



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46411

 Kl. 12 p, 5
 Kl. internat. C 07 d 41/08

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych związków N-heterocyklicznych

Patent trwa od dnia 10 listopada 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków N-heterocyklicznych o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Podstawione w pierścieniu azepinowym przez resztę węglowodorową 5 H-dwubenzo (b,f) azepina i 10,11-dwuhydro- 5 H-dwubenzo (b,f) azepina, jak i ich pochodne, były dotychczas nieznanne. Stwierdzono, że N-pochodne związku o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę alkilową, alkenylową, aryłową lub aralkilową, przy czym grupy metylenowe mogą być zastąpione przez atom tlenu, a rdzeń benzenowy może być podstawiony przez chlorowiec, R_2 oznacza wodór lub resztę alkilową albo alkenylową, X_1 i X_2 oznaczają wodór lub razem dodatkowe wiązanie, Y_1 i Y_2 niezależnie od siebie oznaczają wodór, atom chlorowca lub niższą resztę alkilową i jeden z tych symboli oznacza także niższą resztę alkoksylową, z oznacza resztę alkilenową, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym i o 2–6 atomach węgla, a Am

oznacza niższą grupę dwualkiloaminową, przy czym jedna z dwóch reszt alkilowych w Am może być związana bezpośrednio z resztą alkilenową z lub obydwie reszty alkilowe w Am mogą być związane między sobą wprost lub przez atom tlenu, niższą grupą alkiloanową, hydroksyalkiloaminową lub alkanoloalkiloaminową, posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, szczególnie działanie przeciwalergiczne, przeciwwymiotne, przeciwkonwulsyjne i uspokajające oraz potęgujące działanie innych leków, zwłaszcza narkotyków.

Czwartorzędowe sole amoniowe, które pochodzą od poprzednio zdefiniowanych III rząd. zasad, działają jako Ganglioplegica.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez wprowadzenie w reakcję związku, o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 i Y_2 mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka kondensującego, ze zdolnym do reakcji estrem aminoalkoholu, o wzorze ogólnym

nym 3, w którym Z i Am mają wyżej podane znaczenie.

Jako środki kondensujące nadają się szczególnie amidek sodowy, amidek litowy, amidek potasowy, sól, potas, butylolit, fenylolit lub woderek litowy. Reakcja może zachodzić w obecności lub nieobecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen i ksyleny.

Produktami wyjściowymi, o wzorze ogólnym 2 są np. 10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-etylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-etylo-11-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-n-butyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-fenyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 10-benzyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina i 10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina.

Te związki można wytwarzać wychodząc z ewentualnie podstawionych 5-acylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepin, gdy się je poddaje bromowaniu w położeniu 10 za pomocą bromosukcynimidu, odszczepieniu bromowodoru, np. przez ogrzewanie z III rzęd. zasadami organicznymi lub traktowanie alkoholowym ługiem potasowym na zimno i przez przeniesienie bromu do powstającego podwójnego wiązania przeprowadza w 5-acylo-10,11-dwubromo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę. Tę ostatnią można przez traktowanie co najmniej podwójną ilością molową związków metalu alkalicznego niskocząsteczkowych alkanoli przy jednoczesnym odszczepieniu bromowodoru i grupy acylowej, przeprowadzić w 10-alkoksy-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę. Tę najpierw alkiluje się w położeniu 5, np. metyluje lub benzyluje i związki 5-alkilo- ewentualnie 5-benzyl- — poddaje się hydrolizie, korzystnie kwaśnej do ewentualnie podstawionych 5-alkilo- lub 5-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepin -10 (11 H)-onów. W razie życzenia wprowadzenia odmiennej od wodoru reszty R_2 za pomocą amidku sodowego w obojętnym organicznym rozpuszczalniku przeprowadza się otrzymane związki w pochodne sodowe w położeniu 11, po czym te ostatnie wprowadza się w reakcję ze zdolnymi do reakcji estrami niższych alkanoli lub alkenoli, np. niższymi haloidkami alkilowymi lub haloidkami alilowymi. Otrzymane wówczas 11- podstawione 5-alkilo- lub 5-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepin 10 (11 H)-ony ewentualnie wyżej wymienione 5-alkilo- lub 5-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepin -10

(11 H)-ony w celu prowadzenia reszty R_1 poddaje się reakcji Grignard'a z organicznymi haloidkami magnezowymi, otrzymane 10- podstawione ewentualnie 10,11- dwupodstawione 10-hydroksy-10,11-dwuhydro-5-alkilo- lub 5-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f)-azepiny przez odszczepienie wody przeprowadza się w podstawione w pozycji 10 lub dwupodstawione, w pozycjach 10,11 5-alkilo- lub 5-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny i te ewentualnie po uwodornieniu niearomatycznego podwójnego wiązania przez traktowanie stężonym kwasem bromowodorowym na gorąco, odalkilowuje się ewentualnie, odbenzylowuje. Ponieważ resztę benzylową można odszczepić w niższej temperaturze niż np. grupę metylową, a z drugiej strony przy działaniu stężonym kwasem bromowodorowym w 10,11-nienasyconych związkach w wyższych temperaturach np. przy ogrzewaniu do wrzenia ze stężonym kwasem bromowodorowym, mogą wystąpić przegrupowania, stosuje się do wytwarzania 10,11- nienasyconych związków, o wzorze ogólnym 2 celowo produkty pośrednie z resztą benzylową w położeniu 5.

Zdolnymi do reakcji estrami aminoalkoholi, o wzorze ogólnym 3 są przede wszystkim haloidki, np. następujące:

Chlorek dwuamindetylowy, chlorek dwuetyloaminoetylowy, chlorek metyloetyloaminoetylowy, chlorek β -dwumetyloaminoizopropylowy, chlorek β -dwumetyloaminoizopropylowy, chlorek γ -dwumetyloaminopropylowy, chlorek γ -dwumetyloaminobutylowy, δ -dwumetyloaminobutylowy, chlorek γ -dwumetyloamino- β -metylopropylowy, chlorek α -metylo- γ -dwumetyloamino-n-amyłowy, chlorek β -(dwo-n-propyloamino)-etylowy, chlorek β -(dwo-n-butyloamino)-etylowy, chlorek β -(dwo-izobutyloamino)-etylowy, chlorek pirolidynoetylowy, chlorek piperidynoetylowy, chlorek γ -pirolidyno-propylowy, chlorek γ -piperidynopropylowy, chlorek morfolinoetylowy, chlorek γ -morfolinopropylowy, chlorek β -(4-metylopiperazynylo-1)-etylowy, chlorek γ -(4-metylopiperazynylo-1)-propylowy, chlorek β -(4-acetoksyetylopiperazynylo-1)-etylowy, chlorek γ -(acetoksyetylopiperazynylo-1)-propylowy i chlorek 1-metylopiperidylo-(3)-metylowy oraz odpowiednie bromki i jodki.

Według innego sposobu, wytwarza się nowe związki N-heterocykliczne, o wzorze ogólnym 1 przez ogrzewanie związków, o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 , X_1 , H_2 , Y_1 , Y_2 , Z i Am mają wyżej podane znaczenie, aż do odszczepienia 1 mola dwutlenku węgla. Związki o

wzorze ogólnym 4 można otrzymywać np. przez działanie fosgenem na związki o wzorze ogólnym 2 i reakcję utworzonych 10-podstawionych lub 10,11-dwupodstawionych 5-chlorokarbonylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepin ewentualnie odpowiednich 10,11- dwuhydrozwiązków z aminoalkoholami, o wzorze ogólnym 3.

Następny sposób wytwarzania związków, o wzorze ogólnym 1 polega na wprowadzeniu w reakcję zdolnego do reakcji estru związku, o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, szczególnie haloidku, z II rzęd. aminą o wzorze ogólnym 6, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, przy czym zgodnie z naturą tego związku, nie może być wiązania między resztą alkilową w Am i Z . Reakcja może następować w umiarkowanie wysokiej temperaturze np. 60—120° w obojętnym rozpuszczalniku np. niskocząsteczkowym alkanolu lub alkanonie, przy czym celowy jest nadmiar wprowadzonej w reakcję aminy jako środka wiążącego kwas. W zależności od temperatury wrzenia stosowanej aminy i rozpuszczalnika, jak i wymaganej temperatury reakcji, należy ewentualnie reakcję prowadzić w zamkniętym naczyniu. Zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 5 otrzymuje się np. przez reakcję pochodnych metalu alkalicznego związków, o wzorze ogólnym 2 z tlenkiem alkilenowym i reakcję otrzymanych pochodnych hydroksyalkilowych z nieorganicznymi haloidkami kwasów, chlorem kwasu metanosulfonowego lub kwasu arylosulfonowego. Otrzymuje się 10-podstawione lub 10,11-dwupodstawione 5-chlorowcoalkilo-; 5-metanosulfonoloksyalkilo — ewentualnie 5-arylosulfonoloksyalkilo-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny ewentualnie odpowiednio 10,11-dwuhydrozwiązki. Do tych związków można dojść także w jednym stadium przez reakcję związków metalu organicznego związków, o wzorze ogólnym 2 z dwuchlorowcoalkanami, szczególnie takimi, które mają dwa różne atomy chlorowca lub z estrami chlorowcoalkilowymi kwasu arylosulfonowego. Zdolne do reakcji estry związków, o wzorze ogólnym 5 mogą reagować np. z dwumetyloaminą, metyloetyloaminą, dwuetyloaminą, dwu-n-butyloaminopirolidyną, piperydyną, morfoliną, 4-metylopiperazyną, 4-(β-hydroksyetylo)-piperazyną lub 4-(β-acetoksyetylo)-piperazyną.

Według jeszcze innego sposobu wytwarza się związki, o wzorze ogólnym 1 przez traktowanie związku, o wzorze ogólnym 7, w którym Am_1 oznacza I rzęd. grupę aminową lub grupę mo-

noalkiloaminową, R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, za pomocą niższego środka alkilującego. Substancje wyjściowe, o wzorze ogólnym 7 otrzymuje się np. jeśli analogicznie do poprzedniego sposobu zamiast II-rzęd. aminy, o wzorze ogólnym 6 wprowadzi się w reakcję amoniak, lub niższą monoalkiloaminę ze zdolnym do reakcji estrem związku, o wzorze ogólnym 5, lub np. przez redukcję lub uwodornienie 10-podstawionej lub 10,11-dwupodstawionej 5-cyjanoalkilo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f)-azepiny. Jako niższe środki alkilujące stosuje się np. siarczan dwumetylowy, siarczan dwuetylowy, jodek metylowy, jodek etylowy, bromek etylowy, bromek n-propylowy, ester metylowy kwasu p-toluenosulfonowy i ester metylowy kwasu 2,4'-dwunitrobenzenosulfonowy, w obecności środka wiążącego kwas, np. węgla sodowego lub potasowego i obojętnego organicznego rozpuszczalnika np. formaldehydu w obecności kwasu mrówkowego.

W końcu otrzymuje się związki, o wzorze ogólnym 1 przez traktowanie związków, o wzorze ogólnym 8 w którym Z_1 i Am_2 oznaczają reszty, odpowiadające resztom Z i Am , z tą różnicą, że w co najmniej jednej z nich zamiast grupy metylenowej występuje grupa karbonylowa związana z atomem azotu. R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 i Y_2 mają wyżej podane znaczenie, wodorkiem metalu alkalicznego — metalu ziem, szczególnie wodorkiem litowo-glinowym. Ten sposób ma specjalne znaczenie w wytwarzaniu 10-podstawionych lub 10,11-dwupodstawionych 5-(α-III rzęd. aminometyloalkilo)-dwubenzo (b,f) azepin i ich 10,11-dwuhydro pochodnych, ponieważ te związki wytwarzane np. poprzednio podanym sposobem otrzymuje się razem z powstającymi przez przegrupowanie izomerycznymi 5-(β-III rzęd. aminoalkilo)-związkami. Do wytwarzania poprzednio wymienionych związków potrzebne 10-podstawione lub 10,11-dwupodstawione 5-(α-III rzęd. aminokarbonyloalkilo)-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny i ich 10,11-dwuhydro-pochodne, otrzymuje się np. przez reakcję pochodnych metalu alkalicznego związków o wzorze ogólnym 2 z niskocząsteczkowymi dwualkilamidami kwasu α-bromoalkanokarboksylowego-pirolidydami, -piperydami, -morfolidami lub -4-alkilopiperazydami kwasu α-bromoalkanokarboksylowego. Dalszymi produktami wyjściowymi, o wzorze ogólnym 8 są np. ewentualnie podstawione 5-(dualkiloaminoalkanoilo)-, 5-(piperydinoalkanoilo)-, 5-(N'-alkiloalkanoiloaminoalkilo)-, 5-(N: N'-dualkanoiloaminoalki-

lo)-, pochodne 5-sukcynimidoalkilo- i 5-glutamidoalkilowe dla odpowiedniego znaczenia R_1 , R_2 , Y_1 , Y_2 podstawionych 5 H-dwubenzo (b,f) azepin i 10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepin. Pochodne 5-dwualkiloaminoalkanoilowe, otrzymuje się np. przez reakcję pochodnych metalu alkalicznego związków, o wzorze ogólnym 2 z haloidkami kwasów chlorowcoalkanokarboksylowych i dalszą reakcją otrzymanych 5-chlorowcoalkanoilowych związków z odpowiednimi aminami, o ogólnym wzorze 6. Dalsze wyżej wymienione produkty wyjściowe otrzymuje się np. przez reakcję zdolnego do reakcji estru związków o wzorze ogólnym 5 ze związkami metalu alkalicznego niższych. N-alkiloamidów kwasu alkanokarboksylowego, imidów kwasu dwualkanokarboksylowego, sukcydimidu lub glutarimidu lub przez acylowanie ewentualnie podstawionych 5-monoalkiloaminoalkilo- lub 5-aminoalkilo-10-alkilo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepin, o wzorze ogólnym 7.

Przez przegrupowanie zdolnych do reakcji estrów, szczególnie haloidków i siarczanów alifatycznych lub aralifatycznych alkoholi, np. jodku metylu, siarczanu dwumetylu, bromku etylu, jodku etylu lub chlorku benzylu, powstają z III rzęd. amin, o wzorze ogólnym 1 w zwykły sposób czwartorzędowe związki amoniowe, przy czym reaguje grupa Am.

Z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas octowy, kwas cytrynowy, kwas jabłkowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas winowy, kwas benzoowy i kwas fталowy, tworzą się III rzęd. sole zasadowe, które są częściowo rozpuszczalne w wodzie.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków. Części oznaczają części wagowe, które mają się do części objętościowych jak g do cm³. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 600 części 5-acetylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny w 1200 częściach objętościowych chloroformu podczas mieszania w temperaturze 5—10° wkrapla się 407 części bromu w 250 częściach objętościowych chloroformu. Odbarwiony roztwór, miesza się dalej i oziębia do temperatury -10°, przy czym występuje krystalizacja 5-acetylo-10,11-dwubromo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo

(b,f) azepiny, którą odsącza się i suszy w próżni. Temperatura topnienia 136—138°.

b) Do roztworu 135 części sodu w 1000 częściach objętościowych destylowanego metanolu wprowadza się przy silnym mieszaniu 125 części 5-acetylo-10,11-dwubromo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo-(b,f) azepiny i roztwór ogrzewa się do wrzenia w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się 500 części objętościowych metanolu i roztwór reakcyjny ogrzewa się dalej w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu dodaje się powoli 500 części wody, przy czym wypada krystaliczny surowy produkt, który odsącza się gruntownie wodą przemysłową i w próżni suszy w temperaturze 60°. Przez przekrystalizowanie w 350 częściach objętościowych absolutnego alkoholu otrzymuje się 10-metoksy-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę. Temperatura topnienia 124°.

c) 111,5 części 10-metoksy-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny i 95 części jodku metylu rozpuszcza się w 500 cm³ absolutnego wolnego od tiofenu benzenu. W ciągu 1 i 1/2 godziny wkrapla się w temperaturze 43—45° zawiesinę z 26 części amidku sodowego w toluenie. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny do temperatury 55° i w końcu ogrzewa do wrzenia 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu zadaje się wodą, oddziela warstwą benzenową i gruntownie przemysłową wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym i stęża, występuje krystalizacja. Kryształy odsącza się i przemysłową małą ilością zimnego benzenu. Otrzymana 5-metylo-10-metoksy-5 H-dwubenzo (b,f) azepina topnieje w temperaturze 145—146°.

d) 116 części 5-metylo-10-metoksy-5 H-dwubenzo (b,f)-azepiny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 500 częściach 2 n kwasu solnego w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu ekstrahuje się wydzielone kryształy benzenem. Roztwór benzenowy przemysłową wodą, suszy i stęża, wykrysztalizowuje przy tym 5-metylo-5 H-dwubenzo (b,f)-azepin-10 (11 H)-on, który odsącza się go i przemysłową małą ilością benzenu. Temperatura topnienia +04°.

e) Do roztworu Grignard'a z 18,7 części magnezu i 168 części jodku metylu w 250 częściach objętościowych absolutnego eteru, w temperaturze 5—8° wkrapla się roztwór 85 części 5-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepin-10 (11 H)-onu w 200 częściach objętościowych absolutnego benzenu. Miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej i wylewa roztwór reakcyjny do mieszaniny 500 części lodu i 300

części chlorku amonowego. Warstwę benzenową oddziela się, warstwę wodną jeszcze raz ekstrahuje benzenem. Połączone benzenowe roztwory przemywa wodą, suszy i odparowuje.

Pozostającą olejową pozostałość zalewa się absolutnym eterem, przy czym występuje krystalizacja. Tak otrzymaną 5,10-dwumetylo-10-hydroksy-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę odsącza się i zimnym eterem przemycia. Temperatura topnienia 128°.

f) 65 części powyższego związku hydroksylowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 325 częściami 2n kwasu solnego w ciągu 15 minut. Po oziębieniu krystalizuje 5,10-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, którą odsącza się i przekrystalizowuje w benzenie. Temperatura topnienia 96–97°.

g) 30 części 5,10-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny w 1200 częściach objętościowych absolutnego alkoholu i porcjami zadaje 100 częściami sodu. Na koniec w celu całkowitego rozpuszczenia sodu mieszaninę ogrzewa się. Oddestylowuje się alkohol możliwie całkowicie, dodaje wody i oziębia w kąpieli z lodem, przy czym wykryształizowuje 5,10-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina. Temperatura topnienia 79–81°.

Zamiast chemicznej redukcji można przeprowadzić uwodornienie katalityczne.

h) 24 części powyższego produktu reakcji ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną ze 150 częściami objętościowymi 48%-owego kwasu bromowodorowego, w ciągu 3 godzin oziębia się, przy czym wykryształizowuje bromowodorek 5-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny. Odsącza się go i rozdziela między wodę i eter, przy czym występuje hydroliza. Eterowy roztwór zasady przemycia się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Po dodaniu pentanu krystalizuje wolna zasada. Temperatura topnienia 72–73°.

Jeśli do reakcji Grignard'a stosuje się c) jodek etylu zamiast jodku metylu, otrzymuje się olejowy związek hydroksylowy, z którego analogicznie otrzymuje się d), c) i f) 5-metylo-10-etylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,01}$ 148–150°, 5-metylo-10-etylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,005}$ 137–139° i 10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, o temperaturze topnienia 57–58°.

i) 8 części 10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny, rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych absolutnego benzenu. Dodaje się benzenowy roztwór zasady z 8 części chlorowodoru chlorku dwumetyloaminoety-

lowego, w temperaturze 50–55° wkrapla się 2,2 części amidku sodowego, zawieszonoego w toulenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, po oziębieniu zadaje się wodą. Warstwę benzenową oddziela się i 4 razy ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym. Przezroczyste wyciągi w kwasie solnym alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i wydzielony olej ekstrahuje eterem naftowym. Rozwór w eterze naftowym przemycia się wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 5-(β-dwumetyloaminoetylo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina przechodzi w temperaturze 133–135°, pod ciśnieniem 0,001 mm.

Utworzony w acetonie za pomocą alkoholowego kwasu solnego chlorowoderek, topnieje w temperaturze 193–195°.

Analogicznie można otrzymywać:

5-(γ-dwumetyloaminopropilo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,002}$ = 140°.

Chlorowoderek, temperatura topnienia: 167–168°. 5-(γ-piperydynopropilo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę $Kp_{0,001}$ = 168°.

Chlorowoderek, temperatura topnienia 181° 5-(β o morfolinoetylo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,005}$ = 175°.

Chlorowoderek, temperatura topnienia 216° 5-(β-pirolidilo-(1')-etylo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę $Kp_{0,001}$ = 155–156°.

Chlorowoderek, temperatura topnienia 217–219°. 5-(γ-dwumetyloaminopropilo)-10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę $Kp_{0,005}$ = 152–154°.

Chlorowoderek, temperatura topnienia 141–143°. 5-(γ-(4'-metylopiperazynylo-1')-propilo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę $Kp_{0,005}$ = 185–189°.

Przykład II. Do roztworu 16 części 10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny i 18 części 1-(γ-chloropropilo)-4-metylopiperazyny w 160 częściach objętościowych toulenu, w temperaturze 50°, podczas mieszania, wkrapla się powoli zawieszinę 4 części amidku sodowego w absolutnym toulenu i całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną około 16 godzin. Po oziębieniu zadaje się mieszaninę reakcyjną wodą, usuwa warstwę benzenową i ekstrahuje 4 razy kwasem solnym. Przezroczysty wyciąg w kwasie solnym alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i wytrącony olej rozpuszcza

w eterze. Eterowy roztwór przemywa się wodą, suszy i odparowuje.

Pozostający surowy olej rozpuszcza się w acetonie. Przy dodaniu alkoholowego kwasu solnego krystalizuje dwuchlorowodorek 5-(γ -(4'-metylopiperazynylo-1')-propylo)-10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepiny. Temperatura topnienia 244—245°.

Analogicznie wytwarza się: dwuchlorowodorek 5-(γ -(4'-metylopiperazynylo-1')-propylo)-10-etylo-5-dwubenzo (b,f) azepiny, temperatura topnienia 207—209°.

5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-etylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę $Kp_{0,05} = 161-162^\circ$

5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-metylo-5 H-dwubenzo-(b,f) azepinę, $Kp_{0,015} = 159-160^\circ$

5-(γ -dwumetyloaminopropylo) - 10-benzyl-11-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,003} = 210^\circ$,

5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-etylo-11-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,01} = 165-168^\circ$,

5-(β -pirolidyl-1)-etylo)-10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,01} = 152-153^\circ$.

Chlorowodorek, temperatura topnienia 198—199°,

5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,003} = 135-138^\circ$,

5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo-(b,f) azepinę, temperatura topnienia 78—79°,

5-(γ -(4'-metylopiperazynylo-1')-propylo)-10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, temperatura topnienia 110-111°,

5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę, $Kp_{0,005} = 185-190^\circ$ i 5-(γ -(4'-metylopiperazynylo-1')-propylo)-10-benzyl-5 H-dwubenzo (b,f) azepinę.

Przykład III. 21 części 10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f)-azepiny i 22 części 1-chloro-3-bromopropanu rozpuszcza się w 200 częściach objętościowych absolutnego benzenu i w temperaturze 60—62° podczas mieszania zadaje 5,6 częściami amidku sodowego w absolutnym toluenie w ciągu 1 godziny. Zawiesinę miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze 65°, oziębia i zadaje wodą. Oddziela się warstwę organiczną, przemywa dokładnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostaje w postaci oleju surowa 5-chloro (γ -chloropropylo)-10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, którą z 20 częściami jodku sodowego i 29 częściami 1-(β -hydroksyetylo)-piperazyny w 200 częściach objętościowych butanonu ogrzewa do

wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 22 godzin. Następnie oddestylowuje się w znacznej części rozpuszczalnik i dodaje wody. Krystalizuje 5-(γ -(4'- β '-hydroksyetylo)-piperazynylo-1'(-propylo)-10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina. Odsąca się i w acetonie przekrystalizowuje. Temperatura topnienia 81—83°.

