



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.XII.1965 (P 111 870)

Pierwszeństwo: 03.XII.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d 67/00

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny i oksepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiepiny i oksepiny.

Związki o wzorze ogólnym 1 (numeracja według Chemical Abstracts), w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowiec o liczbie atomowej do 35, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, Z oznacza tlen lub siarkę, A oznacza resztę alkilenową o nierozgałęzionym lub rozgałęzionym łańcuchu o 2—5 atomach węgla, a R oznacza niższą resztę alkilową oraz ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, były dotychczas nieznanne.

Stwierdzono, że związki te i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, działając na układ centralny i obwodowy. Wykazują one działanie antagonistyczne na przykład wobec działania rezerpiny i tetrabenacyny, potęgują działanie noradrenaliny i środków powodujących narkozę i hamują czynności ruchowe.

Nowe związki i ich farmaceutycznie dopuszczalne, dobrze znoszone sole, można stosować na przykład w leczeniu schorzeń psychicznych, zwłaszcza depresji, doustnie, a wodne roztwory tych soli również pozajelitowo. Można je również łączyć z innymi lekami.

W związkach o wzorze ogólnym 1 X i Y mogą występować w położeniach 1-, 2-, 3- lub 4- ewentualnie 6-, 7-, 8- lub 9-, przy czym najkorzystniejsze działanie wykazują związki, w których X i Y znajdują się w położeniu 2 i 8. X i Y jako niższe

2

reszty alkilowe oznaczają na przykład grupę metyloową, etyloową, propyloową, izopropyloową, butyloową lub tert. butyloową, a jako niższą resztę alkoksylową- grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, butoksylową lub sec. butoksylową. A oznacza na przykład resztę etylenową, 1-metyloetylenową, 2-metyloetylenową, trójmetylenową, 1-metylotrójmetylenową, 2-metylotrójmetylenową lub 2-etylotrójmetylenową, a R oznacza na przykład resztę metyloową, etyloową, propyloową lub butyloową.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez hydrolizę lub termolizę związków o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y, Z, A i R mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a R oznacza resztę acyloową organicznego kwasu, zwłaszcza resztę kwasu cyjanowego lub karboksylowego, resztę monofunkcyjnej pochodnej kwasu węglowego lub kwasu tiowęglowego i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem. Jako resztę acyloową kwasu karboksylowego może R' oznaczać na przykład niższą resztę alkanoilową lub resztę benzoilową, jako resztę monofunkcyjnej pochodnej kwasu węglowego lub kwasu tiowęglowego — resztę chlorokarbonylową, niższą resztę alkoksycarbonylową lub alkilotiokarbonylową, resztę fenoksykarbonylową lub fenylotiokarbonylową. Reszty te można odszczepiać za pomocą kwasowej lub alkalicznej hydrolizy. Kwasowa hydroliza zachod-

dzi, na przykład przede wszystkim przez traktowanie nieorganicznym kwasem, na przykład kwasem solnym lub kwasem siarkowym. Alkaliczną hydrolizę prowadzi się za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych, na przykład wodorotlenku potasowego, w podwyższonej temperaturze w rozpuszczalniku. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład niższe alkanole, takie jak metanol, etanol, glikol etylenowy, glikol dwuetylenowy lub eter monoetylowy glikolu dwuetylenowego.

Produktami wyjściowymi o wzorze ogólnym 2 są na przykład związki otrzymywane z dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu lub jego pochodnych, które przedstawione są w pierścieniu benzenowym stosownie do definicji lub z odpowiednich pochodnych oksepin. Dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on i odpowiednie pochodne oksepinu są znane; inne związki tego typu wytwarza się analogicznie. Przeprowadza się je w pochodne sodowe i te ostatnie wprowadza się w reakcję ze zdolnymi do reakcji estrami związków o wzorze ogólnym 2a, w którym A, R i R' mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 i 2.

Inna możliwość otrzymywania substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 2 polega na wprowadzeniu w reakcję związków o wzorze ogólnym 2b, w którym X, Y, Z, A i R mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a R' oznacza niższą resztę alkilową, przy czym związki te wytwarza się analogicznie do poprzednio wymienionych sposobów (z R' zamiast R') z bromocyjanem, z halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu karboksylowego, zwłaszcza z bezwodnikiem octowym, bromkiem acetylu lub chlorkiem benzoilu, z chlorkiem estru kwasu węglowego lub kwasu tiowęglowego, zwłaszcza estru etylowego kwasu chloromrówkowego lub estru etylowego kwasu chlorotiomrówkowego i dalej z fosgenem.

Przykładami związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 są: N-[3-(10, 11-dwuhydro-10-keto-dwubenzo [b, f] tiepin-11-ylo)-propylo] - N-metylocyjanamid, - N-etylocyjanamid, - N-propylocyjanamid, - N-etylocyjanamid, - N'-metyloformamid, - N-metyloacetamid, - N-etyloacetamid, - N-propylobenzamid, - N-butylobenzamid, jak i odpowiednie pochodne oksepinu. Następnie pochodne estru etylowego kwasu N-metylokarbaminowego, estru etylowego kwasu N-etylokarbaminowego, estru fenylowego kwasu N-propylokarbaminowego, estru fenylowego kwasu N-butylokarbaminowego, estru etylowego kwasu N-metylokarbaminowego i chlorku kwasu N-metylokarbaminowego oraz odpowiednie związki, które w pierścieniu benzenowym są podstawione zgodnie z wyżej podaną definicją dla X i Y. Jako nietoksyczne sole można wymienić na przykład sole z kwasem chlorowodorowym, z kwasem bromowodorowym, z kwasem siarkowym, z kwasem fosforowym, kwasem metanosulfonowym, kwasem etanosulfonowym, kwasem β -hydroksyetasanosulfonowym, kwasem octowym, kwasem mlekowym, kwasem szczawowym, kwasem bursztynowym, kwasem fumarowym, kwasem maleinowym, kwasem jabłkowym, kwasem winowym, kwasem cytrynowym, kwasem benzoesowym, kwasem salicylowym, kwasem fenylloctowym, kwasem migdałowym i kwasem em-

bonowym, które wchodzą w grę jako substancje czynne, zamiast wolnych zasad.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotąd nieopisanych produktów pośrednich, nie stanowią jednakże w żadnym razie jedynej formy przeprowadzania procesu według wynalazku.

Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład 1a). 21,0 g dwubenzo [b, f] oksepin -10(11H)-onu rozpuszcza się w 1,70 litra absolutnego benzenu, roztwór zadaje się zawiesiną 23 g amidku litu w 69 ml absolutnego toluenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 50°, dodaje się 152 g świeżo przdestylowanego chlorku 3-dwumetyloaminopropyłu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 20 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 20°, zadaje wodą, oddziela fazę organiczną i ekstrahuje ją 2n kwasem solnym. Ekstrakt otrzymany za pomocą kwasu solnego ogrzewa się 30 minut do temperatury 80—90°, ażeby odszpeciścić powstający jako produkt pośredni zasadowy eter enolowy. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 20° krystalizuje obojętny produkt odszpeciżenia dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on. Kryształy odsadza się, przemycia 2n kwasem solnym i połączone kwaśne przesącze alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym. Alkaliczną fazę ekstrahuje się eterem etylowym, eterowy roztwór przemycia się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Po destylacji pozostałości w wysokiej próżni otrzymuje się 11-(3-dwumetyloaminopropylo)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 166—169° przy 0,01 mm Hg. Otrzymaną zasadę przeprowadza się za pomocą etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego w chlorowodorek. Temperatura topnienia 191—195° z izopropanolu.

b). W temperaturze 20—30° wkrapla się w ciągu pół godziny do roztworu 17,5 g bromocyjanu w 150 ml absolutnego benzenu podczas energicznego mieszania 44 g 11-(3-dwumetyloaminopropylo)-dwubenzo [b, f]-oksepin-10(11H)-onu w 350 ml absolutnego benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, oziębia do temperatury 20° i ekstrahuje kilkakrotnie 2n kwasem solnym. Roztwór benzenowy przemycia się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymany N-[3-(10, 11-dwuhydro - 10-keto-dwubenzo [b, f]-oksepin - 11-ylo] - N-metylocyjanamid wrze w temperaturze 220—225°/0,08 mm Hg.

c). 25 g otrzymanego sposobem opisanym pod b) związku cyjanowego ogrzewa się do wrzenia podczas energicznego mieszania z 250 ml 1n kwasu solnego w ciągu 4 godzin, pod chłodnicą zwrotną, przy czym powstaje klarowny roztwór. Roztwór ten oziębia się do temperatury 20° i alkaliczuje stężonym amoniakiem. Wydzieloną substancję organiczną ekstrahuje się eterem etylowym, roztwór etylowy przemycia się wodą i suszy nad węglanem potasowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostaje jako pozostałość 11-(3-metyloaminopro-

pylo) - dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on, który przez zobojętnienie 5n absolutnym etanolem kwasem solnym przeprowadza się w chlorowoderek, o temperaturze topnienia 141—143° z izopropanolu/absolutnego eteru etylowego.

Przykład II. 45,2 g dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu rozpuszcza się w absolutnym benzynie i zadaje zawiesziną 8 g amidku sodowego w 24 ml absolutnego toluenu. Mieszaninę ogrzewa się 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, następnie oziębia się do temperatury 50° i zadaje 27 g świeżo przedestylowanego chlorku 3-dwumetyloaminopropylu i następnie 20 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 20°, zadaje wodą, oddziela organiczną warstwę i ekstrahuje 2n kwasem solnym. Wodny ekstrakt alkalizuje się stężonym ługiem sodowym, ekstrahuje eterem etylowym, ekstrakt eterowy przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i w próżni odparowuje. W celu odszczepienia powstającego jako produkt uboczny, zasadowego eteru enolowego, ogrzewa się pozostałość z 250 ml 2n kwasu solnego w ciągu 30 minut do temperatury 80—90° i oziębia roztwór reakcyjny lodem, przy czym obojętny produkt odszczepienia dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on wykrystalizowuje. Kryształy odsąca się, przemywa 2n kwasem solnym i połączone przesącze alkalizuje się stężonym ługiem sodowym. Alkaliczną fazę ekstrahuje się eterem etylowym, eterowy wyciąg przemywa się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Destylacja w wysokiej próżni prowadzi do uzyskania 11-(3-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu, o temperaturze wrzenia 165—168°/0,005 mm Hg. Zasadę tę przeprowadza się w chlorowoderek za pomocą etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego, o temperaturze topnienia 122—124°.

b). Do roztworu 11 g bromocyjanu w 100 ml absolutnego benzenu wprowadza się kroplami w ciągu 30 minut 29 g 11-(3-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu w 250 ml absolutnego benzenu. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu oddziela się fazę organiczną i wytrząsa najpierw z wodą, a następnie 6-krotnie z 2n kwasem solnym. Fazę benzenową suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego, przy czym otrzymuje się N-[3-(10, 11-dwuhydro-10-keto-dwubenzo [b, f] tiepin - 11-ylo)-propyl] - N-metylocyjanamid, o temperaturze topnienia 104—106°.

c). 20 g otrzymanego sposobem opisanym pod b) związku cyjanowego rozpuszcza się w 200 ml 0,5n kwasu solnego, ogrzewa się około 10 godzin do temperatury 55—60°. Przezroczysty wodny roztwór alkalizuje się stężonym amoniakiem przy czym wytrąca się 11(3-metyloaminopropyl) - dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on jako olej, który rozpuszcza się w eterze etylowym, przerabia analogicznie jak w przykładzie Ic i przeprowadza w chlorowoderek, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 201—203°.

Przykład III. Następujące związki wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I. Według przykładu I pod a) z 2-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu, o temperaturze topnienia 76—78,5° z eteru etylowego/eteru naftowego, 2-metoksy - 11(3-dwumetyloaminopropyl) - dwubenzo [b, f] oksepin - 10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 168—172°/0,005 mm Hg, według przykładu I pod b) z bromocyjanem otrzymuje się N-[3-(2-metoksy - 10, 11-dwuhydro-10-keto-dwubenzo [b, f] oksepin - 11-ylo)-propyl] - N-metylocyjanamid, który według przykładu I pod c) za pomocą kwasu solnego przeprowadza się w 2-metoksy - 11-(3-metyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on. Chlorowoderek tego ostatniego topnieje w temperaturze 186—187° z absolutnego etanolu.

