



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.VI.1961 (P 96 820)

Pierwszeństwo: 05.VII.1961 dla zastrz. 2, 4
02.VI.1961 dla zastrz. 1, 3, 5-
Francja

Opublikowano: 7.VIII.1964

Kl. 12 p 5

MKP C 07 d 44/00

UKD

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

Sposób wytwarzania pochodnych 5, 10, 11, 12-czterowodoro- -dwubenzo-/b, g/-azocyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza trójwartościowy rodnik węglowodorowy, zawierający 1 — 6 atomów węgla, Z 5 oznacza rodnik aminowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-alkilopiperidynowy lub N-alkilopirolidynowy połączony z łańcuchem A za pomocą atomu węgla w pierścieniu lub poprzez jeden z rodników o wzorze 2, 3, 4, w którym R ozna- 10 cza atom wodoru lub niskocząsteczkową resztę hydroksyalkilową, $n = 0, 1, 2$ lub 3, a $m = 2$ albo 3, B oznacza atom wodoru lub rodnik Z' albo CH_2Z' przy czym Z' należy do tej samej grupy rodników co Z.

Jeżeli jeden z rodników Z zawiera pierścień piperazyny, ma się rozumieć, że jeden lub kilka atomów węgla tego pierścienia mogą zawierać niskocząsteczkowe rodniki alkilowe.

Jako niskocząsteczkowy rodnik alkilowy należy rozumieć rodnik alkilowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla.

Związki o wzorze 1 można otrzymać według wynalazku przez działanie zdolnego do reakcji estru o ogólnym wzorze 5, w którym A, B i Z mają znaczenie podane poprzednio, a Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego (na przykład rodnik 30

2

alkiloksylsulfonyloksylowy) albo sulfonowego (a zwłaszcza rodnik alkanosulfonyloksylowy, benzenosulfonyloksylowy lub p-toluenosulfonyloksylowy) na 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocynę.

Reakcję można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez rozpuszczalnika, w obecności lub bez środka kondensującego. Korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych (na przykład w toluenie lub ksylenie), eterów (jak eter etylowy) lub trzeciorzędowych amidów (jak dwumetyloformamid) w obecności 10 środka kondensującego, korzystnie z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (jak na przykład wodoru, amidki, wodorotlenki, alkoholany, 15 alkilometale lub arylometale), a zwłaszcza metalicznego sodu lub potasu, amidku sodowego, sproszkowanego wodorotlenku sodowego lub potasowego, wodoru litowego lub sodowego, III-rzęd. butylanu sodowego, butylolitu, fenylolitu lub fenylsodu. Korzystnie jest pracować w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, zwłaszcza korzystnie jest stosować 20 zdolny do reakcji ester o wzorze 5, w postaci wolnej zasady w roztworze, na przykład w benzenie lub toluenie i dodać go do mieszaniny innych zdolnych do reakcji estrów, w której znajduje się już 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyna, przynajmniej częściowo w postaci soli alkalicznej. Reakcję można przeprowadzić także z solą 25 estru o wzorze 5, lecz w tym przypadku trzeba 30

oczywiście zużyć więcej środka kondensującego, w celu zobojętnienia kwasu z użytej soli.

Można również działać związkiem o ogólnym wzorze $H-Z$ na związek o wzorze ogólnym 6, w których to wzorach symbole A , Y , Z mają znaczenie podane poprzednio, a B' oznacza atom wodoru lub rodnik Y , CH_2Y , Z' lub CH_2Z' przy czym symbole Y i Z' mają znaczenie podane poprzednio.

Przez odkarboksylowanie związku o wzorze ogólnym 7, w którym A , B i Z mają wyżej podane znaczenie wytwarza się również związki o wzorze 1.

Reakcję prowadzi się przez ogrzewanie do temperatury powyżej $100^\circ C$, najkorzystniej $150-220^\circ C$, bez rozpuszczalnika lub w rozcieńczalniku obojętnym, jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chlorowany węglowodór aromatyczny lub w klasycznym rozcieńczalniku odkarboksylowania, jak na przykład chinolina albo słabe zasady o wysokiej temperaturze wrzenia.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym Z i Z' mają wzór ogólny 4 można wytworzyć działaniem zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym $YC_mH_{2m}OR$, w którym Y , R i m mają znaczenie podane poprzednio, na pochodną o wzorze ogólnym 8, w którym A ma znaczenie podane poprzednio, T oznacza rodnik o wzorze 9, którego atomy węgla mogą ewentualnie posiadać niższe rodniki alkilowe i B'' oznacza atom wodoru, rodnik T lub rodnik CH_2T .

W przypadku gdy $C_mH_{2m}OR$ oznacza rodnik hydroksyetylowy lub 2-hydroksypropylowy, to zdolny do reakcji ester o wzorze 8 można zastąpić tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu.

Związki o wzorze ogólnym 1, w których Z i Z' oznaczają rodniki o wzorach ogólnych 10, 11, 12, w których R' oznacza niskocząsteczkowy rodnik hydroksyalkilowy, n i m mają znaczenie podane poprzednio, a pierścień piperazyny może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, można wytworzyć działaniem zdolnego do reakcji estru o wzorze $Y-R'$ na związek o wzorze 13, w których to wzorach symbole Y , R' , A mają to samo znaczenie co poprzednio, symbol X oznacza jedną z grup o wzorze 14, 15, 16, a pierścień piperazyny we wzorze 16 może poza tym posiadać jeden lub kilka niskocząsteczkowych podstawników alkilowych, symbol B''' oznacza atom wodoru lub rodnik X albo rodnik CH_2X , przy czym X ma znaczenie podane poprzednio.

Jeżeli R' stanowi rodnik hydroksyetylowy lub 2-hydroksypropylowy, to ester o wzorze $Y-R'$ można zastąpić tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu.

Nowe pochodne o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe pochodne amoniowe. Sole addycyjne można otrzymać działaniem nowych pochodnych na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki można stosować rozpuszczalniki organiczne, takie jak alkohole, etery, ketony i rozpuszczalniki chlorowane. Korzystnie jest także stosować po prostu wodę, jako środowisko reakcyjne. Utworzona sól wytrąca się z roztworu po jej ewentualnym zagęszczeniu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe można otrzymać działaniem nowych pochodnych na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze zwykłej lub znacznie szybciej przy lekkim ogrzewaniu.

Nowe pochodne o wzorze 1 można ewentualnie oczyścić za pomocą procesów fizycznych (takich jak destylacja, krystalizacja, chromatografia) lub chemicznych (jak tworzenie soli, krystalizacja ich i rozkład w środowisku alkalicznym). W operacjach tego rodzaju anion soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest to, aby sól była dobrze zdefiniowana i łatwo krystalizowała.

Produkty o wzorze 1, jak również ich sole oraz czwartorzędowe pochodne amoniowe wykazują silne działanie przeciwdepresyjne. Właściwość ta powoduje, że są one pożądane jako lekarstwa przy leczeniu stanów melancholii i depresji pochodzenia depresyjno-maniackiego, depresji wewnętrznych i na tle powikłań, depresji reaktywnych lub psychoastenicznych albo powstałych wskutek wyczerpania. W pewnych przypadkach środki te działają na inne zaburzenia psychiczne o charakterze hysterii lub obsesji.

Ponadto produkty o wzorze 1, jak również ich sole i czwartorzędowe pochodne amoniowe wyróżniają się bardzo dobrym działaniem przeciwwymiotnym.

W końcu niektóre z nich, zależnie od rodników A i Z wykazują ciekawe działanie, jako środki spazmolityczne, rozkurczowe, miejscowo znieczulające, antyhistaminowe i uśmierzające.

Do celów terapeutycznych stosuje się związki o wzorze 1, bądź w postaci zasady, bądź w postaci soli addycyjnych lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych, to znaczy nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady soli addycyjnych, farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić sole kwasów mineralnych (jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) lub sole kwasów organicznych (jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaleiniany, metyleno-bis- β -oksynaftoesany) lub podstawione pochodne tych kwasów.

Jako przykłady czwartorzędowych związków amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych, można wymienić pochodne kwasów mineralnych lub organicznych, takie jak chloro-, bromo- lub jodometylany, -etylany, -allilany albo -benzylany, metylo- lub etylosiarczany, benzenosulfoniany albo podstawione pochodne tych związków.

Związki o wzorze 1, ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe w stanie czystym lub w obecności rozcieńczalnika albo powłoki ochronnej mogą występować jako substancja czynna w preparatach farmaceutycznych, które można stosować doustnie, do odbytnicy lub pozajelitowo.

Preparaty stałe do stosowania doustnego najczęściej mają postać tabletek, drażetek, proszków lub granulek. W preparatach tych substancję czynną o wzorze 1 lub jedną z jej soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych miesza się z jednym lub kilkoma obojętnymi rozcieńczalnikami,

takimi jak sacharoza, laktoza lub skrobia. Preparaty te mogą zawierać także inne substancje poza rozcieńczalnikami, na przykład środek nadający poślizg jak stearynian magnezowy.

Preparaty ciekłe do stosowania doustnego, najczęściej używane, występują w postaci emulsji farmaceutycznie dopuszczalnych roztworów, zawiesin, syropów i eliksirów, zawierających obojętne rozpuszczalniki, takie jak woda lub olej parafinowy. Te preparaty mogą także zawierać inne substancje poza rozcieńczalnikami, na przykład środki zwilżające, słodzące lub zapachowe.

Preparaty do stosowania pozajelitowego stanowią wodne roztwory sterylizowane lub bezwodne, zawiesiny lub emulsje. Jako rozpuszczalnik lub nośnik można stosować glikol propylenowy, glikol polietylenowy, oleje roślinne, a zwłaszcza olej oliwkowy i organiczne estry nadające się do zastrzyków, na przykład oleinian etylu. Preparaty te mogą także zawierać środki pomocnicze, a zwłaszcza środki zwilżające, emulgujące i dyspergujące. Sterylizację można przeprowadzić różnymi sposobami, na przykład za pomocą filtra bakteriologicznego, przez wprowadzenie do preparatów środków sterylizujących, za pomocą naświetlania promieniami lub ogrzewania. Preparaty te można także przygotować w postaci wysterylizowanych produktów stałych, które w chwili ich użycia rozpuszczają się w wysterylizowanej wodzie lub w innym jałowym ośrodku odpowiednim do zastrzyków.

Preparaty do stosowania doodbytniczego mają postać czopków, które poza substancją czynną mogą zawierać środki pomocnicze, takie jak masło kakaowe lub воск do czopków.

Dawki terapeutyczne mogą zmieniać się w pewnych granicach, lecz na ogół wynoszą od 10 — 500 mg/dzień przy stosowaniu doustnym. Przy stosowaniu pozajelitowym wynoszą od 10 — 300 mg/dzień.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając zakresu wynalazku pokazują jak można go stosować w praktyce.

Przykład I. 6,0 g — 5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny, 50 cm³ bezwodnego ksylenu, 1,03 g amidku sodowego i 19,8 cm³ roztworu ksylenu, zawierającego 176 g 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu miesza się w 1 litrze roztworu.

Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, pod strumieniem azotu, aż do ustania wydzielania się amoniaku w ciągu około 7 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody destylowanej. Zdekantowany roztwór ksylenu przemywa się dwukrotnie 50 cm³ wody destylowanej, następnie ekstrahuje trzykrotnie po 200 cm³ 2 n HCl. Kwaśne roztwory łączy się, a następnie alkalinizuje za pomocą 100 cm³ 10 n NaOH. Wydzielony olej ekstrahuje się 50 cm³, a następnie 30 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odsączeniu i odparowaniu eteru, otrzymaną pozostałość oleistą rozpuszcza się w 35 cm³ acetonu. Roztwór ten wlewa się do roztworu 1,75 g bezwodnego kwasu szczawiowego w 35 cm³ acetonu. Produkt krystalizuje.

Po odsączeniu, przemyciu acetonem i wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 5,8 g kwaśnego szczawianu 5-(3'-dwumetyloaminopropyl)-5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 146 — 147°C.

5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocynę, o temperaturze topnienia 55 — 57°C, stosowaną jako produkt wyjściowy można wytworzyć przez ogrzewanie do temperatury 220 — 300°C 1,3-dwu-(orto-aminofenyl)-propanu w postaci soli (zwłaszcza dwufosforanu). Dwufosforan topniejący w temperaturze 230°C można otrzymywać działaniem roztworu kwasu fosforowego w metanolu na 1,3-dwu-(orto-aminofenyl)-propan, przy czym ten ostatni otrzymuje się działaniem kwasu solnego na gorąco na 1,3-dwu-(orto-acetyloaminofenyl)-propan w środowisku glikolu. 1,3-dwu-(orto-aminofenyl)-propan topnieje w temperaturze 70 — 71°C.

Przykład II. Miesza się 4,0 g 5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny, 30 cm³ bezwodnego ksylenu, 0,83 g amidku sodowego i 27,0 cm³ roztworu ksylenu, zawierającego 124 g 3-(4'-metylopiperazyno)-1-chloropropanu w litrze roztworu.

Całość mieszając ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, pod strumieniem azotu do ustania wydzielania się amoniaku, w przybliżeniu w ciągu 3 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody destylowanej. Roztwór ksylenu dekantuje się, następnie przemywa dwukrotnie po 50 cm³ wody destylowanej i ekstrahuje trzy razy po 200 cm³ 2 n HCl. Roztwory kwaśne łączy się, a następnie alkalinizuje za pomocą 100 cm³ 10 n NaOH. Wydzielony olej wyciąga się trzy razy po 100 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odsączeniu i odparowaniu eteru, otrzymaną pozostałość oleistą rozpuszcza się w 20 cm³ bezwodnego etanolu. Dodaje się po kropli 8,2 cm³ roztworu suchego kwasu solnego w bezwodnym eterze, zawierającego 144 g kwasu solnego w 1 litrze roztworu. Produkt krystalizuje. Po oziębieniu kryształki odsąca się, przemywa 5 cm³ etanolu, a następnie 2 razy 20 cm³ eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 5,9 g dwuchlorowodoru 5-[3'-(4'-metylopiperazyno)-propyl]-5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 198 — 200°C.

Przykład III. Miesza się 8,36 g 5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny, 7,5 cm³ roztworu toluenowego, zawierającego 177 g 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu w litrze roztworu, 1,64 g amidku sodowego i 100 cm³ bezwodnego toluenu.

Mieszając ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, pod strumieniem suchego azotu w ciągu 23 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody destylowanej, a następnie 100 cm³ eteru. Warstwę organiczną dekantuje się, a następnie przemywa dwukrotnie 40 cm³ wody destylowanej. Wodne roztwory łączy się i ekstrahuje 2 razy po 100 cm³ eteru. Roztwory organiczne łączy się i ekstrahuje trzy razy po 100 cm³ 2 n kwasu octowego. Kwaśne

roztwory łączy się i alkalizuje za pomocą 100 cm³ 10 n NaOH. Wydzielony olej ekstrahuje się 3 razy po 300 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość oleistą (8 g) rozpuszcza się w 15 cm³ wrzącego etanolu. Dodaje się wrzący roztwór 3 g kwasu fumarowego w 35 cm³ etanolu. Przy oziębianiu produkt krystalizuje. Kryształki odsącza się, przemycia 10 cm³ lodowatego etanolu, a następnie 3 razy po 10 cm³ eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 7,7 g fumaranu 5-(2'-dwumetyloamino-propylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 176 — 178°C.

Z roztworu pokryształizacyjnego tego fumaranu odzyskuje się 0,6 g fumaranu 5-(1'-dwumetyloamino-2'-propylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 209 — 211°C.

Przykład IV. Postępuje się, jak w przykładzie II, stosując jako produkt wyjściowy 8,36 g 5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny i 18,0 cm³ roztworu toluenowego, zawierającego 304 g 1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu w litrze roztworu. Otrzymuje się 11,4 g chlorowódorku 5-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, solwatowanego etanolem, o temperaturze topnienia 204 — 207°C.

Przykład V. 30 g surowej 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny rozpuszcza się w 100 cm³ bezwodnego etanolu. Dodaje się 73 g dwumetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 21 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod małą próżnią, po czym pozostałość oleistą roztwarza się w 300 cm³ wody destylowanej i 400 cm³ eteru. Warstwę eterową ekstrahuje się 2 n kwasem octowym (3 razy po 200 cm³), a następnie połączone roztwory octowe przemycia 150 cm³ eteru i alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej wyciąga się eterem (2 razy po 150 cm³). Roztwory eterowe przemycia się wodą do zobojętnienia, a następnie suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 11,8 g produktu oleistego. Produkt ten rozpuszcza się w 25 cm³ izopropanolu. Dodaje się 10 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w bezwodnym eterze (zawierającego 3,6 mola kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po 4-ro godzinnym oziębianiu do 0°C odsącza się kryształki, przemycia 10 cm³ izopropanolu, a następnie 30 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 10,5 g chlorowódorku 5-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 180 — 183°C.

Aby otrzymać 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, roztwór 20,9 g 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny w 60 cm³ eteru wlewa się w ciągu 15 minut, utrzymując temperaturę poniżej 10°C, do

roztworu eterowego butylolitu wytworzonego z 2,20 g litu, 17,2 g bromku butylu i 100 cm³ eteru, po czym temperatura podnosi się do 17°C. Utrzymując temperaturę poniżej 25°C dodaje się w ciągu 15 minut roztwór 26,3 g 3-para-toluenosulfonyloksy-2-metylo-1-chloropropanu w 55 cm³ eteru. Tworzy się osad, którego ilość zwiększa się wraz z upływem czasu. Miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 25°C, odstawia na 15 godzin, po czym sączy i przemycia bezwodnym eterem (4 razy po 80 cm³). Roztwory eterowe łączy się, przemycia wodą destylowaną (2 razy po 300 cm³) i następnie suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Eter odparowuje się i otrzymuje wówczas pozostałość oleistą (30 g) surowej 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodorodwubenzo-(b,g)-azocyny.

Przykład VI. 15 g surowej 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny rozpuszcza się w 110 cm³ bezwodnego etanolu i dodaje do otrzymanego roztworu 20,2 g 4-hydroksypiperydiny. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 21 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odpędza się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość oleistą roztwarza się w 300 cm³ wody destylowanej i 300 cm³ eteru. Warstwę eterową dekantuje się, przemycia 300 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 250 cm³). Roztwory octowe łączy się i przemycia 150 cm³ eteru, a następnie alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 300 cm³). Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość (12,2 g) rozpuszcza się na gorąco w 80 cm³ heptanu. Produkt krystalizuje przy oziębianiu. Po 15 godzinach utrzymywania temperatury 0°C odsącza się kryształki, przemycia 70 cm³ heptanu, a następnie 50 cm³ eteru naftowego, po czym suszy pod próżnią. Otrzymuje się 11,2 g 5-[3'-(4''-hydroksypiperydino)-2'-metylopropylo]-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 78—80,5°C.

Przykład VII. 21 g surowej 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny rozpuszcza się w 100 cm³ etanolu. Następnie dodaje się roztwór 36,4 g 1-hydroksyetylopiperazyny w 100 cm³ etanolu.

Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 23 godzin do temperatury 100°C w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odpędza się etanol pod małą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 400 cm³ wody destylowanej i 400 cm³ eteru. Warstwę eterową przemycia się 350 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 250 cm³).

Roztwory octowe łączy się, przemycia 200 cm³ eteru, po czym alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 300 cm³). Roztwór eterowy suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość (16,7 g) rozpuszcza się na gorąco w 50 cm³ tlenku izopropylu. Przy oziębieniu produkt krysta-

lizuje. Odstawia się na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsąca krysztalki, przemywa 25 cm³ lodowatego tlenu izopropylowego, a następnie suszy pod próżnią. Otrzymuje się 13,0 g 5-[3'-(4"-hydroksyetylopiperazyno) - 2'-metylopropylo] - 5,10,11-12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 78,5—81,5°C.

Przykład VIII. 18 g 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro - dwubenzo - (b,g)-azocyny rozpuszcza się w 100 cm³ etanolu. Następnie dodaje się roztwór 24,0 g 1-metylopiperazyny w 100 cm³ etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 44 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 400 cm³ wody destylowanej i 350 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się 250 cm³ wody, a następnie ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 200 cm³). Roztwór octowy przemywa się 200 cm³ eteru, po czym alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej wyciąga się eterem (2 razy po 200 cm³). Otrzymany roztwór eterowy przemywa wodą destylowaną (2 razy po 400 cm³), suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość oleistą (11,7 g) rozpuszcza się w 25 cm³ bezwodnego etanolu. Roztwór traktuje się 8,4 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w bezwodnym etanolu (zawierającego 8 moli kwasu solnego w litrze roztworu). Następnie dodaje się 7 cm³ bezwodnego eteru. Przy oziębieniu produkt krystalizuje. Odstawia się na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsąca krysztalki, przemywa 15 cm³ bezwodnego lodowatego etanolu, a następnie 60 cm³ bezwodnego eteru. Osad suszy się w ciągu 32 godzin w temperaturze 60°C pod próżnią 0,2 mm Hg. Suche krysztalki są hygroscopijne. W ciągu 48 godzin absorbują one wodę z powietrza. Otrzymuje się 13,2 g dwuchlorowodoru 5-[3'-(4"-metylopiperazyno)-2'-metylopropylo]-5,10-11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, solwatowanego 2 cząsteczkami wody, o temperaturze topnienia 198—201°C.

Przykład IX. 21 g surowej 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny rozpuszcza się w 320 cm³ roztworu 31 g metyloaminy w bezwodnym etanolu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 22 godzin do temperatury 100°C w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 400 cm³ wody i 400 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się 150 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 250 cm³). Połączone roztwory octowe przemywa się 100 cm³ eteru, po czym alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony osad ekstrahuje się eterem (2 razy po 150 cm³). Roztwór eterowy przemywa wodą destylowaną (2 razy po 300 cm³), suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje.

Oleistą pozostałość (7,0 g) rozpuszcza się w 13 cm³ etanolu i traktuje 7,8 cm³ roztworu eterowego bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 3,3 moli kwasu solnego w litrze roztworu). Przy oziębia-

niu produkt krystalizuje. Odstawia się na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsąca krysztalki, przemywa 10 cm³ etanolu, a następnie 30 cm³ eteru i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 7,2 g chlorowodoru 5-(3'-metyloamino-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 201—203°C.

Przykład X. 18 g surowej 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny rozpuszcza się w 100 cm³ bezwodnego etanolu. Dodaje się roztwór 49 g 1-hydroksyetyloksyetylopiperazyny w 100 cm³ bezwodnego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 23 godzin do temperatury 100°C w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 300 cm³ wody destylowanej i 300 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się 250 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 200 cm³). Połączone roztwory octowe przemywa się 100 cm³ eteru, a następnie alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 150 cm³). Roztwór eterowy przemywa wodą (2 razy po 300 cm³), suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, po czym przesącza i odparowuje. Otrzymaną pozostałość (14,4 g) rozpuszcza się na gorąco w 25 cm³ tlenu izopropylu. Po oziębieniu produkt krystalizuje. Odstawia się na 15 godzin w temperaturze 0°C, odsąca krysztalki, przemywa 30 cm³ lodowatego tlenu izopropylu, po czym suszy pod próżnią. Otrzymuje się 12,4 g 5-[3'-(4"-hydroksyetyloksyetylopiperazyno) - 2'-metylopropylo]-5,10,11,12-czterowodoro - dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 78,5—80,5°C.

Przykład XI. Do mieszaniny otrzymanej z 0,80 g 97%-ego amidku sodowego i 30 cm³ bezwodnego toluenu dodaje się mieszając roztwór 4,18 g 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny w 80 cm³ bezwodnego toluenu, a następnie roztwór 3,0 g 1-dwuetyloamino-2-chloro-etanu w 15 cm³ bezwodnego toluenu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, pod strumieniem azotu, mieszając mechanicznie w ciągu 24 godzin. Po oziębieniu dodaje się 150 cm³ wody destylowanej i 200 cm³ eteru. Roztwór organiczny dekantuje się, przemywa 150 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 200 cm³). Połączone roztwory octowe przemywa się 150 cm³ eteru, po czym alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 150 cm³). Roztwór eterowy przemywa wodą do zobojętnienia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (3,1 g) rozpuszcza się w 10 cm³ izopropanolu i zakwasza 3,8 cm³ roztworu eterowego bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 3,3 mola kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Odstawia się go na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsąca krysztalki, przemywa 4 cm³ izopropanolu, a następnie 15 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią, otrzymuje się 2,6 g chlorowodoru 5-(2'-dwuetyloaminoetylo)-5,10,11,12-cztero-

wodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 176—178°C.

Przykład XII. 5,7 g surowej 5-(3'-chloropropylo) - 5,10,11,12 - czterowodoro - dwubenzo - (b,g)-azocyny [otrzymanej działaniem 1-para-toluenosulfonyloksy-3-chloropropanu na pochodną litową 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo - (b,g) - azocyny, sposobem podobnym do opisanego w przykładzie I dla 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny] i 10,4 g 1-hydroksyetylopiperazyny rozpuszcza się w 65 cm³ bezwodnego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 29 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 250 cm³ wody destylowanej i 250 cm³ eteru. Roztwór organiczny przemywa się 250 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 200 cm³). Połączone roztwory octowe przemywa się 150 cm³ eteru, a następnie alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 150 cm³). Roztwór eterowy przemywa wodą do zubożenia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (4,9 g) rozpuszcza się w 10 cm³ etanolu i traktuje 3,9 cm³ etanolowego roztworu bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 7,3 mola kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Odstawia się go na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym kryształki odsączają, przemywa 10 cm³ lodowatego etanolu, a następnie 20 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 5,3 g dwuchlorowodoru 5-[3'-(4''-hydroksyetylopiperazyno)-propylo] - 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 200—202°C.

Przykład XIII. 11,4 g surowej 5-(3'-chloropropylo) - 5,10,11,12 - czterowodoro - dwubenzo - (b,g)-azocyny i 30 g 1-hydroksyetyloksyetylo-piperazyny rozpuszcza się w 150 cm³ bezwodnego etanolu i ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 24 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 300 cm³ wody destylowanej i 450 cm³ eteru. Warstwę organiczną przemywa się 150 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 250 cm³). Połączone roztwory octowe przemywa się 150 cm³ eteru, po czym alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 200 cm³). Roztwór eterowy przemywa się wodą do zubożenia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (12 g) rozpuszcza się w 40 cm³ etanolu i zadaje 8,3 cm³ etanolowego roztworu bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 7,3 mola kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Odstawia się go na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsączają kryształki, przemywa 30 cm³ etanolu i 60 cm³ eteru, a następnie suszy pod próżnią. Otrzymuje się 13,7 g dwuchlorowodoru 5-[3'-(4''-hydroksyetyloksyetylopiperazyno)-

-propylo]-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b, g)-azocyny, o temperaturze topnienia 164—166°C.

Przykład XIV. Do mieszaniny otrzymanej z 2,05 g 95%-ego amidku sodowego i 40 cm³ bezwodnego toluenu dodaje się mieszając, pod łagodnym strumieniem azotu, roztwór 10,45 g 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny w 100 cm³ bezwodnego toluenu, a następnie roztwór 5,9 g 1-dwumetyloamino-2-chloroetanu w 40 cm³ bezwodnego toluenu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po oziębieniu dodaje się 250 cm³ wody destylowanej. Roztwór organiczny dekantuje się. Roztwór wodny przemywa 250 cm³ eteru i warstwę eterową łączy z roztworem toluenowym. Tak otrzymany roztwór organiczny ekstrahuje się 2 n kwasem octowym (2 razy po 200 cm³). Połączone roztwory octowe przemywa się 150 cm³ eteru, po czym alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej wyciąga się eterem (2 razy po 125 cm³). Roztwór eterowy przemywa wodą do zubożenia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (6,9 g) rozpuszcza się w 15 cm³ etanolu i zadaje 9,0 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 3 mole kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Odstawia się go na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsączają kryształki, przemywa 15 cm³ etanolu i 20 cm³ bezwodnego eteru, a następnie suszy pod próżnią. Otrzymuje się 6,5 g chlorowodoru 5-(2'-dwumetyloaminoetylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 242—244°C.

Przykład XV. Do mieszaniny otrzymanej z 2,05 g 95%-ego amidku sodowego i 40 cm³ bezwodnego toluenu dodaje się mieszając, pod strumieniem azotu, roztwór 10,45 g 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny w 100 cm³ bezwodnego toluenu, a następnie roztwór 8,1 g 1-piperidyno-2-chloroetanu w 30 cm³ bezwodnego toluenu, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po oziębieniu dodaje się 200 cm³ wody destylowanej i 150 cm³ eteru. Roztwór organiczny przemywa się 150 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 2 n kwasem octowym (2 razy po 200 cm³). Roztwór octowy przemywa się 200 cm³ eteru, a następnie alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem (2 razy po 200 cm³). Roztwór eterowy przemywa wodą do zubożenia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Otrzymaną pozostałość destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się 5,5 g oleju (temperatura wrzenia przy 0,1 mm = 158—186°), który rozpuszcza się w 13 cm³ bezwodnego acetonu i zadaje 5,7 cm³

roztworu eterowego bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 3,2 mola kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po 2 godzinach oziębienia w temperaturze 0°C, odsączają kryształki, przemywa 10 cm³ bezwodnego acetonu i 30 cm³ bezwodnego eteru, a następnie suszy pod próżnią. Otrzymuje się 5,6 g chlorowodoru 5-(2'-piperidynoetylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 208—212°C.

Przykład XVI. 3,6 g 5-(2'-dwumetyloamino-
etoksykarbonylo)-5,10,11,12-czterowodoro-
dwubenzo-(b,g)-azocyny ogrzewa się do temperatury
230—250°C w ciągu 45 minut, pod strumieniem azo-
tu. Wywiązuje się dwutlenek węgla i lotny produkt
destyluje. Pozostałość destyluje się w próżni
(0,4 mm Hg) i zbiera frakcję przechodzącą w tem-
peraturze 135—145°C. W ten sposób odzyskuje się
2,2 g oleju, który rozpuszcza się w 50 cm³ eteru.
Ekstrahuje się 3 razy po 20 cm³ 2 n kwasu octowe-
go. Połączone roztwory octowe przemywa się
30 cm³ eteru, a następnie alkalizuje ługiem sodo-
wym. Wydzielony olej ekstrahuje się dwukrotnie
po 30 cm³ eteru. Roztwór eterowy suszy nad bez-
wodnym węglanem potasowym i odparowuje.
Otrzymuje się 0,44 g 5-(2'-dwumetyloaminoetylo)-
-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny,
której chlorowodorek ma temperaturę topnienia
236—239°C.

Przykład XVII. Do mieszaniny otrzymanej
z 2,4 g 97%-ego amidku sodowego i 80 cm³ bez-
wodnego toluenu dodaje się mieszając, pod łag-
odnym strumieniem azotu, 12,6 g 5,10,11,12-cztero-
wodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny rozpuszczonej w
100 cm³ bezwodnego toluenu, a następnie 10,85 g
1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-chloropropanu w roz-
tworze w 80 cm³ bezwodnego toluenu. Mieszaninę
reakcyjną ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod
chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu dodaje się 450 cm³
wody destylowanej i 350 cm³ eteru. Warstwę or-
ganiczną dekantuje się, przemywa 350 cm³ wody
destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 razy po
250 cm³ 2 n kwasu octowego. Połączone roztwory
octowe przemywa się 100 cm³ eteru, a następnie
alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej eks-
trahuje się 2 razy po 150 cm³ eteru. Roztwór ete-
rowy przemywa się wodą destylowaną aż do zobo-
jętnienia, suszy nad bezwodnym węglanem potaso-
wym i odparowuje. Pozostałość oleistą (14 g) roz-
puszcza się w 65 cm³ izopropanolu, a następnie
traktuje 25 cm³ roztworu eterowego bezwodnego
kwasu solnego (zawierającego 3,3 moli kwasu sol-
nego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Od-
stawia się go na 15 godzin w temperaturze 0°C,
po czym kryształki odsąca, przemywa 45 cm³ lo-
dowego izopropanolu, a następnie 50 cm³ bez-
wodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzy-
muje się 16,7 g dwuchlorowodorku 5-[2'-3'-bis-
-(dwumetyloamino)-propylo]-5,10,11,12-czterowodo-
ro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnie-
nia 195—198°C.

Przykład XVIII. Do roztworu 16 g 5-(3'-chlo-
ro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-
dwubenzo-(b,g)-azocyny w 200 cm³ etanolu dodaje się
23,3 g morfoliny. Mieszaninę ogrzewa się w cią-
gu 19 godzin w temperaturze 100°C. Po oziębieniu
odparowuje się etanol pod próżnią, po czym do
pozostałości dodaje się 300 cm³ eteru, 300 cm³ wo-
dy i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego
(d = 1,33). Warstwę eterową dekantuje się, prze-
mywa 100 cm³ wody destylowanej, po czym eks-
trahuje dwukrotnie po 250 cm³ 2 n kwasu octowe-
go. Kwaśne wyciągi łączy się, przemywa 100 cm³

eteru, a następnie alkalizuje nadmiarem roztworu
wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony
olej ekstrahuje się 2 razy po 150 cm³ eteru. Roz-
twory eterowe łączy się, suszy nad bezwodnym
węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość
oleistą (10,7 g) rozpuszcza się w 23 cm³ etanolu.
Dodaje się 8,0 cm³ roztworu kwasu solnego w bez-
wodnym eterze (zawierającego 4 mole kwasu sol-
nego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po
2 godzinach oziębiania w temperaturze 0°C, odsą-
cza się kryształki, przemywa 30 cm³ lodowego
etanolu i 30 cm³ eteru. Po wysuszeniu
pod próżnią otrzymuje się 10,7 g chlorowo-
dorku 5-(3'-morfolino-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-
-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o tempera-
turze topnienia 200—205°C.

Przykład XIX. Do mieszaniny otrzymanej
z 2,46 g 95%-ego amidku sodowego i 30 cm³ bez-
wodnego toluenu dodaje się mieszając roztwór
12,54 g 5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azo-
cyny w 70 cm³ bezwodnego toluenu. Następnie do-
daje się 112 cm³ roztworu 10,66 g 1-metylo-2-(chlo-
roetylo)-piperydyny w bezwodnym toluenie. Mie-
szaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą
zwrotną w ciągu 20 godzin.

Po oziębieniu, produkty reakcji zadaje się 100 cm³
eteru, a następnie 150 cm³ wody. Roztwór organi-
czny dekantuje się, przemywa 200 cm³ wody, po
czym ekstrahuje dwukrotnie po 200 cm³ 2 n kwasu
octowego. Połączone kwaśne wyciągi przemywa się
100 cm³ eteru, następnie alkalizuje nadmiarem roz-
tworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzie-
lony olej ekstrahuje się dwukrotnie po 150 cm³ ete-
ru. Połączone roztwory eterowe przemywa się wo-
dą destylowaną, po czym suszy nad bezwodnym
węglanem potasowym. Po odparowaniu eteru, po-
zostałość destyluje się pod próżnią (0,1 mmHg).
Odzyskuje się 8,6 g frakcji oleistej, o temperatu-
rze wrzenia (0,1 mm) = 182—195°C. Produkt ten
(7,8 g) rozpuszcza się w 25 cm³ izopropanolu i trak-
tuje 18 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego
w eterze (zawierającego 4,1 mola kwasu solnego w
litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po 15 godzi-
nach oziębiania w temperaturze 0°C odsąca się
kryształki, przemywa 25 cm³ lodowego izopropa-
nolu i 60 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu
pod próżnią otrzymuje się 8,4 g dwuchlorowodorku
5-(1'-metylo-2'-piperydylo)-etylo-5,10,11,12-cztero-
wodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze
topnienia 140—145°C.

Przykład XX. Do roztworu 16,3 g 5-(3'-chlo-
ro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-
dwubenzo-(b,g)-azocyny w 200 cm³ etanolu dodaje się
23,1 g piperydyny. Mieszaninę ogrzewa się w cią-
gu 20 godzin do temperatury 100°C. Po oziębieniu od-
parowuje się etanol pod próżnią. Pozostałość zada-
je się 450 cm³ eteru, 350 cm³ wody destylowanej
i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d =
= 1,33). Warstwę eterową dekantuje się, przemy-
wa 200 cm³ wody destylowanej, następnie eks-
trahuje 2 razy po 250 cm³ 2 n kwasu octowego.
Wyciągi kwaśne łączy się, przemywa 100 cm³ ete-
ru, a następnie alkalizuje nadmiarem roztworu

wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Wydzielony olej ekstrahuje się dwukrotnie po 150 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, przemywa wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, po czym odparowuje. Pozostałość oleistą (11,3 g) rozpuszcza się w 20 cm³ etanolu i wlewa do gorącego roztworu 3,5 g kwasu fumarowego w 42 cm³ etanolu. Pojawiają się kryształki. Po 5 godzinach oziębiania w temperaturze 0°C odsąca się produkt, przemywa 30 cm³ etanolu, a następnie 60 cm³ eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 10,2 g fumaranu 5-(3'-piperydino-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro - dwubenzo - (b,g) - azocyny, o temperaturze topnienia 147 — 151°C.

Przykład XXI. Do roztworu 15,5 g 5-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro - dwubenzo-(b,g)-azocyny w 200 cm³ etanolu dodaje się 18,4 g pirolidyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 22 godzin do temperatury 100°C. Po oziębianiu odparowuje się etanol pod próżnią. Pozostałość zadaje się 300 cm³ eteru, 250 cm³ wody destylowanej i 10 cm³ 5 n NaOH. Warstwę eterową dekantuje się, przemywa 250 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje dwukrotnie po 250 cm³ 2 n kwasu octowego. Kwaśne wyciągi łączy się, przemywa 150 cm³ eteru, a następnie alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) w nadmiarze. Wydzielony olej wyciąga 2 razy po 150 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, przemywa wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, po czym odparowuje. Pozostałość oleistą (9,6 g) rozpuszcza się w 22 cm³ etanolu i zadaje 7,5 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w eterze (zawierającego 4 mole kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po 19 godzinach oziębiania do temperatury 0°C, odsąca się kryształki, przemywa 20 cm³ lodowatego etanolu, a następnie 30 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 10,3 g chlorowodoru 5-(3'-pirolidino-2'-metylopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, solwowanego etanolem, o temperaturze topnienia 140°, a następnie 210°C.

Przykład XXII. Do roztworu 15 g 5-(3'-chloropropylo) - 5, 10, 11, 12-czterowodoro - dwubenzo - (b, g) - azocyny w 200 cm³ etanolu dodaje się 26,6 g 4-hydroksypiperydyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 100°C. Po oziębianiu odparowuje się pod próżnią. Pozostałość zadaje się 300 cm³ eteru, 250 cm³ wody destylowanej i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Warstwę eterową dekantuje się, przemywa 250 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje dwukrotnie po 250 cm³ 2 n kwasu octowego. Kwaśne wyciągi łączy się, przemywa 150 cm³ eteru, po czym alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) w nadmiarze. Wydzielony olej ekstrahuje się dwukrotnie po 150 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, przemywa wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, po czym odparowuje. Pozostałość oleistą (12,9 g) rozpuszcza się w 30 cm³ acetonu i wlewa do gorącego roztworu 3,45 g 90%-ego kwasu szczawiowego w 30 cm³ acetonu. W trakcie powolnego

oziębiania pojawiają się kryształki. Po 15 godzinach w temperaturze 0°C produkt odsąca się, przemywa 30 cm³ acetonu, a następnie 50 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 12,6 g szczawianu 5-[3'-(4"-hydroksypiperidyno)-propylo]-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 115°C.

Przykład XXIII. Do roztworu 15 g 5-(3'-chloropropylo) - 5, 10, 11, 12 - czterowodoro - dwubenzo-(b,g)-azocyny w 200 cm³ etanolu dodaje się 22,8 g morfoliny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 22 godzin do temperatury 100°C. Po oziębianiu odparowuje się etanol pod próżnią. Pozostałość traktuje się 300 cm³ eteru, 250 cm³ wody destylowanej i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Warstwę eterową dekantuje się, przemywa 250 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 razy po 250 cm³ 2 n kwasu octowego. Połączone kwaśne wyciągi przemywa się 150 cm³ eteru, po czym alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) w nadmiarze. Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy po 150 cm³ eteru. Roztwory eterowe łączy się, przemywa wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, po czym odparowuje. Pozostałość oleistą (10,7 g) rozpuszcza się w 18 cm³ etanolu i wlewa do wrzącego roztworu 3,2 g 90%-ego kwasu szczawiowego w 18 cm³ etanolu. Produkt krystalizuje. Po 5 godzinach oziębiania w temperaturze 0°C odsąca się kryształki, przemywa je 40 cm³ lodowatego etanolu, a następnie 50 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 11,5 g szczawianu 5-(3'-morfolinopropylo)-5, 10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 173 — 175°C.

Przykład XXIV. Do roztworu 15 g 5-(3'-chloropropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny w 200 cm³ etanolu dodaje się 22,2 g piperydyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 26 godzin w temperaturze 100 °C. Po oziębianiu odparowuje się etanol pod próżnią. Pozostałość zadaje się 300 cm³ eteru, 250 cm³ wody destylowanej i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Warstwę organiczną dekantuje się, przemywa 250 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 razy po 250 cm³ 2 n kwasu octowego. Połączone kwaśne wyciągi przemywa się 150 cm³ eteru, po czym alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) w nadmiarze. Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy po 150 cm³ eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się wodą destylowaną, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, a następnie odparowuje. Pozostałość oleistą (11,4 g) rozpuszcza się w 25 cm³ acetonu i zadaje 30 cm³ roztworu bezwodnego kwasu solnego w eterze (zawierającego 4 mole kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po 5 godzinach oziębiania w temperaturze 0°C odsąca się kryształki, przemywa 25 cm³ lodowatego acetonu, a następnie 60 cm³ bezwodnego eteru. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się 9,9 g dwuchlorowodoru 5-(3'-piperydynopropylo)-5,10,11,12-czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 106 — 110°C.

Produkt ten rozpuszczony w wodzie, zalkalizowany wodorotlenkiem sodowym ekstrahuje się eterem, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, odparowuje, żadaje kwasem winowym w acetonie i otrzymuje winian 5-(3'-piperydynopropilo)-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny, o temperaturze topnienia 140 — 142°C.

Przykład XXV. 16 g surowej 5-(3'-chloropropilo)-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny i 19,9 g piriolidyny rozpuszcza się w 200 cm³ bezwodnego etanolu i ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 42 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 300 cm³ wody destylowanej, 300 cm³ eteru i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Warstwę organiczną przemywa się 250 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 2 razy po 250 cm³ 2 n kwasu octowego. Wyciągi octowe przemywa się 100 cm³ eteru, po czym alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy po 150 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa wodą aż do zobojętnienia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Otrzymuje się pozostałość oleistą (12 g). 9,6 g tego oleju rozpuszcza się w 50 cm³ acetonu. Roztwór ten wlewa się na gorąco na 2,25 g kwasu winowego. Otrzymuje się pod chłodnicą zwrotną roztwór klarowny, który krystalizuje w trakcie oziębiania. Odstawia się na 15 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsąca krysztalki, przemywa 20 cm³ lodowatego acetonu, a następnie 40 cm³ bezwodnego eteru i suszy pod próżnią. Otrzymuje się obojętny winian 5-(3'-pirolidynopropilo)-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny, o temperaturze topnienia 128 — 130°C.

Przykład XXVI. 30 g surowej 5-(3'-chloropropilo)-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny i 73 g dwuetyloaminy rozpuszcza się w 150 cm³ bezwodnego etanolu i ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 42 godzin w butli wytrzymałej na ciśnienie. Po oziębieniu odparowuje się etanol pod słabą próżnią. Pozostałość roztwarza się w 250 cm³ wody destylowanej, 300 cm³ eteru i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Warstwę organiczną przemywa się 300 cm³ wody destylowanej, a następnie ekstrahuje 2 razy po 250 cm³ 2 n kwasu octowego. Wyciągi octowe przemywa się 100 cm³ eteru, po czym alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy po 200 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się wodą aż do zobojętnienia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje.

Pozostałość oleistą (20,5 g) rozpuszcza się na gorąco w 50 cm³ acetonu. Roztwór ten wlewa się do gorącego roztworu 6,6 g 90%-ego kwasu szczawowego w 80 cm³ acetonu. Produkt krystalizuje. Po 4 godzinach oziębiania w temperaturze 0°C odsąca się krysztalki, przemywa 50 cm³ acetonu, a następnie 60 cm³ eteru i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 24,9 g szczawianu 5-(3'-dwuetyloaminopropilo)-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo-

-(b,g)-azocyny, o temperaturze topnienia 130 — 133°C.

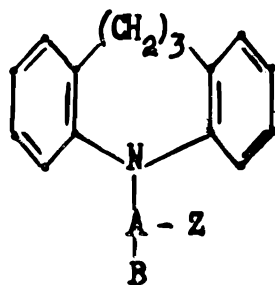
Przykład XXVII. Do roztworu 1,92 g butylolitu w 25 cm³ bezwodnego eteru dodaje się w temperaturze 8—10°C roztwór 4,18 g 4,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny w 15 cm³ bezwodnego eteru. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu 30 minut, po czym oziębia do temperatury 0°C. 7,5 cm³ roztworu tlenku etylenu w bezwodnym eterze (zawierającego 4,1 moli tlenku etylenu w litrze roztworu) dodaje się w temperaturze poniżej 10°C. Po zakończeniu dodawania miesza się nadal w temperaturze otoczenia w ciągu 15 godzin. Tworzy się biały osad. Produkty reakcji oziębia się do temperatury 0°C i hydrolizuje je za pomocą 50 cm³ wody destylowanej. Roztwór eterowy dekantuje się, przemywa 100 cm³ wody, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Otrzymuje się 5 g 5-hydroksyetylo-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny w postaci oleju.

5 g surowej 5-hydroksyetylo-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny rozpuszcza się w 25 cm³ bezwodnej pirydyny. Roztwór oziębia się do temperatury —10°C. W tej temperaturze dodaje się do roztworu 4,53 g chlorku metanosulfonylu w 15 cm³ bezwodnej pirydyny. Tworzą się krysztalki chlorowodorku pirydyny. Po 2 godzinach utrzymywania temperatury —10°C produkty reakcji wylewa się do 250 cm³ wody lodowatej. Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy po 100 cm³ benzenu. Warstwę benzenową przemywa się 3 razy po 100 cm³ lodowatego normalnego kwasu solnego, a następnie 2 razy po 100 cm³ lodowatej wody destylowanej. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, zagęszcza się do objętości 80 cm³. Otrzymany roztwór benzenowy zadaje się 40 cm³ roztworu benzenowego dwumetyloaminy (zawierającego 5,7 moli dwumetyloaminy w litrze roztworu). Mieszanie ogrzewa się w ciągu 17 godzin do 100°C. Po oziębieniu odparowuje się benzen. Pozostałość rozprowadza się w 80 cm³ wody, 150 cm³ eteru i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Roztwór eterowy przemywa się 50 cm³ wody, po czym ekstrahuje 2 razy po 60 cm³ 2 n kwasu octowego. Połączone wyciągi octowe przemywa się 80 cm³ eteru, a następnie alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wydzielony olej ekstrahuje się 2 razy po 50 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się wodą aż do zobojętnienia, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość oleistą (3,3 g) rozpuszcza się w 6 cm³ etanolu i zadaje 4,3 cm³ roztworu eterowego bezwodnego kwasu solnego (zawierającego 4 mole kwasu solnego w litrze roztworu). Produkt krystalizuje. Po 4 godzinach oziębiania w temperaturze 0°C krysztalki odsąca się, przemywa 5 cm³ lodowatego etanolu, a następnie 10 cm³ bezwodnego eteru, po czym suszy pod próżnią. Otrzymuje się 3,25 g chlorowodorku 5-dwuetyloaminometylo-5,10,11,12- czterowodoro- dwubenzo- (b,g)- azocyny, o temperaturze topnienia 242—244°C.

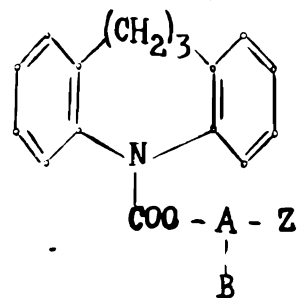
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5,10,11,12-
 czterowodoro-dwubenzo-(b,g)-azocyny o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza rodnik aminowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, 1-alkilopiperidynowy lub 1-alkilopirolidynowy, przy czym ostatnie dwa rodniki połączone są z łańcuchem A za pomocą atomu węgla w pierścieniu lub poprzez jeden z rodników w wzorach ogólnych 2, 3 lub 4, w których R oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkowy rodnik hydroksyalkilowy, $n = 0, 1, 2$ albo 3 i $m = 2$ albo 3, przy czym rodniki piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-hydroksyalkilopiperazynowy i N-hydroksyalkiloksyalkilopiperazynowy mogą posiadać przy atomach węgla w pierścieniu jedną lub kilka niskocząsteczkowych grup alkilowych i w którym A oznacza trójwartościowy rodnik węglowodorowy, zawierający 1—6 atomów węgla, a B — oznacza atom wodoru lub rodnik Z' albo CH_2Z' , przy czym Z' należy do tej samej grupy rodników co Z, znamienne tym, że 5,10,11,12-czterowodoro - dwubenzo-(b,g)-azocynę poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 5, w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, jak atom chlorowca albo resztę kwasu siarkowego lub alkilo- albo arylosulfonowego, a A, B i Z mają znaczenie podane wyżej i ewentualnie otrzymane tym sposobem związku przeprowadza w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe przez reakcję z kwasem organicznym, halogenkiem lub estrem kwasu siarkowego albo sulfonowego.
2. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym zespół symboli —A—B oznacza rodnik dwuwartościowy, węglowodorowy o 2—6 atomach węgla, Z oznacza rodnik aminowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperazynowy lub N-alkilopiperazynowy, przy czym te dwa ostatnie rodniki mogą być ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, znamienne tym, że 5,10,11,12-czterowodoro - dwubenzo-(b,g)-azocynę poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 5, w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, jak atom chlorowca albo resztę kwasu siarkowego lub alkilo- albo arylosulfonowego, a A, B i Z mają znaczenie podane wyżej i ewentualnie otrzymane tym sposobem związku przeprowadza w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe przez reakcję z kwasem organicznym, halogenkiem albo estrem kwasu siarkowego albo sulfonowego.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że pochodną o wzorze $H-Z$ poddaje się

- reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym symbole A, Y i Z mają znaczenie podane wyżej, a B' oznacza atom wodoru lub rodnik Y, CH_2Y , Z' albo CH_2Z' , przy czym symbole Y i Z' mają znaczenie podane powyżej.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 3, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym zespół symboli —A—B oznacza rodnik dwuwartościowy, węglowodorowy o 2—6 atomach węgla, Z oznacza rodnik aminowy, jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperazynowy lub N-alkilopiperazynowy, przy czym te dwa ostatnie rodniki mogą być ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, znamienne tym, że pochodną o wzorze $H-Z$ poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym symbole A, Y i Z mają znaczenie podane powyżej, a B' oznacza atom wodoru.
 5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że związek o ogólnym wzorze 7, w którym symbole mają znaczenie podane powyżej, poddaje się odkarboksylowaniu przez ogrzewanie do temperatury 100—220°C.
 6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Z i (lub) Z' oznaczają rodniki o wzorze 4 i których pierścień piperazynowy może być ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma niskocząsteczkowymi rodnikami alkilowymi, znamienne tym, że zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym $YC_mH_{2m}OR$ albo tlenek etylenu lub tlenek propylenu poddaje się reakcji z pochodną o wzorze ogólnym 8, przy czym symbole m, R, Y i A mają znaczenie podane powyżej, T oznacza rodnik piperazynowy lub rodnik piperazynowy podstawiony jednym lub kilkoma niskocząsteczkowymi rodnikami alkilowymi, a B' oznacza atom wodoru lub rodnik T albo CH_2T .
 7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Z i (lub) Z' oznaczają rodniki o wzorach 10, 11, 12, w których R' oznacza niskocząsteczkowy rodnik hydroksyalkilowy, n i m mają znaczenie podane wyżej, a atomy węgla w pierścieniu piperazyny mogą ewentualnie posiadać niskocząsteczkowe rodniki alkilowe, znamienne tym, że zdolny do reakcji ester o wzorze $Y-R'$ albo tlenek etylenu lub tlenek propylenu poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 13, w którym Y, R' i A mają znaczenie podane powyżej, a X oznacza jedną z grup 14, 15, 16, przy czym pierścień piperazyny grupy o wzorze 16 może ponadto mieć jeden lub kilka niskocząsteczkowych podstawników alkilowych, B''' oznacza atom wodoru albo rodnik X lub CH_2X , przy czym X ma znaczenie podane poprzednio.



WZOR 1



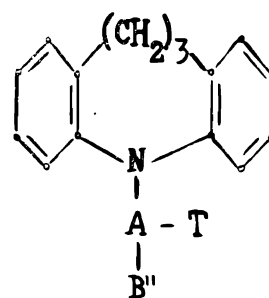
WZOR 7



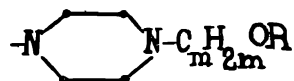
WZOR 2



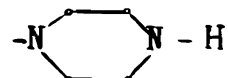
WZOR 3



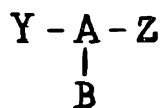
WZOR 8



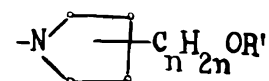
WZOR 4



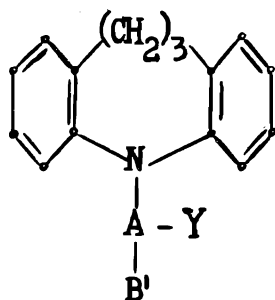
WZOR 9



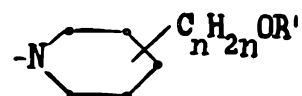
WZOR 5



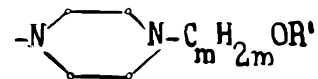
WZOR 10



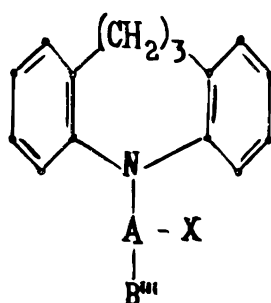
WZOR 6



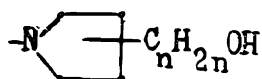
WZOR 11



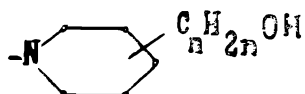
WZOR 12



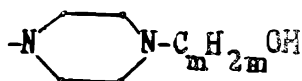
WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 15



WZÓR 16