupę dwuetyloaminoetylową, piperydynoetylową lub 2-dwuetyloaminopropylową.

Przytoczone przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku pokazując jak można stosować go w praktyce.

Przykład I. Do wrzącego roztworu 10,66 g 6,11-dwuodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w 120 cm³ bezwodnego ksylenu dodaje się naraz 2,4 g amidku sodowego. Po 30 minutach ogrzewania pod chłodnicą zwrotną dodaje się po kropli w ciągu 10 minut, roztwór 7,3 g 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu w 30 cm³ bezwodnego ksylenu. Następnie ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 3 godzin.

Po oziębieniu dodaje się ostrożnie 100 cm³ wody po czym oddziela warstwę ksylenową za pomocą dekantacji. Ekstrahuje się, stosując w całości

100 cm³ normalnego kwasu solnego. Wodną fazę kwaśną alkalizuje się przez dodanie 12 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje uwolnioną zasadę stosując w całości 100 cm³ eteru. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Pozostałość oleistą suszy się pod próżnią około 0,5 mm Hg.

Olej ten ważący 15 g rozpuszcza się w 300 cm³ cykloheksanu i roztwór przesącza przez kolumnę z 200 g tlenku glinowego do chromatografii. Następnie eluuje się za pomocą 250 cm³ cykloheksanu, po czym 800 cm³ mieszaniny cykloheksanu i benzenu (1 : 1). Przesącze odparowuje się pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 2,2 g 11-(3-dwumetyloaminopropyl)-6,11-dwuodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4). Pikrynian wytworzony w etanolu, a następnie przekrystalizowany z metanolu stanowi krystaliczny pomarańczowy proszek o temperaturze topnienia 126 — 127°C.

Szczawian wytworzony w acetonie i przekrystalizowany w etanolu stanowi biały krystaliczny proszek o temperaturze topnienia 110 — 111°C.

6,11-dwuodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepinę(1,4) stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się przez cyklizację siarczku (2-aminofenyl) (2-bromobenzyloвого) według francuskiego opisu patentowego nr 1 176 115.

Przykład II. Do roztworu 10,66 g 6,11-dwuodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w 50 cm³ dwumetyloformamidu dodaje się po kropli mieszając, w atmosferze azotu, zawiesinę 1,44 g wodoru sodowego w 8,3 g oleju mineralnego, alifatycznego o temperaturze wrzenia powyżej 138°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg „Bayol 85” i 20 cm³ toluenu. Po zakończonym dodawaniu miesza się nadal w ciągu 24 godzin, po czym dodaje szybko roztwór 9,97 g 1-dwumetyloamino-3-metylosulfonylo-ksypropanu w 80 cm³ toluenu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 24 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną wlewa do 500 cm³ wody i oddziela warstwę toluenową przez dekantację. Warstwę wodną ekstrahuje się stosując w całości 300 cm³ eteru. Roztwory toluenowy i eterowy łączy się i ekstrahuje stosując do tego w całości 80 cm³ normalnego kwasu solnego. Kwaśną fazę wodną alkalizuje się przez dodanie 9 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje uwolnioną zasadę za pomocą 150 cm³ eteru w całości. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha na łaźni wodnej. Pozostałość oleistą o wadze 12,9 g rozpuszcza się w 250 cm³ cykloheksanu, a otrzymany roztwór przesącza przez kolumnę z 250 g tlenku glinowego. Następnie eluuje się za pomocą 1250 cm³ mieszaniny cykloheksanu i benzenu (1 : 1). Przesącze odparowuje się pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 8,07 g 11-(3-dwumetyloaminopropyl)-6,11-dwuodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4), której pikrynian stanowi pomarańczowy krystaliczny proszek, o temperaturze topnienia 126 — 127°C.

Przykład III. Do roztworu 5,33 g 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w 25 cm³ dwumetyloformamidu dodaje się po kropli mieszając, w atmosferze azotu, zawieszinę 0,72 g wodoru sodowego w 4,1 g oleju „Bayol 85” i 14 cm³ toluenu. Po zakończonym dodawaniu kontynuuje się mieszanie w ciągu 24 godzin. Następnie dodaje się szybko roztwór 3,35 g 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu w 40 cm³ toluenu i miesza nadal w ciągu 24 godzin.