Przykład IV. Następujące związki wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II.

a). Według przykładu II pod a) z 2-chloro-8-metylo-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu 2-chloro-8-metylo - 11-(3-dwumetyloaminopropyl) - dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on o temperaturze topnienia 168—172°. Z wolnej zasady otrzymuje się jak w przykładzie II pod b) z bromocyjanem N-[3-(2-chloro-8-metylo-10-keto-10, 11 - dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepin-11-ylo)-propyl] - N-metylocyjanamid, o temperaturze topnienia 84—86° z cykloheksanu, który jak w przykładzie II pod c) za pomocą kwasu solnego przeprowadza się w 2-chloro - 8 - metylo - 11 - (3-metyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] tiepin - 10(11H)-on, którego chlorowoderek topnieje w temperaturze 252—255° z etanolu i

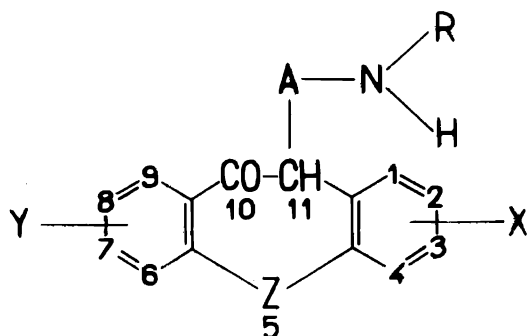
b). Według przykładu II pod a) otrzymuje się z 2-metoksy-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu 2-metoksy - 11-(3-dwumetyloaminopropyl) - dwubenzo [b, f] tiepin - 10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 185—189°/0,005 mm Hg, chlorowoderek topnieje w temperaturze 186—188° z absolutnego etanolu, wolną zasadę przeprowadza się za pomocą bromocyjanu tak jak w przykładzie II pod b) w N - [3-(2-metoksy - 10, 11-dwuhydro-10-keto-dwubenzo [b, f] tiepin - 11-ylo)-propyl] - N-metylocyjanamid z którego tak jak w przykładzie II pod a) otrzymuje się za pomocą kwasu solnego 2-metoksy - 11 - (3 - metyloaminopropyl) - dwubenzo [b, f] tiepin - 10(11H)-on, którego chlorowoderek topnieje w temperaturze 209—210°, z absolutnego etanolu.

Zastrzeżenie patentowe

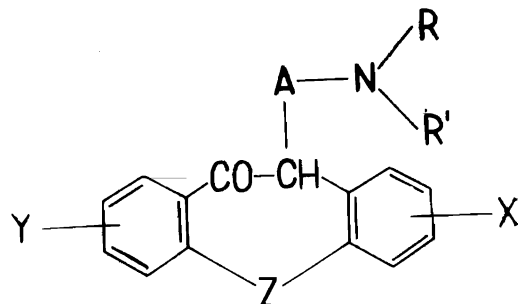
Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny i oksepiny, o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowiec o liczbie atomowej do 35, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, Z oznacza tlen lub siarkę, A oznacza resztę alkilenową o nierozgałęzionym lub rozgałęzionym łańcuchu, o 2—5 atomach węgla i R oznacza niższą resztę alkilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y, Z, A i R mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, R' oznacza resztę acylową organicznego

kwasu, zwłaszcza resztę kwasu cyjanowego lub karboksylowego lub resztę monofunkcyjnej pochodnej kwasu węglowego lub kwasu tiowęglowe-

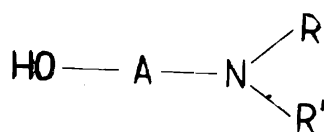
go poddaje się hydrolizie lub termolizie i produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



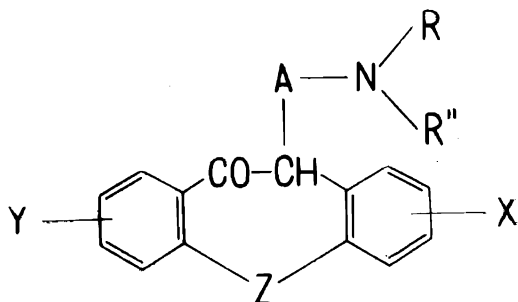
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 2a



Wzór 2b