5-(β -(1'-metylopiperidylo-2')-etylo)-10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, $Kp_{0,02} = 198^\circ$.

5-(β -dwumetyloaminoetylo)-10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, $Kp_{0,005} = 142^\circ$,

2-metoksy-5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina,

2-metoksy-5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina,

5-(β -pirolidyl-1)-etylo), 10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, $Kp_{0,009} = 215^\circ$,

5-(β -pirolidyl-1)-etylo), 10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina $Kp_{0,001} = 155^\circ$,

5-(γ -dwumetyloaminopropylo) - 10-fenyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina $Kp_{0,007} = 187-189^\circ$,

5-(β -metylo- γ -dwumetyloaminopropylo)-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, $Kp_{0,06} = 157^\circ$,

5-(γ -(4'-metylopiperazynylo-1')-propylo)-10-fenyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, $Kp_{0,008} = 220-222^\circ$,

5-(γ -dwumetyloaminopropylo) - 10-butyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, $Kp_{0,01} = 180^\circ$,

3,7-dwuchloro-5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10-benzyl-10-metylo-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, 3,7-dwumetylo-5-(γ -dwumetyloaminopropylo)-10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina,

5-(γ -(7'-metylopiperazynylo-1')-propylo)-10-butyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, $Kp_{0,008} = 190-192^\circ$,

5-(γ -(4'- β -hydroksyetylopiperazynylo-1')-propylo)-10-benzyl-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b,f) azepina, dwufumaran temperatura topnienia 159°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków N-heterocyklicznych, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę alkilową, alkenylową, arylową lub aralkilową, w których gru-

- py metylenowe, mogą być zastąpione atomami tlenu, a rdzeń benzenowy może być podstawiony chlorowcem, R_2 oznacza wodór lub resztę alkilową albo alkenylową, X_1 i X_2 oznaczają wodór, lub razem oznaczają dodatkowe wiązanie, Y_1 i Y_2 oznaczają niezależnie od siebie wodór, atom chlorowca lub niższą resztę alkilową i jeden z symboli oznacza także niższą resztę alkoksylową, Z oznacza resztę alkilenową, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2—6 atomach węgla, i Am oznacza niższą resztę dwualkiloaminową, przy czym jedna z dwóch reszt alkilowych w Am związana jest bezpośrednio z resztą alkilenową Z lub obydwie reszty alkilowe w Am mogą być związane między sobą wprost lub przez atom tlenu, grupę alkiloiminową, hydroksyalkiloiminową lub alkanolooksyalkiloiminową, znamienny tym, że wprowadza się w reakcję związek o wzorze ogólnym 2 w obecności środka kondensującego ze zdolnym do reakcji estrem aminoalkoholu, o wzorze ogólnym 3, przy czym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i otrzymane III rząd. zasady, ewentualnie przeprowadza się w sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, lub przez przegrupowanie zdolnego do reakcji estru alifatycznego lub aralifatycznego alkoholu w czwartorzędowe związki amoniowe.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek o wzorze ogólnym 4, w

- którym R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , Z i Am mają znaczenie podane w zastrz. 1, ogrzewa się, aż do odszczepienia 1 mola dwutlenku węgla.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że zdolny do reakcji ester związku, o wzorze ogólnym 5 wprowadza się w reakcję z II rzęd. aminą, o wzorze ogólnym 6 w których to wzorach R , R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , Z i Am mają znaczenie podane w zastrz. 1, przy czym między resztą alkilową w Am i Z nie występuje żadne wiązanie.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek, o wzorze ogólnym 7, w którym Am_1 oznacza I rzęd. grupę aminową lub monoalkiloaminową, a R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1, traktuje się niższym środkiem alkilującym.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek, o wzorze ogólnym 8, w którym Z_1 i Am_2 oznaczają reszty, odpowiadające resztom Z i Am , z tą różnicą, że w co najmniej jednej z nich znajduje się zamiast grupy metylenowej grupa karbonylowa, związana z atomem azotu a R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , Y_1 i Y_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, traktuje się wodorkiem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

J. R. Geigy A. G.

Pełnomocnik: adwokat Gustaw Lauter

