

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51880

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszone: 03.IX.1964 (P 105 644)

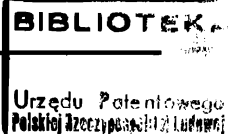
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 24.IX.1966

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d 67/00

UKD



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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiepiny o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Dotychczas nie były znane związki o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y niezależnie od siebie oznaczają wodór, atomy chloru lub bromu, niższą resztę alkilową lub niższą resztę alkoksylową, R₁ oznacza wodór lub resztę metylową, R₂ oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, R₃ oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, R₂ i R₃ razem z sąsiadującym azotem i ewentualnie z przyłączeniem tlenu tworzą grupę iminową lub niższą grupę alkiloiminową, hydroksyalkiloiminową lub alkanoloksyalkiloiminową jako człon pierścienia nasyconej reszty heterocyklicznej o 5—7 członach pierścienia. Jak stwierdzono związki te i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza adrenolityczne oraz wykazuje działanie na układ centralny np. usmierzające i potęgujące narkozę. Stosować je można doustnie lub w postaci wodnych roztworów soli, również i pozajelitowo. Można je także mieszać w razie potrzeby z innymi środkami farmaceutycznymi np. z środkiem przeciwdepresyjnym.

W związkach o wzorze ogólnym 1 X oznaczają np. wodór, chlor lub brom, znajduje się przede wszystkim w położeniu 2 lub 3, a Y oznaczający wodór, chlor lub brom występuje w położeniu 7 lub 8. X i Y mogą oznaczać np. grupę metylową

2

lub metoksylową w położeniu 2 lub 3, ewentualnie 7 lub 8. R₂ poza wodorem może oznaczać np. resztę metylową, etylową, n-propylową, n-butyłową, a R₃ może oznaczać wodór lub jedną z wymienionych dla R₂ reszt alkilowych. Związane ze sobą reszty R₂ i R₃ mogą razem z sąsiadującym atomem azotu tworzyć reszty takie jak np. 1-pirolidynylowa, piperidynowa, heksametylenoiminowa, morfolinowa, 1-piperazynylowa, 4-metylo-1-piperazynylowa, 4-(β-hydroksyetylo)-1-piperazynylowa, 4-(β-piwaloliloksyetylo)-1-piperazynylowa lub 4-metylo-1-homopiperazynylowa.

W celu wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 wprowadza się w reakcję zdolny do reakcji ester związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, X i Y mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie lub ze związkiem metalu pochodnej N-acylowej niższej alkiloaminy, w razie potrzeby poddaje się produkt reakcji hydrolizie, w celu odszczepienia reszty acylowej łańcucha bocznego związanego z atomem azotu, ewentualnie traktuje związek o wzorze ogólnym 1 z grupą iminową jako członem pierścienia tlenkiem niższego alkilenu, zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu lub zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoliloksyalkanolu, ewentualnie acyluje związek o wzorze ogólnym 1, zawierający niższą grupę hydroksyalkiloiminową jako człon pierścienia do zwią-

ku o wzorze ogólnym 1, zawierającego niższą grupę alkanoiloksyalkiloiniminową i ewentualnie związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza z nieorganicznym lub organicznym kwasem w sól.

Jako zdolne do reakcji estry związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 2 wchodzi w grę haloidki, zwłaszcza bromki. Następnie jako tego rodzaju pochodne stosuje się estry kwasów sulfonowych jak np. estry tolueno-4-sulfonylowe lub estry metylosulfonylowe.

W razie życzenia można związki o wzorze ogólnym 1, zawierające jako R_2 i R_3 niższe reszty alkilowe lub niższą resztę alkiloiniminową jako człon pierścienia reszty heterocyklicznej, utworzony z reszt R_2 , R_3 i sąsiadującego azotu, przeprowadzić w związki, w których jeden z symboli R_2 lub R_3 oznacza niższą resztę alkilową a drugi — atom wodoru, ewentualnie grupę iminową jako człon pierścienia, działając na związek wyjściowy halogenkiem lub bezwodnikiem kwasowym np. chlorkiem estru kwasu węglowego (estrem kwasu chloromrówkowego) lub halogenkiem estru kwasu karboksylowego jak np. bromkiem acetylu lub chlorkiem benzoilu lub fosgenem. Otrzymane związki zawierające organiczną resztę acylową, np. resztę alkoksycarbonylową, resztę acetylową lub resztę benzoilową lub resztę chlorokarbonylową zamiast R_2 lub R_3 ewentualnie grupę acyloiminową jako człon pierścienia, poddaje się hydrolizie.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z aminami o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku takim np. jak benzen, niższe alkanole lub alkanony albo w wodzie, przy czym nadmiar aminy może jednocześnie służyć jako środek wiążący kwas i ewentualnie również jako środowisko reakcyjne. W zależności od znaczenia R_1 , R_2 i R_3 reakcja jest bardziej lub mniej egzotermiczna, w razie potrzeby ogrzewa się mieszaninę reakcyjną. Związki o wzorze ogólnym 2 można wprowadzać w reakcję na przykład z dwumetyloaminą, metyloetyloaminą, dwuetyloaminą, dwu-n-propyloaminą, amoniakiem, metyloaminą, etyloaminą, dwuetanoloaminą, n-propyloaminą, izopropylaminą, n-butyloaminą, izobutyloaminą, pirolidyną, piperidyną, heksametylenoaminą, morfoliną, 1-metylopiperazyną, 1-(β -hydroksyetylo)-piperazyną, 1-(β -acetoksyetylo)-piperazyną, 1-(β -piwaloiloksyetylo)-piperazyną lub 1-metylo-homo-piperazyną.

Reakcję związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem metalu pochodnej N-acylowej niższej alkilaminie np. ze związkiem sodu N-formylo- lub N-alkoksycarbonyloalkilaminy prowadzi się np. w obojętnym organicznym rozpuszczalniku jak benzen lub toluen w warunkach bezwodnych, w podwyższonej temperaturze. Odszczepienie znajdującej się w produkcie reakcji, związanej z atomem azotu łańcucha bocznego, reszty acylowej następuje na przykład przez traktowanie produktu reakcji wodorotlenkiem metalu alkalicznego w podwyższonej temperaturze albo w wysokowrzącym, zawierającym grupy hydroksylowe organicznym rozpuszczalniku np. w glikolu etylenowym lub w glikolu dwuetylenowym lub w niższym eterze monoalkilowym albo w niższym alkanolu,

przy czym w ostatnim przypadku korzystnie w zamkniętym naczyniu. Hydroliza może również nastąpić np. przez ogrzewanie do wrzenia z alkanolowym roztworem kwasu solnego.

Gdy w związkach o wzorze ogólnym 1 R_2 i R_3 tworzą razem z sąsiadującym azotem i grupą iminową heterocykliczną resztę, wtedy taką resztą przede wszystkim jest reszta 1-piperazyny lub 1-homopiperazynowa. W celu wprowadzenia niższej reszty hydroksyalkilowej lub alkanoiloksyalkilowej do wolnej grupy iminowej, to znaczy na przykład w 4 położenie pierścienia piperazyny ewentualnie pierścienia homopiperazyny takie związki wprowadza się w reakcję np. z β -bromoetanolem, β -(p-toluenosulfonyloksy)-etanolem, z octanem β -bromoetylu w obecności odpowiedniego wiążącego kwasu środka, takiego jak np. węglan potasu lub węglan sodowy w organicznym rozpuszczalniku, takim jak np. benzen, toluen, aceton lub butanon lub traktuje tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku.

lo-1'-piperazynylometylo)-, 10- ewentualnie 11-[(4'-hydroksyalkilo-1'-piperazynyl)-etylo]-dwubenzo (b,f) tiepiny lub odpowiednich związków homopiperazynylowych prowadzi się np. przez ogrzewanie tych substancji w bezwodniku niższego kwasu alkanowego, takiego jak kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy lub kwas piwalinowy lub przez traktowanie odpowiednimi halogenkami kwasowymi w środowisku z trzeciorzędowej zasady azotowej, jak pirydyna lub jej homologi lub przez reakcję odpowiedniego związku sodowego z chlorkiem kwasowym.

W celu przekształcenia związków o wzorze ogólnym 1 o niższej reszcie alkilowej jako R_2 lub R_3 lub niższej grupie alkiloiniminowej jako członie pierścienia, w związki, w których R_2 lub R_3 oznaczają atom wodoru, ewentualnie które posiadają wolną grupę iminową jako człon pierścienia wprowadza się je w reakcję z organicznymi halogenkami kwasowymi, np. z estrem metylowym kwasu chloromrówkowego lub estrem etylowym tego kwasu, z chlorkiem benzoilu, bromkiem acetylu lub bromocyjanem, lub z bezwodnikami, przede wszystkim z bezwodnikiem octowym, lub z fosgenem w obecności lub nieobecności organicznego rozpuszczalnika, takiego jak np. benzen, toluen, eter dwuizopropylowy, lub tetrahydrofuran, w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej. Halogenki lub bezwodniki kwasowe stosuje się w ilości równoważnikowej lub zwłaszcza przy występowaniu jednego atomu azotu w bocznym łańcuchu, w znacznym nadmiarze, przy czym w tym przypadku służą one jako jedyne środowisko reakcji. Przy dodaniu razem reagentów następuje często natychmiastowa reakcja z wydzieleniem ciepła i uwolnieniem halogenku niższego alkilu. Hydroliza utworzonego związku N-acylowego następuje np. w warunkach podanych dla odszczepiania reszty N-acylowej w łańcuchu bocznym.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się np. wychodząc ze znanych dwubenzo-(b,f) tiepin-10(11H)-onów, które mogą być podstawione

zgodnie z definicją X i Y. Takie związki alkiluje się w 11-pozycji np. za pomocą jodku metylu lub jodku etylu w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku, jak toluen, w obecności zasadowego środka kondensującego, jak np. amidku sodowego. Produkty kondensacji redukuje się w 10-pozycji np. za pomocą wodoru litowoglinowego w eterze i otrzymany związek 10-hydroksy przeprowadza się przez traktowanie chlorkiem tionylu w obecności środka wiążącego chlorowodór, takiego jak pirydyna i obojętnego rozpuszczalnika, jak benzen, w odpowiednie związki posiadające w pozycji 10 atom chloru. Wreszcie chlorowodór odszczepia się np. za pomocą tert-butyłanu potasu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak toluen i resztę alkilową w 10 pozycji bromuje się N-bromosukcynimidem w rozpuszczalniku takim jak np. czterochlorek węgla. Inne odpowiadające wyżej podanej definicji funkcjonalne pochodne związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 2 można otrzymywać w znany sposób.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, takimi jak kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenylloctowy i kwas migdałowy, przy czym część z tych soli jest w wodzie rozpuszczalna.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym 1, nie stanowią jednak jedynej postaci przeprowadzania sposobu według wynalazku. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 22,6 g dwubenzozo-(b,f)-tiepin-10(11H)-onu, o temperaturze topnienia 68°, w 220 ml absolutnego benzenu wkrapla się w ciągu 15 minut zawiesinę 4,3 g amidku sodowego w 12,6 ml absolutnego toluenu, w temperaturze 50–60° i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębia się do temperatury 45° i dodaje 20 g jodku metylu, przy czym utrzymuje się temperaturę reakcji w granicach 40–45°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze w ciągu 20 godzin, po czym dodaje jeszcze raz 5 g jodku metylu. I dalej miesza się utrzymując temperaturę 40–45° aż do reakcji obojętnej roztworu, co wymaga 24–36 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą, oddziela fazę organiczną, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym otrzymuje się 11-metylo-dwubenzozo-(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 148–150° przy 0,002 mm Hg (temperatura topnienia 62–64°).

b) Roztwór 20 g 11-metylo-dwubenzozo-(b,f) tiepin-10(11H)-onu w 50 ml absolutnego eteru wkrapla się w ciągu godziny do zawiesiny 2,4 g wodoru litowoglinowego w 75 ml absolutnego eteru. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po

oziębieniu zadaje się ostrożnie wodą, oddziela fazę organiczną, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość po destylacji w wysokiej próżni daje 11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzozo-(b,f) tiepin-10-ol o temperaturze wrzenia 142–144° przy 0,05 mm Hg.

c) Do roztworu 16,5 g 11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzozo-(b,f) tiepin-10-olu w 180 ml absolutnego benzenu i 19 ml absolutnej pirydyny wkrapla się podczas silnego mieszania w ciągu 42 godzin roztwór 5,1 ml chlorku tionylu w 70 ml absolutnego benzenu, przy czym temperatura reakcji podnosi się do 30°. Następnie miesza się mieszaninę w ciągu 4 godzin w temperaturze 40–50°, oziębia i zlewa roztwór reakcyjny nad wydzielonego chlorowodoru pirydyny. Przemywa dwukrotnie rozcieńczonym kwasem siarkowym, wreszcie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Otrzymuje się 10-chloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzozo-(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 140° przy 0,05 mm Hg. Jeżeli do destylatu doda się eteru, otrzymuje się wówczas czysty związek trans, o temperaturze topnienia 118–119°.

d) 9 g 10-chloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzozo-(b,f) tiepiny rozpuszcza się w roztworze 4,7 g tert. butyłanu potasu w 100 ml absolutnego toluenu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Po oziębieniu przemywa się starannie organiczną fazę wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 10-metylo-dwubenzozo-(b,f) tiepina przechodzi przy 0,001 mm Hg w temperaturze 114°, temperatura topnienia 51–52°.

e) 6,1 g 10-metylo-dwubenzozo-(b,f) tiepiny rozpuszcza się w 60 ml czterochlorku węgla i zadaje 5 g N-bromosukcynimidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się i ogrzewa do wrzenia za pomocą dwóch 200-watowych lamp lub mocno naświetla lampą kwarcową. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się we wrzeniu tak długo, aż cała ilość sukcydimidu będzie unosić się na powierzchni roztworu, co wynosi około 2 godzin. Następnie oziębia się, odciąga sukcydimid, przemywa organiczną fazę wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje całkowicie w obrotowej wyparce. Pozostałą olejową 10-bromometylo-dwubenzozo-(b,f) tiepinę jako surowy produkt dalej się przerabia. Czysty związek topnieje w temperaturze 83–85°.

f) Otrzymaną sposobem opisanym pod e) surową 10-bromometylo-dwubenzozo-(b,f) tiepinę rozpuszcza się w 25 ml absolutnego benzenu i dodaje do roztworu 5 g dwumetyloaminy w 50 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się 1 godzinę w temperaturze 50–60°. Następnie fazę organiczną przemywa się dokładnie wodą, suszy nad potażem i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość zadaje się eterem naftowym przy czym wykrystalizowuje 10-dwumetyloaminometylo-dwubenzozo-(b,f) tiepina. Po przekrystalizowaniu z eterem naftowego związek ten topnieje w temperaturze 114–116°. W analogiczny sposób otrzymuje się na przykład 10-(1'-pirolidynylometylo)-dwubenzozo-(b,f) tiepinę w postaci oleju, z którego można otrzymać za pomocą

alkoholowego roztworu kwasu solnego chlorowodoru 10-(1'-pirolidynylometylo)-dwubenzo(b,f) tiepinu, który po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu topnieje w temperaturze 37°.

g) Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I pod f) otrzymuje się stosując monometyloaminę zamiast dwumetyloaminy z surowej 10-bromometylo-dwubenzo(b,f) tiepiny 10-monometyloaminometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, której chlorowodoręk topnieje w temperaturze 234—237°.

Stosując odpowiednie zasady otrzymuje się w analogiczny sposób:

h) 10-[(4'-β-hydroksyetylo-1'-piperazylo)-metylo]-dwubenzo(b,f) tiepinę, temperatura topnienia dwuchlorowodoru 235—242°;

i) 10-[(4'-β-piwaloliloksyetylo-1'-piperazylo)-metylo]-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia dwuchlorowodoru 199—200°;

j) 10-[(4'-metylo-1'-piperazylo)-metylo]-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia dwuchlorowodoru 225—228°;

k) 10-aminometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, której zawierający wodę krystalizacyjną chlorowodoręk topnieje w temperaturze 228—231°.

Przykład II. Analogicznie do dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 2-chloro-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 141°. Stąd wytwarza się poprzez produkty pośrednie na przykład 2-chloro-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 125—128° (z etanolu), 2-chloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepin-10-ol (surowy produkt), 2,10-dwuchloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepinę (surowy produkt), 2-chloro-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 78° (z pentanu), 2-chloro-11-bromometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 114° (z eteru naftowego), produkty końcowe.

a) 2-chloro-11-dwumetyloaminoetylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 116° (z eteru naftowego) i

b) 2-chloro-11-(4'-metylo-1'-piperazylo)-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę o temperaturze topnienia 111—112° (z eteru naftowego).

Przykład III. Analogicznie do dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 8-chloro-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, który przekrystalizowany z eteru topnieje w temperaturze 119—120°. Z tego związku można otrzymywać poprzez 8-chloro-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 113° (z etanolu), 8-chloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepin-10-ol (surowy produkt), 2,11-dwuchloro-10-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepinę (surowy produkt), 2-chloro-10-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 68° (z pentanu), 2-chloro-10-bromoetylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 111—112° (z benzyny), produkty końcowe takie jak:

a) 2-chloro-10-dwumetyloaminometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 76—77° (z eteru naftowego) i

b) 2-chloro-10-piperidyno-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 118° (z benzyny).

Przykład IV. Analogicznie do dwubenzo(b,f)

tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 2-metoksy-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 131,5°. Z tego związku można otrzymywać poprzez produkty pośrednie: 2-metoksy-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 165—169° przy 0,02 mm Hg, 2-metoksy-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepin-10-ol, o temperaturze topnienia 167,5°, 2-metoksy-10-chloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 80°, 2-metoksy-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę o temperaturze wrzenia 153—155°, przy 0,011 mm Hg, 2-metoksy-11-bromoetylo-dwubenzo(b,f) tiepinę (surowy produkt), produkty końcowe w postaci 2-metoksy-11-dwumetyloaminometylo-dwubenzo(b,f) tiepiny, o temperaturze wrzenia 151° przy 0,01 mm Hg o temperaturze topnienia 92,5°. Chlorowodoręk tego produktu końcowego topnieje w temperaturze 230—231° (częściowy rozkład).

Przykład V. Analogicznie do dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 8-metylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 65—68° (z etanolu). Z tego związku wytwarza się poprzez produkty pośrednie 8,11-dwumetylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 148—151° przy 0,06 mm Hg, 8,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepin-10-ol (surowy produkt), 2,10-dwumetylo-11-chloro-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 138—141° przy 0,05 mm Hg, 2,10-dwumetylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 125—128° przy 0,01 mm Hg, 2-metylo-10-bromometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę (surowy produkt) jako produkt końcowy 2-metylo-10-dwumetyloaminometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 245—248°.

