



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.07.74 (P. 173111)

Pierwszeństwo: 22.05.74 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 9/00

Int. Cl.²
C07D 313/08

OZYTELNA
Urzędu Patentowego P. R. L.
Warszawa, Al. Niepodległości 18

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Société à Responsabilité Limitée CERPHA,
Arcueil (Francja)

Sposób wytwarzania eterów oksymu 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych eterów oksymu 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksyłową, n oznacza liczbę całkowitą 2 lub 3, Z₁ i Z₂ są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową lub Z₁ i Z₂ razem z atomem azotu, przy którym są umieszczone, mogą tworzyć rodnik heterocykliczny o najwyżej 5—7 atomach, który dodatkowo może zawierać drugi heteroatom, taki jak N lub O, przy czym związki te mogą występować w konfiguracji cis lub trans w stosunku do pierścienia benzenowego, jak również ich soli addycyjnych z kwasami z grupą aminową.

Opisano już (zbiór Czechosłow. Chem. Commun. 37, 868-886 (1972) eter oksymu 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu o wzorze 2 i sposób wytwarzania tej substancji, substancja ta różni się od substancji otrzymywanych sposobem według wynalazku pozycją podstawienia w pierścieniu benzenowym i właściwościami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że kwas fenoksymasłowy o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się śródcząsteczkowej acylacji w celu otrzymania 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu o wzorze 3, na który działa się związkiem o wzorze H₂N-O-A, w którym A oznacza bądź grupę (CH₂)_n-NZ₁Z₂ i reakcję przeprowadza się wtedy w rozpuszczalniku alkoholowym w środowisku kwaśnym w tempera-

2

turze wrzenia rozpuszczalnika, bądź też atom wodoru i reakcję przeprowadza się wtedy w pirydynie lub etanolu w temperaturze wrzenia, następnie na otrzymany w ten sposób związek przejściowy działa się w środowisku zasadowym związkiem o wzorze X-(CH₂)_n-NZ₁Z₂, w którym X oznacza atom chlorowca; przy czym R, n, Z₁, Z₂ mają wyżej podane znaczenie.

Sole z kwasami są wytwarzane przez działanie kwasem nieorganicznym lub organicznym na związki o wzorze ogólnym 1 rozpuszczone w odpowiednim rozpuszczalniku.

Stwierdzono, że substancje otrzymane w ten sposób były utworzone w 95 do 100% z izomeru geometrycznego oksymu w konfiguracji cis w stosunku do pierścienia benzenowego (badanie przeprowadzone za pomocą rezonansu magnetycznego pierścieniowego metodą spektrografii podczerwonej i chromatografii w fazie gazowej). Wydzielenie tego izomeru uzyskano z wysoką wydajnością przez przeprowadzanie stopniowych rekrytalizacji mieszaniny soli addycyjnych z grupą aminową z odpowiednio dobranymi kwasami; natomiast wydzielenie jego homologu trans jest w tych warunkach niezadawalające. Zaleca się przeprowadzenie, po wprowadzeniu grupy oksymino do heteropierścienia, częściowej izomeryzacji przy zastosowaniu znanej metody działając mocnym bezwodnym kwasem, zwłaszcza chlorowcowodorowym w rozpuszczalniku aprotowym, jeśli ta operacja

jest prowadzona ze związkami o wzorze 4, dokonuje się wtedy podstawienie tlenem według metody ogólnej. Oddzielenia dokonuje się tak samo, jak w przypadku homologu cis, przez rekrytalizację soli addycyjnych z kwasami biorąc pod uwagę fakt, że izomer trans jest na ogół lepiej rozpuszczalny od swojego homologu cis.

Etery oksymu wytwarzane w ten sposób mają działanie rozkurczowe na włókna gładkie jelitowe i mogą być stosowane w lecznictwie ludzi jako regulatory jelitowe.

W przykładach temperatury topnienia określono w aparacie Köflera. Dokonano analizy elementarnej nowych związków i rezultaty odpowiadają ogólnie przyjętym normom (pierwiastki stwierdzone: C, H, N, chlorowec). Rezonans paramagnetyczny elektroniczny pozwolił stwierdzić podstawienie tlenu i brak podstawienia azotu w oksymie.

Przykład I. Oksym 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-(dwumetyloaminoetylo)-5-onu.

A) — 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-on: 30 ml 85% kwasu fosforowego ($d = 1,71$) wlało do 530 ml bezwodnego toluenu, następnie pozwoliło dodano, dobrze mieszając, 84 g bezwodnika fosforowego. Mieszaninę utrzymywano dwie godziny na wrzącej łaźni wodnej, potem w tej samej temperaturze dodawano w ciągu dwóch godzin letni roztwór 24 g kwasu p-chlorofenoksymasłowego ($F = 123^\circ\text{C}$) w 800 ml bezwodnego toluenu. Ogrzewanie przedłużono do pięciu godzin, a następnie mieszaninę ochłodzono.

Górną warstwę toluenową oddzielono pozostałość mieszano w obecności takiej samej objętości wody, następnie po dekantacji mieszano dwukrotnie z taką samą objętością 5% roztworu sodu. Następnie zobjętniono ją przez płukanie wodą i osuszono siarczanem sodu. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymano 11,5 g żółtej oleistej cieczy.

Dolną warstwę fosforową wlało na 3 objętości potłuczonego lodu; roztwór ten w temperaturze otoczenia był dwukrotnie mieszany z eterem. Warstwy eterowe były mieszane w obecności 5% roztworu sodu i po zdekantowaniu warstwy wodnej zobjętniane i suszone siarczanem sodu. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymano 5 g żółtej oleistej cieczy.

Dwie frakcje oleiste połączone i destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 12 g ketonu w postaci bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia $105\text{--}108^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 0,02 mmHg.

B) — Oksym 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu.

Utrzymywano w ciągu 5 godzin 30 minut w temperaturze wrzenia pirydyny roztwór 50 g poprzednio otrzymanego benzoksepinonu i 26 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 200 ml pirydyny. Następnie odparowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości wlało 300 ml wody i trzykrotnie ekstrahowano warstwę wodną eterem. Roztwory organiczne przemycano wodą do obojętnego odczynu wody z przemycia, osuszono siarczanem sodu, a potem magnezem i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rekrytalizowano z etanolu absolutnego. Otrzymano 47 g czystego oksymu, substancji białej o temperaturze topnienia $101\text{--}102^\circ\text{C}$.

C) — Oksym-7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-(dwumetyloaminoetylo)-5-onu:

7,1 g poprzednio otrzymanego oksymu wprowadzono do 30 ml roztworu etylanu sodu w etanolu (przygotowanego z 0,9 g sodu); środowisko reakcyjne utrzymywano w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika; następnie wprowadzono tam 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i odparowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Dodano 4 g 2-chloroetylodwumetyloaminy i mieszaninę utrzymywano przez 6 godzin w temperaturze 80°C . Ochłodzono, odsączono sole nieorganiczne i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszczono w 1-normalnym wodnym roztworze kwasu chlorowodorowego, po ekstrakcji eterem roztwór zalkalizowano przez dodanie 1-normalnego roztworu wody. Oksym w eterze ekstrahowano chlorkiem metylenu i po osuszeniu odparowano rozpuszczalnik.

Oleistą pozostałość rozpuszczono w eterze, skąd chlorowodorek aminy wytrącono przez dodanie eteru chlorowodorowego. Chlorowodorek rekrytalizowano z mieszaniny octan etylu -izopropanol (75:25). Topi się on w temperaturze 180°C . Wydajność tego etapu wynosi 40%.

Przykład II. Oksym-7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-(dwumetyloaminoetylo)-5-onu: izomer w konfiguracji cis w stosunku do pierścienia benzenowego.

Do roztworu oksymu 5 g 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodano powoli mieszając 2 g 50% wodoru sodu, lekko przy tym chłodząc. Ta sól sodowa może być także wytworzona przez działanie etylanu sodu w etanolu rozpuszczonego w dwumetyloformamidzie.

Po godzinnych mieszaniu w temperaturze otoczenia wprowadzono do środowiska, w ciągu 15 minut, 3,1 g (2-chloro)-etylodwumetyloaminy. W godzinę po zakończeniu dodawano 200 ml wody i produkt ekstrahowano eterem. Następnie eter ekstrahowano 5% roztworem kwasu octowego; po czym warstwę wodną zalkalizowano przez dodanie K_2CO_3 i aminę ponownie ekstrahowano eterem.

Po osuszeniu roztworu organicznego odparowano rozpuszczalnik i oleistą pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura wrzenia eteru alkalicznego otrzymanego oksymu wynosiła 137°C pod ciśnieniem 2×10^{-2} mmHg. Wydajność liczona na aminę destylowaną wynosiła 60%. Jej chlorowodorek wytworzono w eterze rekrytalizowano z mieszaniny eter izopropylowy -1,2-dwuchloroetanu (60:40). Topi się on w temperaturze $115\text{--}116^\circ\text{C}$.

Sól ta może być również rekrytalizowana z octanu etylu. Jednak, jeśli jest ona w trakcie tej operacji poddana przedłużonemu ogrzewaniu, przybiera inną postać krystaliczną, której temperatura topnienia wynosi 132°C .

Izomer geometryczny tego eteru oksymu w konfiguracji cis w stosunku do pierścienia benzeno-

wego może być korzystnie oddzielony od swojego homologue trans w postaci jego soli addycyjnej z kwasem bromowodorowym przez rekrystalizację w izopropanolu. Ten bromowodorek topi się w temperaturze 114°C.

Przykład III. Oksym 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-/dwumetyloaminoetylo/-5-onu/izomer trans.

Roztwór 50 g oksymu 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu w 800 cm³ bezwodnego chloroformu nasycono bezwodnym kwasem chlorowodorowym i mieszano tę mieszaninę w temperaturze 20°C w ciągu około 24 godzin. Oddzielono utworzony osad i filtrat dwukrotnie przemyto nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodu, a następnie wodą aż do zobojętnienia. Fazę organiczną osuszono siarczanem sodu, a następnie odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrystalizowano z cykloheksanu. Otrzymano w ten sposób 40 g substancji o temperaturze topnienia 95°C — mieszaninę równoważnych ilości dwóch izomerów geometrycznych oksymu.

Przez chromatografię tej mieszaniny na kolumnie krzemionkowej stosując jako eluent eter etylowy można oddzielić jego homolog-izomer geometryczny o konfiguracji trans w stosunku do pierścienia benzenowego. Topi się on w temperaturze 150°C po rekrystalizacji z izopropanolu.

Przeprowadzono O-alkilację mieszaniny dwóch izomerów w stosunku 50/50 w dwumetyloformamidzie przy zastosowaniu metody opisanej w przykładzie II.

Otrzymana surowa amina była utworzona z izomerów dokładnie w tej samej proporcji, jaka była w substancji wyjściowej.

Hemifumaran z grupą aminową wytworzono w następujący sposób:

11,45 g otrzymanej oleistej cieczy rozpuszczono w 50 ml etanolu i dodano 4,3 g kwasu fumarowego. Roztwór utrzymywano 15 minut w stanie wrzenia, a następnie ochłodzono i dodano równą objętość eteru etylowego. Pozostały osad oddzielono. Składał się on co najmniej w 90% z izomeru o konfiguracji cis w stosunku do pierścienia benzenowego. Przesącz zalkalizowano przez dodanie węglanu sodu; następnie odparowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt w postaci aminy ekstrahowano eterem etylowym. Po osuszeniu roztworu wytworzono chlorowodorek aminy przez dodanie bezwodnego kwasu chlorowodorowego. Osad odsączono i osuszono. Oczyszczenia dokonano przyrządzając roztwór tego chlorowodoroku w rozpuszczalniku w temperaturze 25°C, zwłaszcza w etanolu, skąd go ponownie wytrącono przez dodanie eteru etylowego. Otrzymano w ten sposób 1,5 g chlorowodoroku izomeru geometrycznego w konfiguracji trans w stosunku do pierścienia benzenowego oksymu 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-/dwumetyloaminoetylo/-5-onu, który topi się w temperaturze 144°C.

Przykład IV. Wytworzenie oksymu 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-/dwumetyloaminoetylo/-5-onu wychodząc z 7-chloro-3,4-dwu-

wodoro-1-benzoksepino-5-onu i z 0-/dwuetyloaminoetylo/-hydroksyloaminy.

Do roztworu 19,65 g 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu w 100 ml etanolu absolutnego dodano 10,25 g dwuchlorowodoroku 0-/dwuetyloaminoetylo/-hydroksyloaminy i utrzymywano przez 5 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po półtorej godziny wrzenia wprowadzono ponownie do środowiska 10,25 g dwuchlorowodoroku 0-/dwumetyloaminoetylo/-hydroksyloaminy.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem do pozostałości wiano rozcieńczony roztwór kwasu chlorowodorowego, otrzymano warstwę wodną którą przemyto eterem, a następnie zalkalizowano przez dodanie węglanu sodu. Końcowy produkt ekstrahowano eterem. Warstwę organiczną osuszono siarczanem sodu, a potem magnezu i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 13,9 oleistej cieczy.

Chlorowodorek produktu końcowego wytworzono w eterze przez działanie gazowym kwasem chlorowodorowym. Po rekrystalizacji z mieszaniny eter izopropylowy-1,2-dwuchloroetan (60:40) w obecności węgla kostnego otrzymano 10,5 g chlorowodoroku pożądanej substancji w postaci białych kryształów topiących się w temperaturze 115—116°C.

Hemifumaran produktu końcowego wytworzono w etanolu przez dodanie kwasu fumarowego do roztworu aminy w proporcji ekwimolowej, a następnie wytrącono w tym środowisku przez dodanie eteru naftowego. Po rekrystalizacji z mieszaniny izopropanol-eter izopropylowy (50:50) czysty hemifumaran topił się w temperaturze 98°C.

Przykład V. Wytworzenie oksymu 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-/dwuetyloaminoetylo/-5-onu wychodząc z oksymu 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu,

Utrzymywano 15 godzin w temperaturze rozpuszczalnika mieszaninę utworzoną z 5,3 g oksymu 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu, 4,3 g chlorowodoroku (2-chloro) etyldwumetyloaminy, 10,7 g węglanu potasu i 50 ml benzenu, następnie odsączono osad nieorganiczny, warstwę benzenową przemyto 1-normalnym wodnym roztworem sody i produkt końcowy ekstrahowano 1-normalnym wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego. Po przemyciu eterem warstwę wodną zalkalizowano przez dodanie węglanu sodu i produkt końcowy ekstrahowano eterem. Po osuszeniu roztworami i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 7,8 g żółtej oleistej cieczy, z której wytworzono 6,3 g chlorowodoroku eteru zasadowego pożadanego oksymu. Temperatura topnienia chlorowodoroku wynosi 115—116°C.

Przykład VI. Oksym 7-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-0-/morfolinoetylo/-5-onu:

Otrzymano 11 g tego związku stosując metodę wytwarzania opisaną w przykładzie I, wychodząc z 7,6 g oksymu 6-chloro-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu i 6 g N-/2-chloroetylo/-morfoliny. Chlorowodorek wytworzony w eterze chlorowodo-

rowym i rekrytalizowany z octanu etylu topił się w temperaturze 140°C.

Przykład VII. Oksym 7-chloro-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/pirolidynoetylo/-5-onu:

Do 15,7 g 7-chloro-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-5-onu w roztworze 100 ml 95% etanolu dodano 16,3 g dwuchlorowodoru 0-/1-pirolidynoetylo/-hydroksyloaminy (t. t. = 150°C i kilka kropli stężonego kwasu chlorowodorowego i utrzymywano w ciągu 6 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, ponownie rozpuszczono pozostałość w 1-normalnym kwasie chlorowodorowym, nieprereagowany keton wyekstrahowano eterem, warstwę wodną zalkalizowano przez dodanie węgla sodu i aminę końcową ekstrahowano benzenem.

Roztwór benzenowy obficie przemyto wodą, a następnie osuszono siarczanem magnezu i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Chlorowodorek aminy wytworzono w eterze chlorowodorowym, a następnie rekrytalizowano z izopropanolu. Topił się on w temperaturze 154—155°C.

Wydajność w stosunku do ketonu wynosi 45%.

Przykład VIII. Oksym 7-chloro-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/dwuetyloaminopropyl/-5-onu.

Stosując metodę wytwarzania opisaną w przykładzie I i prowadząc reakcję jak w etapie (C) stosując 7,6 g oksymu i 4,9 g /3-chloro/-propylo-dwuetyloaminy otrzymano 7 g surowego produktu końcowego w postaci oleistej cieczy. Chlorowodorek wytworzony w eterze chlorowodorowym po rekrytalizacji izopropanolu topi się w temperaturze 166°C.

Przykład IX. Oksym 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/dwuetyloaminoetylo/-5-onu:

A) 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-5-on.

Do 300 ml bezwodnego toluenu dodano 40 ml stężonego kwasu fosforowego ($d = 1,71$), a następnie dobrze mieszając dodano powoli 70 g bezwodnika fosforowego. Mieszaninę utrzymywano 2 godziny na wrzącej łaźni wodnej; następnie w tej temperaturze w ciągu 2 godzin dodano letni roztwór 20 g kwasu p-metoksyfenoksymasłowego (A. 7 = 104°C) w 1 litrze bezwodnego toluenu. Mieszaninę utrzymywano przez 3 godziny na wrzącej łaźni wodnej, a potem ochłodzono. Górną warstwę toluenową zdekantowano, a warstwę dolną wiano do 2 objętości zmielonego lodu. Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia substancje organiczne ekstrahowano octanem etylu. Po przemyciu tej warstwy wodą, a następnie wodą z kwaśnym węglanem sodu i zobojętnieniu osuszono ją siarczanem magnezu i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 15,4 g oleistej cieczy, która po destylacji dała 12 g 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-5-onu. Temperatura wrzenia: 110°C pod ciśnieniem 0,02 mm Hg.

B) Oksym 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-5-onu.

Do roztworu 19,2 g 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-

-benzoksepin-5-onu w 45 ml etanolu dodano, 6,95 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszczonego w 15 ml wody i 5,3 g węgla sodu. Mieszaninę pozostawiono mieszając na 24 godziny w temperaturze otoczenia. Następnie dodano 100 ml wody, odparowano alkohol, roztwór wodny zalkalizowano przez dodanie sodu i nieprereagowany benzoksepinon wyekstrahowano eterem. Warstwę wodną zobojętniono i oksym ekstrahowano eterem. Po osuszeniu roztworu organicznego i odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano białą substancję stałą, która po rekrytalizacji z cykloheksanu dała 17 g produktu czystego o temperaturze topnienia 103—104°C.

C) Oksym 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/dwuetyloaminoetylo/-5-onu.

Dodano 5,84 g oksymu wytworzonego jak podano powyżej do 30 ml roztworu etylenu sodu przygotowanego z 0,8 g sodu i ogrzewano mieszaninę przez 1 godzinę na wrzącej łaźni wodnej. Następnie dodano 30 ml bezwodnego dwuetyloformamidu i odparowano alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem.

Do środowiska reakcyjnego dodano 3,2 g /2-chloro/-etylodwuetyloaminy i utrzymywano przez 1 godzinę na wrzącej łaźni wodnej. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono ponownie w 10% roztworze wodnym kwasu chlorowodorowego, przemyto tę warstwę 1 raz eterem i zalkalizowano przez dodanie 10% roztworu sodu.

Produkt końcowy ekstrahowano chlorkiem metylenu, warstwę organiczną osuszono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną oleistą ciecz destylowano. Temperatura wrzenia wynosi 160°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Otrzymano 4,1 g aminy końcowej; chlorowodorek wytworzony w eterze chlorowodorowym i rekrytalizowany w izopropanolu topił się w temperaturze 178°C.

Przykład X. Oksym 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/dwuetyloaminoetylo/-5-onu.

Stosując metodę wytwarzania opisaną w przykładzie IX i prowadząc reakcję jak w stadium (C), stosując 7,25 g oksymu i 6,8 g /2-chloro/-etylodwuetyloaminy otrzymano 7 g surowej aminy końcowej.

Chlorowodorek wytworzony w eterze chlorowodorowym po rekrytalizacji z octanu etylu topił się w temperaturze 108°C.

Przykład XI. Oksym 7-metoksy-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/dwuetyloaminopropyl/-5-onu:

Stosując metodę wytwarzania opisaną w przykładzie IX i prowadząc reakcję jak w stadium (C), stosując 5,85 g oksymu i 4 g /3-chloro/-propylo-dwuetyloaminy otrzymano 6,2 g aminy końcowej w postaci żółtej oleistej cieczy. Można wytworzyć hemiszcawian aminy w etanolu przeprowadzając reakcję aminy z kwasem w proporcji ekwiolowej. Po rekrytalizacji z etanolu czysty hemiszcawian topi się w temperaturze 130°C.

Przykład XII. Oksym 7-bromo-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-0-/dwuetyloaminoetylo/-5-onu:

A) 7-bromo-3,4-dwuodoro-1-benzoksepin-5-on:

Ten keton heterocykliczny wytworzono według metody opisanej w przykładzie I (A) wychodząc z kwasu p-bromofenoksymasłowego (t. t. = 132°C) z wydajnością 40%. Jego temperatura wrzenia wynosiła 105°C pod ciśnieniem 0,06 mm Hg.

B) Oksym-7-bromo-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepin-0-0/-dwuetyloaminoetylo/-5-onu:

Aminę wytworzono przez działanie na poprzednio otrzymany benzoksepinon dwuchlorowodorkiem 0-0/-dwuetyloaminoetylo/-hydroksyloaminy według metody opisanej w przykładzie IV: wychodząc z 7 g 7-bromo-3,4-dwuwodoro-1-benzoksepin-0-5-onu otrzymano 4,5 g produktu końcowego w postaci oleistej cieczy.

Chlorowodorek tej aminy wytworzony w eterze przez działanie gazowego kwasu chlorowodorowego i oczyszczony przez rozpuszczenie w etanolu i ponowne wytrącenie przez dodanie eteru etylowego topił się w temperaturze 138°C.

Wydajność chlorowodoru liczona na keton wyjściowy wyniosła 50%.

Badania toksykologiczne i farmakologiczne substancji otrzymanej sposobem według wynalazku wykazały oryginalność ich działania w porównaniu ze znanymi substancjami. Próby były przeprowadzone z solami addycyjnymi kwasów amin. Ostrą toksyczność określono na myszy Swiss C.D., samcu o średniej wadze 20 gramów, po podaniu doustnym i dożylnym, substancji otrzymanej sposobem według wynalazku.

Działanie rozkurczowe na włókna gładkie jelitowe badano in vitro na organie oddzielnym i in vivo na psie uśpionym przy zastosowaniu następującej techniki:

— przy próbach na organie oddzielnym: część

ki morskiej umieszczono na przeżycie w 50 ml natlenianego i termostatowanego (37°C) roztworu Tyrode'a. Aktywność związków badano poprzez odruchy organu, jak również poprzez przeciwdziałanie wywołane dodaniem do kąpieli roztworu chloru baru lub acetylocholino. Rejestracji ruchów dokonywano na fizjografie DMP 4A Roucaire'a.

— przy próbach in vivo: zwierzęciu uśpionemu chloralem wprowadzono lek do końcowej części dwunastnicy i rejestrowano ruchy jelitowe na poligrafie Beckman'a za pośrednictwem czujnika Statham PM 97.

Wyniki dotyczące toksyczności ostrej i działania rozkurczowego in vitro zamieszczono w tablicy.

Próby in vivo wykazały, że substancje wytwarzane sposobem według wynalazku w szczególności według przykładów I, II, VII, VIII i XII, w dawce 2 mg/kg podane I.V. miały skutek porównywalny lub nawet lepszy od działania atropiny podanej w dawce 50 mg/kg — dotyczy to zmniejszenia napięcia i perystaltyki jelit ale, przeciwnie niż atropina, to działanie rozkurczowe występuje obok działania antycholinergicznego i porażającego nerw błędny.

Środki lecznicze zawierające jako składnik czynny co najmniej jedną substancję wytworzoną sposobem według wynalazku mogą być stosowane na przykład, w postaci tabletek lub w postaci zastrzyków. Tabletki mogą zawierać około 75 mg składnika czynnego i dodatki takie, jak celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloamidon, talk i stearynian magnezu. Ampułki do zastrzyków mogą zawierać około 25 mg składnika czynnego i odpowiednią ilość glikolu do izotonizacji produktu.

Tablica

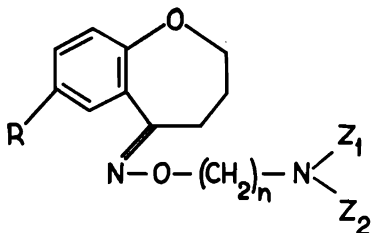
Związek z przykładu	Toksyczność — mysz DL ₅₀ (mg/kg)		Organy oddzielone: Minimalna dawka czynna Stężenie w mg/ml	
	P.O.	I.V.	Rozkurczanie dwunastnicy szczur	Antyacetylocholina świnka morska Jelito kręte
(I) (chlorowodorek)	150	32	0,06	5,5
(II) (chlorowodorek)	420	37	0,1	1
(VI) (chlorowodorek)	1000	120	0,15	5,5
(VII) (chlorowodorek)	450	35	1,5	1,3
(VIII) (chlorowodorek)	500	60	0,12	3,5
(IX) (chlorowodorek)	500	35	0,12	1,5
(X) (chlorowodorek)	450	45	0,5	0,5
(XI) (hemiszcawian)	1000	—	0,3	0,2
(XII) (chlorowodorek)	250	40	0,1	0,1
Atropina (siarczan)	600	90	nieczynny	0,006