Zasadę wyosobnioną jak w przykładzie II oczyszcza się przez destylację w próżni 0,2 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się 4 g 11-(3-dwumetyloaminopropilo)-6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4), wrzącej w temperaturze 170–175°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Wytworzony fumaran przekrystalizowany z etanolu stanowi biały krystaliczny proszek o temperaturze topnienia 150°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie II, lecz wychodząc z 10,66 g 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) i 7,46 g 1-dwuetyloamino-2-chloroetanu otrzymuje się po destylacji w próżni 14 g 11-(2-dwuetyloaminoetylo)-6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w postaci oleju wrzącego w temperaturze 170°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Wytworzony w etanolu fumaran stanowi biały krystaliczny proszek o temperaturze topnienia 162–163°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 10,66 g 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) i 9,72 g 1-(4-metylopiperazyno)-3-chloropropanu otrzymuje się 9 g surowej zasady, którą rozpuszcza się w 200 cm³ cykloheksanu. W ten sposób otrzymany roztwór przesącza się przez kolumnę z 200 g tlenku glinowego do chromatografii. Następnie eluuje się za pomocą 700 cm³ benzenu, po czym 100 cm³ mieszaniny benzenu i acetonu etylowego (1:1), a na koniec 500 cm³ czystego octanu etylowego. Połączone przesącze odparowuje się pod ciśnieniem około 20 mm Hg. Następnie pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie w heksanie. W ten sposób otrzymuje się 4 g 11-[3-(4-metylopiperazyno)-propilo]-6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 91°C.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 21,30 g 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) i 16,24 g 1-piperydino-2-chloroetanu, otrzymuje się 17,5 g surowej zasady, którą rozpuszcza się w 350 cm³ cykloheksanu. Otrzymany w ten sposób roztwór przesącza się przez kolumnę z 400 g tlenku glinowego. Następnie eluuje się kolejno 250 cm³ mieszaniny cykloheksanu i benzenu (9:1), 250 cm³ mieszaniny cykloheksanu i benzenu (4:1), 1000 cm³ mieszaniny cykloheksanu i benzenu (1:1), a w końcu 750 cm³

czystego benzenu. Połączone przesącze odparowuje się pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się w ten sposób 13,8 g 11-(2-piperydinoetylo)-6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w postaci żółtego oleju.

Wytworzony fumaran przekrystalizowany w etanolu ma postać białego proszku o temperaturze topnienia 220°C.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 21,3 g 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) i 16,4 g 1-dwuetyloamino-2-chloropropanu otrzymuje się po destylacji pod próżnią 25,5 g 11-(2-dwuetyloaminopropilo)-6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w postaci pomarańczowego oleju, wrzącego w temperaturze 170–190°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

Szczawian wytworzony w acetonie i przekrystalizowany z etanolu stanowi biały proszek o temperaturze topnienia 171–172°C.

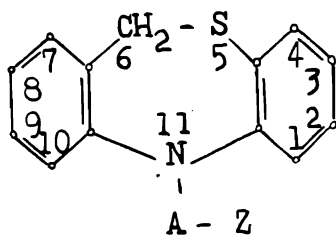
Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 10,66 g 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) i 7,35 g 1-pirolidyno-2-chloroetanu otrzymuje się 4,0 g surowej zasady, którą rozpuszcza się w 80 cm³ benzenu. W ten sposób otrzymany roztwór przesącza się przez kolumnę z 80 g tlenku glinowego. Eluuje się 200 cm³ benzenu i przesącze odparowuje pod ciśnieniem około 20 mm Hg. Otrzymuje się 2,5 g 11-(2-pirolidinoetylo)-6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) w postaci pomarańczowego oleju.

Wytworzony fumaran przekrystalizowany w etanolu stanowi biały krystaliczny proszek, o temperaturze topnienia 240°C.

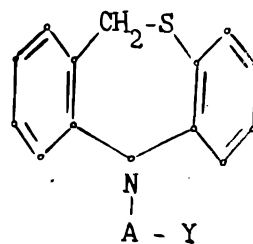
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,11-dwu-wodoro-dwubenzo(b,e)-tiazepiny(1,4) o wzorze 1, w którym A oznacza dwuwartościowy nasycony rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2–6 atomów węgla, a Z oznacza rodnik aminowy, jednoalkilaminowy, dwualkilaminowy lub zawierający azot rodnik heterocykliczny związany atomem azotu z rodnikiem A, przy czym wymienione rodniki alkilowe zawierają każdy mniej niż 5 atomów węgla, znamienny tym, że działa się związkiem o wzorze 5 na związek o wzorze Q–Z, przy czym symbole P i Q w tych wzorach oznaczają, jeden — atom wodoru, a drugi — rodnik Y–A–, przy czym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego.

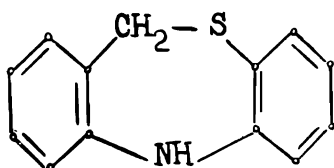
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ogrzewa się związek o wzorze 4, w którym A i Z mają znaczenie podane wyżej, aż do ukończenia wywiązywania się bezwodnika węglowego.



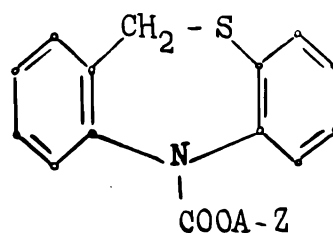
WZOR 1



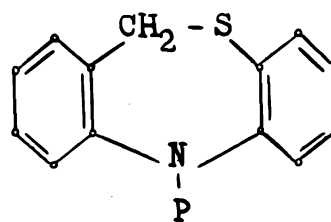
WZOR 3



WZOR 2



WZOR 4



WZOR 5

BIBLIOTEKA
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej