

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58768

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 5

Zgłoszono: 9.XI.1966 (P 117 284)

Pierwszeństwo: 24.XI.1965 Szwajcaria

MKP C 07 d

Opublikowano: 31.1.1970

UKD

41/08

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych azepiny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza rodnik etylenowy, propylenowy, winyle-
nowy lub metylowinylenowy, Y₁ oznacza atom wo-
doru, chlorowca, niższy rodnik alkanoilowy, alkilo-
wy, alkoksylowy lub grupę trójfluorometylową, Y₂
oznacza atom wodoru albo zgodny z Y₁ atom chlo-
rowca, Z oznacza atom tlenu lub siarki, A₁ oznacza
rodnik etylenowy, propylenowy albo trójmetyleno-
wy, A₂ oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu pro-
stym lub rozgałęzionym, o 2—4 członach łańcucha
i o 2—5 atomach węgla, A₃ oznacza rodnik winyle-
nowy albo pojedyncze wiązanie, R₁, R₂ i R₃ ozna-
czają niezależnie od siebie atom wodoru albo niż-
szą grupę alkoksylową oraz R₁ oznacza także grupę
metylenodwuoksy w przypadku kiedy R₂ i R₃ ozna-
czają atomy wodoru, oraz soli addycyjnych tych
związków z kwasami nieorganicznymi i organicz-
nymi.

Związki o wzorze 1 wykazują intensywne i dłu-
gotrwale działanie rozszerzające naczynia wieńco-
we, nie wywierając wpływu, albo tylko bardzo nie-
znaczny, na naczynia obwodowe i na ośrodkowy
układ nerwowy. Wpływają one również na zwięks-
zenie wydolności serca. Związki o wzorze 1 posia-
dają bardzo korzystny wskaźnik terapeutyczny tak,
że nadają się do stosowania jako środki do rozsze-
rzenia naczyń wieńcowych, na przykład do leczenia
ostrych i chronicznych niewydolności naczyń wień-
cowych (Angina pectoris), do zapobiegania zawa-

2

łów serca oraz do leczenia stanów pozawałowych.

W związkach o ogólnym wzorze 1 Y₁ oznacza ko-
rzystnie atom wodoru, chloru, bromu, grupę mety-
lową, etylową, acetylową, metoksylową, etoksyla-
wą, n-propoksyłową albo izopropoksyłową, albo też
rodnik trójfluorometylowy, natomiast Y₂ oznacza
atom wodoru albo jednocześnie z Y₁ atom chloru
lub bromu. A₂ oznacza korzystnie rodnik etyleno-
wy, propylenowy, trójmetylenowy, 1-metylotrójme-
tylenowy, 2-metylotrójmetylenowy, 2,2-dwumetylo-
trójmetylenowy albo czterometylenowy.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1
wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym
wzorze 2, w którym X, Y₁, Y₂, Z, A₁ i A₂ mają zna-
czenie wyżej podane, ze zdolną do reakcji pochodną
kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3, w któ-
rym A₃, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane,
albo przez reakcję zdolnego do reakcji estru związ-
ku o ogólnym wzorze 2 z solą kwasu karboksylowe-
go o ogólnym wzorze 3. Jako zdolne do reakcji po-
chodne kwasu o ogólnym wzorze 3 stosuje się
zwłaszcza halogenki i bezwodniki, jak również bez-
wodniki mieszane, na przykład z półestrami kwa-
sów karboksylowych i niższych alkanoli. Reakcję
prowadzi się na przykład w obecności środka wią-
żącego kwas, jak pirydyna albo trójetyloamina,
przy czym nadmiar tego środka albo obojętny orga-
niczny rozpuszczalnik, jak na przykład benzen, to-
luen, chloroform albo dwuchloroetan stosuje się ja-
ko środowisko reakcji. Reakcję prowadzi się ko-

rzystnie w temperaturze od 0° do temperatury wrzenia środowiska reakcji. Jako środek wiążący kwas stosuje się metal alkaliczny jak sód, potas, lit, albo związek metalu alkalicznego jak amidek sodowy, amidek litowy, wodorek sodowy albo wodorek litowy.

Reakcję soli kwasu o wzorze 3, na przykład soli sodowej, potasowej, soli ołowiu albo soli srebra, ze zdolnym do reakcji estrem związką o ogólnym wzorze 2, prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, takiego jak izopropanol, aceton, dioksan, benzen, toluen albo chloroform w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej. Jako zdolne do reakcji estry stosuje się korzystnie chlorki, bromki, metanosulfoniany albo sulfoniany aromatyczne, jak p-toluenosulfonian, które otrzymuje się na przykład ze związków o ogólnym wzorze 3 przez reakcję z halogenkami fosforu albo też z chlorkami kwasu sulfonowego.

Według odmiany sposobu według wynalazku, związki o wzorze 1 wytwarza się poddając reakcji związek o ogólnym wzorze 4, w którym X, Y₁, Y₂, Z i A₁ mają znaczenie wyżej podane, ze zdolnym do reakcji estrem związką o ogólnym wzorze 5, w którym A₂, A₃, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, w obecności środka wiążącego kwas. Reakcję prowadzi się w umiarkowanie podwyższonej temperaturze, w środowisku organicznych rozpuszczalników, takich jak dwumetyloformamid, przy czym jako środek wiążący kwas stosuje się na przykład węglan sodowy albo węglan potasowy. Jako zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 5 stosuje się np. halogenki, zwłaszcza chlorki i bromki, metanosulfoniany i sulfoniany aromatyczne, np. p-toluenosulfonian.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez reakcję halogenku o ogólnym wzorze 6, w którym X, Y₁, Y₂ i Z mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru lub bromu, ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym A₁, A₂, A₃, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 8, w którym X, Y₁ i Y₂ mają wyżej podane znaczenie, z halogenkiem o ogólnym wzorze 9, w którym Z, A₁, A₂, A₃, R₁, R₂, R₃ i Hal mają wyżej podane znaczenie.

Reakcje powyższe prowadzi się korzystnie ogrzewając składniki reakcji w środowisku obojętnych, organicznych rozpuszczalników, takich jak benzen, toluen lub ksylen, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, do chwili osłabienia lub ustania wydzielania się chlorowodoru.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2 i 4 otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 6 z 1-(hydroksyalkilo)-piperazyną, 1-(hydroksyalkilo)-2-metylopiperazyną, 1-(hydroksyalkilo)-3-metylopiperazyną albo 1-(hydroksyalkilo)-sześciowodoru-1H-1,4-dwuazepiną lub piperazyną, 2-metylopiperazyną lub sześciowodoru-1H-1,4-dwuazepiną.

Zdolne do reakcji funkcyjne pochodne kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 3 są znane albo wytwarza się je ze znanych kwasów znanym sposo-

bem. Zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 5 są również znane lub wytwarza się je analogicznie do znanych. To samo dotyczy związków o ogólnym wzorze 6 i 8. Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 7 otrzymuje się np. przez reakcję zdolnych do reakcji estrów związków o ogólnym wzorze 5 z piperazyną, 2-metylopiperazyną albo sześciowodoru-1H-1,4-dwuazepiną. Halogenki o ogólnym wzorze 9 wytwarza się przez działanie fosgeny, tiofosgeny albo dwubromku kwasu węglowego na związki o ogólnym wzorze 7 albo na analogiczne związki podstawione w położeniu 4 pierścienia piperazyny albo pierścienia 1,4-dwuazepiny przez grupę metylową albo grupę benzylową, z wydzieleniem halogenku metylu lub halogenku benzylu.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się następnie ewentualnie w nietoksyczne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β-hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwasz szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenylloctowy, kwas migdałowy i kwas embonowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 i dotychczas nieznanych związków pośrednich, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do 35 g 4-(5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu w 100 ml suchej pirydyny wkrapla się w temperaturze 10°C 20 g chlorku benzoilu w 50 ml chloroformu. Roztwór reakcyjny miesza się następnie jeszcze w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje całkowicie, a pozostałość rozpuszcza się w chloroformie. Roztwór chloroformowy przemywa się 2n ługiem sodowym do zaniku odczynu kwaśnego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i przesącza przez pięciokrotną ilość tlenku glinowego, przy czym po odparowaniu benzeny otrzymuje się produkt reakcji w postaci jasnożółtego oleju. Produkt ten daje z etanolem roztworem kwasu solnego chlorowodorek estru kwasu benzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu, półwodzian o temperaturze topnienia 128–130°C. W analogiczny sposób otrzymuje się następujące estry:

z chlorkiem kwasu anyżowego ester kwasu anyżowego i 4-(5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu, maleinian o temperaturze topnienia 145–147°C;

z chlorkiem o-metoksybenzoilu ester kwasu o-metoksybenzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu, chlorowodorek o temperaturze topnienia 197–199°C;

z chlorkiem kwasu piperonylowego ester kwasu piperonylowego i 4-(5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu, chlorowodorek o temperaturze topnienia 150°C;

z chlorkiem kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego ester kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i

4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu, maleinian o temperaturze topnienia 106—108°C, chlorowodorek o temperaturze topnienia 119—121°C.

Substancję wyjściową do powyższej reakcji otrzymuje się następująco:

51,0 g chlorku 5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylu i 52,0 g 1-piperazynoetanolu ogrzewa się do wrzenia w 400 ml absolutnego benzenu w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się wody i dobrze miesza. Otrzymaną gęstą krystaliczną odsysa się, przemywa dużą ilością wody i suszy pod próżnią. Po przekrystalizowaniu z benzenu 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól topnieje w temperaturze 169—170°C. Chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 237—238°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się 4-(10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól, temperatura topnienia 160—162°C (z metanolu). Chlorowodorek topnieje w temperaturze 223—225°C. Chlorowodorek estru kwasu benzoowego topnieje w temperaturze 188—190°C.

Przykład II. Do 18 g 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu (porównaj przykład I) w 50 ml chloroformu dodaje się 13 g chlorku weratrylu rozpuszczonego w 50 ml chloroformu. Gwałtownie przebiegająca reakcja powoduje wrzenie chloroformu. Roztwór reakcyjny gotuje się następnie jeszcze w ciągu krótkiego czasu pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wytrącony chlorowodorek substancji wyjściowej odsysa się i roztwór chloroformowy odparowuje całkowicie. Otrzymany jako pozostałość ester kwasu weratrowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu rozpuszcza się w acetonie i dodaje kwasu maleinowego. Otrzymany maleinian topnieje w temperaturze 143—145°C.

Przykład III. 17,5 g 4-(10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu (porównaj przykład I) rozpuszcza się w 75 ml absolutnej pirydyny i mieszając dodaje porcjami w temperaturze 10°C 15 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu rozpuszczonego w 30 ml chloroformu. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej, mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej, potem odparowuje, pozostałość rozpuszcza w chloroformie i przemywa 2n ługiem sodowym ochłodzonym lodem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i przesącza przez ośmiokrotną ilość tlenu glinowego. Po odparowaniu przesącza otrzymuje się ester kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i 4-(10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu w postaci oleju. Ester ten daje z chlorowodorem w suchym acetonie chlorowodorek o temperaturze topnienia 203—205°C.

W podobny sposób otrzymuje się estry kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i następujących podstawionych piperazynoetanoli:

4-(3-chloro-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól, chlorowodorek o temperaturze topnienia 197—199°C, maleinian o temperaturze topnienia 117—119°C;

4-(3-chloro-5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)

-1-piperazynoetanól, chlorowodorek o temperaturze topnienia 148—151°C, fumaran o temperaturze topnienia 154—156°C;

4-(3,7-dwuchloro-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól, chlorowodorek o temperaturze topnienia 255—258°C, maleinian o temperaturze topnienia 182—183°C;

4-(3,7-dwuchloro-5H-dwubenzo[b, f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól, chlorowodorek o temperaturze topnienia 261—263°C, maleinian o temperaturze topnienia 198—200°C;

4-(3-acetylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól, półwodorozwiąz o temperaturze topnienia 139—141°C, chlorowodorek o temperaturze topnienia 205—207°C;

4-(2-metoksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól (olej), maleinian o temperaturze topnienia 105—108°C;

4-(3-metoksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól, chlorowodorek o temperaturze topnienia 175—179°C; fumaran o temperaturze topnienia 141—142°C;

4-(10-metylo-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanól o temperaturze topnienia 139—141°C, wodorozwiąz maleinianu o temperaturze topnienia 142—145°C.

Przykład IV. Do roztworu 18 g 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu w 100 ml suchej pirydyny dodaje się w temperaturze 5—10°C 18 g chlorku kwasu 3,4,5-trójetoksy-cynamonowego rozpuszczonego w 30 ml absolutnego chloroformu. Temperatura podnosi się do około 45°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej i w końcu odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i przemywa ochłodzonym lodem 2n ługiem sodowym. Roztwór chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza w benzenie i chloromatografuje na 400—500 g tlenu glinowego o aktywności I. Otrzymany żółty olej zestala się w krótkim czasie i przez rozpuszczenie w benzenie oraz dodatek eteru naftowego otrzymuje się ester kwasu 3,4,5-trójetoksy-cynamonowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu jako bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 153—155°C, chlorowodorek o temperaturze topnienia 200—203°C.

Przykład V. Do 17,0 g 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-sześciowodoro -1,4-dwuaazepino-1-etanolu w 100 ml suchej pirydyny wkrapla się w temperaturze 10°C 23,0 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 60 ml chloroformu. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, potem odparowuje całkowicie i pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu. Roztwór chlorku metylenu przemywa się lodowatym 2n ługiem sodowym do zaniku odczynu kwaśnego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i przesącza przez sześciokrotną ilość tlenu glinowego, przy czym otrzymuje się po odparowaniu benzenu produkt reakcji jako żółty olej. Olej ten daje z kwasem maleinowym w suchym acetonie maleinian estru kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo-

lo)-sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepino-1-etanolu o temperaturze topnienia 128—130°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco: 13 g chlorku 5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylu, 8 g sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepino-1-etanolu (wytworzonego z sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepiny i tlenku etylenu z metanolem) i 10 g węglanu potasowego w 100 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 50°C w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu nieorganiczną pozostałość odsacza się, a dwumetyloformamid oddestylowuje pod próżnią, przy czym produkt reakcji otrzymuje się w postaci gęstego oleju, który stosuje się bezpośrednio dalej.

Przykład VI. 4,0 g kwasu benzoowego gotuje się z 1,8 g sproszkowanego wodorotlenku potasowego w 70 ml izopropanolu w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną. Do tej zawiesiny wkrapla się następnie 12 g 1-(2-chloroetylo)-4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-piperazyny (wytworzonej z 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu i chlorku tionylu w benzenie w temperaturze 50—60°C (w mieszaninie 110 ml izopropanolu i acetonu (5:2) i całość gotuje się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, roztwór chlorku metylenu przemywa 2n ługiem sodowym do zniknięcia odczynu kwaśnego, a następnie wodą do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza w benzenie, przesącza przez 50 g tlenku glinowego, przy czym po odparowaniu benzenu otrzymuje się produkt reakcji jako żółtobrunatny olej. Olej ten daje z etanolowym roztworem kwasu solnego chlorowodorek estru kwasu benzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu, którego półwodzian topnieje w temperaturze 128—130°C (porównaj przykład I).

Zamiast chlorowodoru tego związku można otrzymać przy użyciu kwasu maleinowego w etanolu odpowiadający maleinian, którego wodzian topnieje w temperaturze 106—108°C.

Przykład VII. Do roztworu 36,5 g 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-tiokarbonylo)-1-piperazynoetanolu w 100 ml pirydyny wkrapla się w temperaturze 10°C 35 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu rozpuszczonego w 75 ml chloroformu. Następnie roztwór reakcyjny miesza się jeszcze w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, odparowuje potem całkowicie i pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu. Roztwór chlorku metylenu przemywa się 2n ługiem sodowym do zniknięcia odczynu kwaśnego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza w benzenie i przesącza przez pięciokrotną ilość tlenku glinowego, przy czym po odparowaniu benzenu otrzymuje się ester kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-tiokarbonylo)-1-piperazynoetanolu w postaci oleju. Olej ten daje z kwasem fumarowym w acetonie fumaran o temperaturze topnienia 120—122°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco: Do zawiesiny 19,3 g 5H-dwubenzo[b,f]-azepiny w 200 ml toluenu wkrapla się 15 g tiofosgeny rozpuszczonego w 50 ml toluenu. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 60°C,

potem pozostawia do ochłodzenia, dodaje 20 g 1-piperazynoetanolu rozpuszczonego w 100 ml toluenu i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się wody i dobrze miesza. Fazę organiczną oddziela i toluen odparowuje całkowicie. Pozostałą gęstwą krystaliczną rozpuszcza w benzenie i przesącza przez dziesięciokrotną ilość tlenku glinowego. Po odparowaniu benzenu otrzymuje się 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-tiokarbonylo)-1-piperazynoetanol w postaci żółtego oleju. Można go dalej stosować bez oczyszczania.

Przykład VIII. 15 g chlorowodoru 1-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 250°C, wytworzonej z 13 g chlorku 5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylu i 22 g piperazyny w 200 ml wrzącego ketonu metyloetylowego z dodatkiem 7,5 g jodku sodowego oraz 12 g estru 2-chloroetylowego kwasu benzoowego i 7,5 g jodku sodowego otrzymuje się w stanie wrzenia w 150 ml ketonu metyloetylowego w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przesącza się, przesącz odparowuje całkowicie, pozostałość rozpuszcza w benzenie i roztwór przepuszcza przez 200 g tlenku glinowego. Po odparowaniu benzenu otrzymuje się ester kwasu benzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu w postaci żółtawego oleju, który daje z etanolowym roztworem kwasu solnego półwodzian chlorowodoru o temperaturze topnienia 127—129°C i ze związkiem otrzymanym według przykładu I nie daje obniżenia temperatury topnienia.

Przykład IX. 12,4 g chlorku 10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylu i 15 g estru kwasu benzoowego i 1-piperazynoetanolu, wytworzonego z 1-piperazynoetanolu i chlorku benzoilu w benzenie, ogrzewa się z dodatkiem 10 g węglanu potasowego w 100 ml dwumetyloformamidu w ciągu 15 godzin w temperaturze 60°C. Następnie roztwór reakcyjny przesącza się, przesącz odparowuje całkowicie, pozostałość rozpuszcza w benzenie i roztwór przepuszcza przez 200 g tlenku glinowego. Po odparowaniu benzenu otrzymuje się ester kwasu benzoowego i 4-(10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-piperazynoetanolu w postaci żółtego oleju, który daje z kwasem maleinowym w etanolu maleinian, którego wodzian topnieje w temperaturze 106—108°C.

Przykład X. 23,4 g estru kwasu benzoowego i 1-piperazynoetanolu rozpuszcza się w 100 ml suchego toluenu i mieszając w temperaturze 0—10°C dodaje 50 ml 20% roztworu fosgeny w toluenie. Następnie mieszaninę reakcyjną zawierającą ester kwasu benzoowego i 4-chlorokarbonylo-1-piperazynoetanolu pozostawia się w temperaturze pokojowej do osiągnięcia tej temperatury i dodaje potem zawieszinę 19,3 g 5H-dwubenzo[b,f]-azepiny w 250 ml suchego toluenu i dalsze 30 ml 20% roztworu fosgeny w toluenie. Mieszaninę reakcyjną miesza się potem w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze 70—80°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną odparowuje się zupełnie, pozostałość rozpuszcza w benzenie i przesącza przez ośmiokrotną ilość tlenku glinowego (aktywność I). Po odparowaniu benzenu

otrzymuje się żółty olej, który w eterowym roztworze kwasu solnego w acetonie daje chlorowoderek estru kwasu benzoowego i 4-(5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynoetanolu o temperaturze topnienia półwodziu 128–130°C (patrz przykład I).

Przykład XI. 15 g 1-(10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 136–138°C (chlorowoderek o temperaturze topnienia 157–159°C), wytworzonej z 15 g chlorku 10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylu i 22 g piperazyny w 200 ml wrzącego ketonu metyloetylowego z dodatkiem 7,5 g jodku sodowego oraz 15 g estru 3-chloropropylowego kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i 6 g jodku sodowego, utrzymuje się w stanie wrzenia w 100 ml ketonu metyloetylowego w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną odparowuje się całkowicie, pozostałość rozpuszcza w wodzie i chlorku metylenu i fazę wodną ekstrahuje dobrze chlorkiem metylenu. Roztwór chlorku metylenu przemywa się lodowatym 2n ługiem sodowym i potem wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza w benzenie i przesącza przez pięciokrotną ilość tlenku glinowego (aktywność I). Po odparowaniu przesącza otrzymuje się ester kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i 4-(10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[b,f]-azepino-5-karbonylo)-1-piperazynopropanolu w postaci lekko żółtawego oleju. Olej ten daje z gazowym chlorowodorem w mieszaninie suchego metanolu i acetonu chlorowoderek o temperaturze topnienia 195–197°C.

Stosowany w wyżej opisanej reakcji ester 3-chloropropylowy kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego wytwarza się następująco:

Mieszaninę 14 g 3-chloro-1-propanolu, 23 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu i 14 g węglanu potasowego gotuje się w 200 ml suchego benzenu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przesącza się, przesącza odparowuje całkowicie i pozostały olej destyluje się pod silnie obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się gęsty, szybko krystalizujący olej o temperaturze wrzenia 160–162°C/0,01.

Zastrzeżenia patentowe

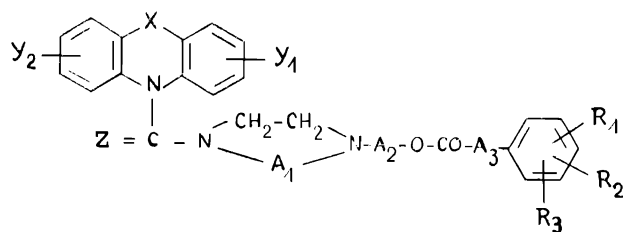
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepiny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza rodnik etylenowy, propylenowy, winylenowy albo metylowinylenowy, Y₁ oznacza atom wodoru lub chlo-

rowca, niższy rodnik alkilowy, alkanoilowy lub alkoksylowy albo grupę trójetoksybenzylową, Y₂ oznacza atom wodoru albo zgodny z Y₁ atom chlorowca, Z oznacza atom tlenu lub siarki, A₁ oznacza rodnik etylenowy, propylenowy albo trójetoksybenzylowy, A₂ oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2–4 członach łańcucha i o 2–5 atomach węgla, A₃ oznacza rodnik winylenowy albo pojedyncze wiązanie, R₁, R₂ i R₃ oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru albo niższą grupę alkoksylową oraz R₁ oznacza także grupę metylenodwuksy w przypadku kiedy R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X; Y₁, Y₂, Z, A₁ i A₂ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym A₃, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, albo zdolny do reakcji ester związku o ogólnym wzorze 2, poddaje się reakcji z solą kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

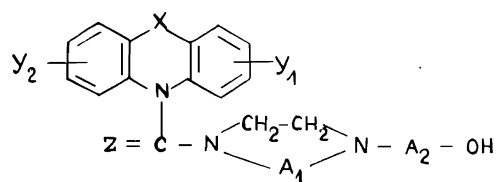
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym X, Y₁, Y₂, Z i A₁ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem związku o ogólnym wzorze 5, w którym A₂, A₃, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, w obecności środka wiążącego kwas, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że halogenek o ogólnym wzorze 6, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a X, Y₁, Y₂ i Z mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym A₁, A₂, A₃, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

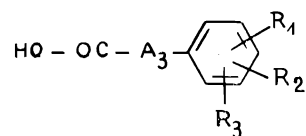
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym X, Y₁ i Y₂ mają znaczenie wyżej podane, poddaje reakcji z halogenkiem o ogólnym wzorze 9, w którym Hal, Z, A₁, A₂, A₃, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



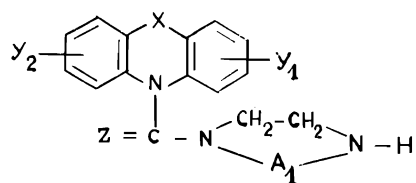
WZÓR 1



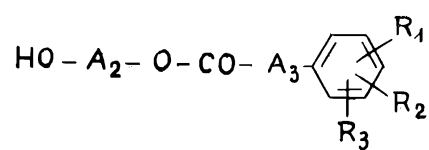
WZÓR 2



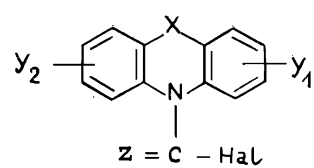
WZÓR 3



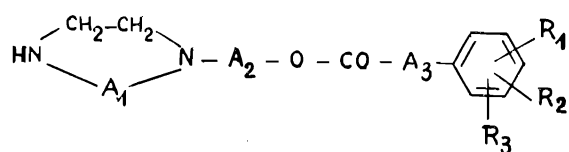
WZÓR 4



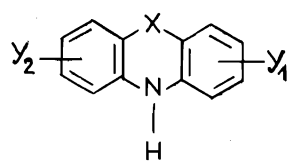
WZÓR 5



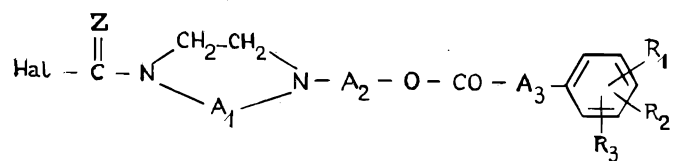
WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9