



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 04.XII.1964 (P 106 503)

Pierwszeństwo: 23.IV.1964 Szwajcaria

MKP C 07 d 9/00

Opublikowano: 18.III.1967

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych oksepiny.

Związki a wzorze ogólnym 1 (numeracja według Chemical Abstracts), w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowiec do liczby atomowej 35, niższą grupę alkilową, alkoksylową lub grupę alkilotio, A oznacza nierozgałęzioną lub rozgałęzioną resztę alkilenową o 2—5 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają niższą resztę alkilową lub R₁ i R₂ razem z sąsiadującym atomem azotu ewentualnie z niższą grupą alkiloiminową jako członem pierścienia, oznaczają nasyconą heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia, jak też sole tych związków z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi były dotychczas nieznanne.

Stwierdzono, że związki te oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, takie jak działanie na układ centralny i obwodowy, oraz wykazują one działanie antagonistyczne wobec np. działania rezerpiny i tetrabenazyny.

Nowe związki można stosować w leczeniu chorób psychicznych doustnie lub w postaci wodnych roztworów ich soli — również poza jelitowo. Można je również mieszać w razie potrzeby z innymi farmaceutycznymi środkami.

Spośród związków o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y mogą występować w położeniach 1, 2, 3 lub 4, ewentualnie w 6, 7, 8, lub 9, najkorzystniej-

2

szymi pod względem terapeutycznym są związki w których wzorze ogólnym 1, X i Y występują w położeniu 2 i 8. Jako niższe reszty alkilowe rozumie się, na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową lub tert. butylową, jako niższą resztę alkoksylową, np. grupę metoksylową, etoksylową, n-propoksyłową, izopropoksyłową, n-butoksyłową lub sek. butoksyłową, a jako resztę alkilotio na przykład grupę metylotio, etylotio, n-propylotio, izopropylotio, n-butylo-1-piperazylo- lub sek. butylotio.

A oznacza, na przykład resztę etylenową, 1-metyloetylenową, 2-metyloetylenową, trójmetylenową, 1-metylotrójmetylenową, 2-metylotrójmetylenową lub 2-etylotrójmetylenową. R₁ i R₂ oznaczają np. resztę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową lub n-butyłową. Jeżeli R₁ i R₂ razem z atomem azotu tworzą resztę heterocykliczną wówczas otrzymuje się, na przykład resztę 1-pirolidynylo- wną, piperidylo- wną, heksametylenoiminową, 4-metylo-1-piperazylo- lub 4-metylo-1-homopiperazylo- wną.

W celu wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i Y mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, kondensuje się w obecności zasadowego środka kondensującego, ze zdolnym do reakcji estrem aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym A, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Jako środek kondensujący szczególnie odpowiedni jest amidek sodowy, fenylosód, amidek litu, amidek potasu, potas, sól, lit, butylolit, fenylolit, woderek sodowy lub woderek litowy. Reakcję można prowadzić w obecności lub nieobecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, ksylen, dwumetyloformamid lub dioksan.

Ze stosowanych w sposobie według wynalazku produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 2 znane są dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-on i 4-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-on. Inne związki wyjściowe, które mają podstawniki w pierścieniu benzenowym są wytwarzane analogicznie.

Jako zdolne do reakcji estry aminoalkoholi o wzorze ogólnym 3 stosuje się w szczególności halogenki, takie jak chlorek 2-dwumetyloaminoetylowy, chlorek 3-metyloetyloaminoetylowy, chlorek 2-dwumetyloaminopropylowy, chlorek 2-dwumetyloamino-1-metyloetylowy, chlorek 3-dwumetyloaminopropylowy, chlorek 3-dwumetyloaminobutylowy, chlorek 4-dwumetyloaminobutylowy, chlorek 3-dwumetyloamino-2-metylopropylowy, chlorek 2-(dwo-n-propyloamino)-etylowy, chlorek 2-(metyloizopropyloamino)-etylowy, 1-(2'-chloroetylo)-pirolidyna, 1-(3'-chloropropyl)-pirolidyna, 1-(2'-chloroetylo)-piperidyna, 1-(3'-chloropropyl)-piperidyna, 1-(2'-chloroetylo)-4-metylopiperazyna, 1-(3'-chloropropyl)-4-metylopiperazyna, 1-(3'-chloropropyl)-4-metylo-homopiperazyna, jak i odpowiednie bromki i jodki.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenylooctowy i kwas migdałowy, sole, które w większej części są rozpuszczalne w wodzie.

Następujący przykład wyjaśnia bliżej sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, nie ograniczając jednak w żadnej mierze zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład a). Rozpuszcza się 210 g dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-onu w 1,70 litra absolutnego benzenu, zadaje roztwór ten zawiesiną 23 g amidku litu w 69 ml absolutnego toluenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 50°, dodaje 152 g świeżo destylowanego chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego i ogrzewa do wrzenia dalej w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Następnie oziębia się mieszaninę do temperatury 20°, zadaje wodą, oddziela warstwę organiczną i ekstrahuje 2n kwasem solnym. Kwaśny wyciąg ogrzewa się 30 minut do temperatury 80—90°, ażeby powstający jako produkt uboczny zasadowy eter enolowy rozłożyć. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 20° krystalizuje obojętny produkt dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on. Od-

sądza się utworzone kryształy, przemywa 2n kwasem solnym i połączone kwaśne przesądza alkalicznie stężonym ługiem sodowym. Alkaliczną fazę ekstrahuje się eterem dwuetylowym, eterowy roztwór przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje.

Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i otrzymuje 11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-on o temperaturze wrzenia 166—169° przy 0,01 mm Hg. Zasadę tę przeprowadza się w chlorowoderek za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego, temperatura topnienia 191—195° z izopropanolu. b) Analogicznie otrzymuje się sposobem opisanym pod a) z dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-onu z chlorkiem 2-dwumetyloaminoetylowym 11-(2'-dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 147—151° przy 0,002 mm Hg, chlorowoderek topnieje w temperaturze 175—177° z izopropanolu i eteru dwuetylowego.

Z chlorkiem 3-dwuetyloaminopropylowym 11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-on, o temperaturze wrzenia 155—157° przy 0,002 mm Hg, chlorowoderek topnieje w temperaturze 131—132° z acetonu. Z chlorkiem 3-piperidynopropylowym 11-(3'-piperidynopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 176—180° przy 0,004 mm Hg, chlorowoderek topnieje w temperaturze 96—99° z acetonu, i z 1-(3'-chloro-propyl)-4-metylopiperazyną 11-[3'-(4'-metylo - 1'-piperazynyl) - propyl]-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 123—125° z benzyny. Chlorowoderek topnieje w temperaturze 250—255° z etanolu.

c) Analogicznie otrzymuje się według sposobu opisanego pod a) z 8-chloro-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i chlorku 2-dwumetyloaminoetylowego 8-chloro-11-(2'-dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo [b, f] oksepin-10-(11H)-on o temperaturze wrzenia 163—166° przy ciśnieniu 0,005 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodoru 234—237° z etanolu i wody (9:1).

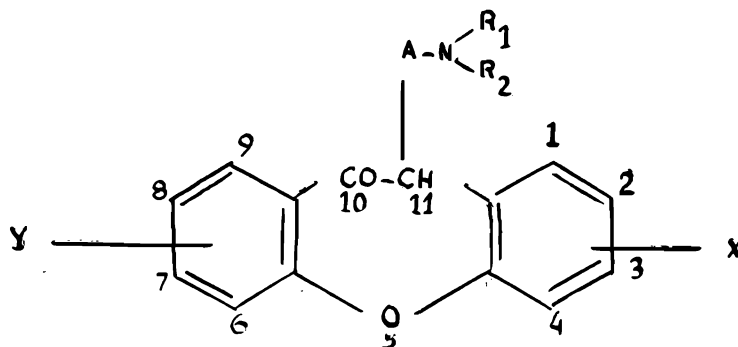
Z 8-chloro-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego 8-chloro-11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 174—178° przy ciśnieniu 0,01 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodoru 168—172° z absolutnego etanolu i benzenu. Z 2-metylo-8-chloro-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego 2-metylo-8-chloro-11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10 (11H)-on o temperaturze wrzenia 180—185° przy 0,01 mm Hg.

Temperatura topnienia chlorowodoru 174—176° z absolutnego etanolu. Z 2-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego 2-metoksy-11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on o temperaturze 173—175° przy 0,006 mm Hg. Z 2-metoksy-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i chlorku 2-metyloaminoetylowego 2-metoksy-11-(2'-dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 169—172° przy 0,009 mm Hg.

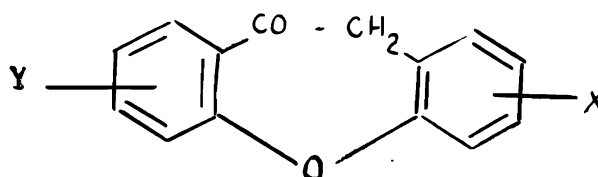
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksypiny o wzorze ogólnym 1 w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowiec o liczbie atomowej do 35, niższe grupy alkilowe, alkoksylowe lub alkilatio, A oznacza nie rozgałęzioną lub rozgałęzioną resztę alkilenową o 2—5 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają niższe reszty alkilowe lub R₁ i R₂ razem z sąsiadującym atomem azotu i ewentualnie z niższą grupą alkiloiminową jako członem pierścienia,

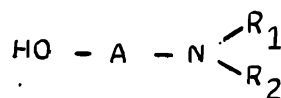
oznaczają nasyconą resztę heterocykliczną o 5—7 członach pierścienia, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i Y mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 w obecności zasadowego środka kondensującego kondensuje się ze zdolnym do reakcji estrem aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym A, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



wzór 1



wzór 2



wzór 3