Zastrzeżenia patentowe

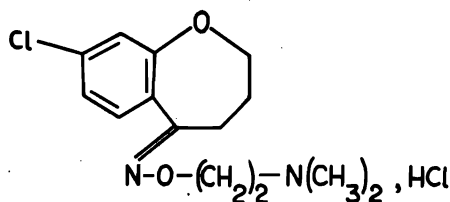
1. Sposób wytwarzania nowych eterów oksymu 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu o ogólnym wzorze 1 i ich soli addycyjnych z kwasem, w którym R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, n oznacza liczbę całkowitą 2 lub 3, Z₁ i Z₂ są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową lub Z₁ i Z₂ razem z atomem azotu, przy którym są umieszczone, mogą tworzyć rodnik heterocykliczny o najwyżej 5-6 atomach, który dodatkowo może zawierać drugi heteroatom taki jak O lub N, przy czym związki te mogą występować w konfiguracji cis lub trans w stosunku do pierścienia benzenowego, **znamienny tym**, że kwasy fenoksymasłowe o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się śródcząsteczkowej acylacji w celu otrzymania 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu, na który działa się w rozpuszczalniku związkiem o wzorze H₂N—O—A, w którym A oznacza grupę /CH₂/n—NZ₁Z₂ i końcowy produkt ewentualnie przeprowadza się w sól w rozpuszczalniku stosując kwas nieorganiczny lub organiczny, a następnie oddziela się izomery geometryczne o konfiguracji cis w stosunku do pierścienia benzenowego związków o wzorze 1 od ich homologów trans, przez przeprowadzenie stopniowej rekrytalizacji soli addycyjnych dowolnie dobranych kwasów.

2. Sposób wytwarzania nowych eterów oksymu

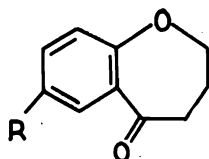
3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu o ogólnym wzorze 1 i ich soli addycyjnych z kwasem, w którym R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, n oznacza liczbę całkowitą 2 lub 3, Z₁ i Z₂ są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową lub Z₁ i Z₂ razem z atomem azotu, przy którym są umieszczone, mogą tworzyć rodnik heterocykliczny o najwyżej 5-6 atomach, który dodatkowo może zawierać drugi heteroatom taki jak O lub N, przy czym związki te mogą występować w konfiguracji cis lub trans w stosunku do pierścienia benzenowego, **znamienny tym**, że kwas fenoksymasłowy o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się śródcząsteczkowej acylacji w celu otrzymania 3,4-dwuwodoro-1-benzoksepino-5-onu, na który działa się w rozpuszczalniku związkiem o wzorze H₂N—O—A, w którym A oznacza atom wodoru po czym na otrzymany związek przejściowy działa się w obecności zasady związkiem o wzorze X—CH₂/n—NZ₁Z₂, w którym X oznacza atom chlorowca i ewentualnie końcowy produkt przeprowadza się w sól w rozpuszczalniku stosując kwas nieorganiczny lub organiczny, a następnie rozdziela się izomery geometryczne o konfiguracji trans w stosunku do pierścienia benzenowego związków o wzorze 1 od ich homologów cis, oraz prowadzenie krystalizacji soli addycyjnych z kwasami mieszaniny otrzymanych izomerów po przeprowadzeniu częściowej izomerizacji w środowisku bezwodnego kwasu.



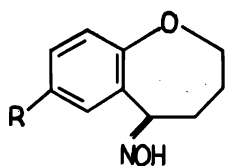
WZÓR 1



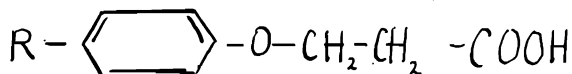
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



Wzór 5