Przykład VI. Analogicznie do dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 3-chloro-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 143°, z którego można otrzymać poprzez produkty pośrednie 3-chloro-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 94°, 3-chloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepin-10-ol (surowy produkt), 3,10-dwuchloro-11-metylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepinę (surowy produkt), 3-chloro-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, 3-chloro-11-metylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 140° przy 0,001 mm Hg, 3-chloro-11-bromometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 118° jako produkty końcowe:

a) 3-chloro-11-dwumetyloaminometylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 70°, jak i

b) 3-chloro-11-(1'-pirolidynylometylo)-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 172—175° przy 0,001 mm Hg, chlorowodoręk topnieje w temperaturze 265—268° (rozkład).

Przykład VII. Analogicznie postępując, jak w przykładzie I pod a) i stosując równoważnikowe ilości jodku etylu zamiast jodku metylu otrzymuje się 11-etylo-dwubenzo(b,f) tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 152—154° przy 0,005 mm Hg. Z tego związku można otrzymać na przykład poprzez produkty pośrednie 11-etylo-10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepin-10-ol, o temperaturze wrzenia 163—165° przy 0,005 mm Hg, 11-etylo-10-chloro-

10,11-dwuhydro-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze topnienia 68° (z pentanu), 10-etylo-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 131° przy 0,015 mm Hg, 10-(α -bromoetylo)-dwubenzo(b,f) tiepinę (surowy produkt) następujące produkty końcowe:

a) 10-(α -dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo(b,f) tiepinę, o temperaturze wrzenia 160° przy 0,012 mm Hg jak i

b) 10-(α -monometyloaminoetylo)-dwubenzo(b,f) tiepinę, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 251—252°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepi-
ny o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y niezale-
żnie od siebie oznaczają wodór, atomy chloru
lub bromu, niższą resztę alkilową lub niższą
resztę alkoksylową, R₁ oznacza wodór lub resztę
metylową, R₂ — wodór lub niższą resztę alkil-
ową, R₃ ° wodór lub niższą resztę alkilową lub
R₂ i R₃ razem z sąsiadującym atomem azotu
i ewentualnie z przyłączonym tlenem tworzą
grupę iminową lub niższą grupę alkiloaminową,
grupę hydroksyalkiloiminową lub alkanoiloksy-
alkiloiminową jako człon pierścienia nasyconej
heterocyklicznej reszty o 5—7 członach pierście-
nia **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester-
związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym 2,
w którym R₁, X i Y mają wyżej podane zna-
czenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem
o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają

wyżej podane znaczenie, lub ze związkiem me-
talu pochodnej N-acylowej niższej alkiloaminy,
w razie potrzeby produkt reakcji poddaje się
hydrolizie ażeby odszczepić resztę acylową zwią-
zaną z atomem azotu łańcucha bocznego, ewen-
tualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1
z grupą iminową jako członem pierścienia trak-
tuje się tlenkiem niższego alkilenu, zdolnym do
reakcji monoestrem niższego alkanodiolu lub
zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoilok-
syalkanolu, ewentualnie otrzymany związek
o wzorze ogólnym 1, zawierający niższą grupę
hydroksyalkiloiminową jako człon pierścienia acy-
luje się do związku o niższej grupie alkanoilok-
syalkiloiminowej i otrzymany związek o wzo-
rze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól
z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**,
że na związek o wzorze ogólnym 1, zawierający
niższe reszty alkilowe jako R₂ i R₃ lub niższą
grupę alkiloiminową jako człon pierścienia
utworzonej przez R₂, R₃ i sąsiadujący azot reszty
heterocyklicznej, działa się organicznym halo-
genkiem kwasowym lub bezwodnikiem kwaso-
wym lub fosgenem i otrzymany związek, który
zawiera resztę acylową jako R₂ lub R₃, ewen-
tualnie grupę acyloiminową jako człon pierście-
nia, hydrolizuje się do związku o wzorze ogólnym 1,
w którym jeden z dwóch symboli R₂
i R₃ oznacza atom wodoru, a drugi niższą resztę
alkilową, lub który zawiera grupę iminową jako
człon pierścienia utworzonej przez R₂, R₃ i są-
siadujący azot reszty heterocyklicznej.

