

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53945

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25. VI. 1965 (P 109 726)

Pierwszeństwo: 26. VI. 1964 Szwajcaria

Opublikowano: 9. X. 1967

Kl. 12 p, 5

MKP

C 07 d

41/08

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych azepiny.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę etylenową lub winylenową, R_1 oznacza niższą resztę alkilową lub resztę fenyłową, R_2 oznacza wodór albo niższą grupę alkilową, R_3 oznacza wodór albo niższą resztę alkilową lub resztę benzyłową, R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub razem z R_2 oznaczają resztę alkilenową o (3-n) lub (4-n) członach łańcucha lub razem z R_3 oznaczają resztę alkilenową o 4—6 członach łańcucha, $m = 1$ lub 2, $n = \text{zero}, 1$ lub 2 ($m + n = 1, 2$ lub 3), jak i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami były dotychczas nieznanne.

Jak stwierdzono związki te i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne. Potęgują one działanie katecholamin i mają działanie antagonistyczne wobec rezerpiny i tetrabenazyny. One wykazują również właściwości adrenolityczne, działanie obniżające ciśnienie krwi, antagonistyczne, wobec serotoniny, muskulotropowe, rozkurczowe i uspokajające. Farmakologiczne więc właściwości predestynują związki o wzorze 1 jako odpowiednie środki do leczenia stanów depresyjnych.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza wodór lub resztę benzyłową można ewentualnie stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania innych leków.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1 , R_2 , R_3 i R_4

2

mogą oznaczać niższe reszty alkilowe, takie jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa lub izobutyłowa. Związane ze sobą R_2 i R_4 mogą oznaczać jako reszty alkilenowe człony pierścienia 2-pirolidynylo-3-pirolidynylo-, 1-metylo-3-pirolidynylo-, 1-etylo-3-pirolidynylo-, 2-piperydylo-, 1-metylo-2-piperydylo-, 1-etylo-2-piperydylo-, 3-piperydylo-, 1-metylo-3-piperydylo, 1-etylo-3-piperydylo-, 4-piperydylo-, 1-metylo-4-piperydylo lub 1-etylo-4-piperydylo-1-metylo-2-pirolidynylo lub 1-etylo-4-piperydylo-1-etylo-2-pirolidynylo. Wreszcie R_3 i R_4 razem z sąsiednim atomem azotu mogą tworzyć resztę 1-pirolidynylo-, piperydyno- lub 1-heksahydroazepinyłową.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym X i R_1 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w obecności zasadowego środka kondensującego, ze zdolnym do reakcji estrem aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 , m i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. Jako środek kondensujący szczególnie odpowiedni jest amidek sodowy, amidek litowy, amidek potasowy, sól, potas, lit, butylolit, fenylolit, III-rzęd.-butanolan sodowy, wodorek sodowy, wodorek litowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 75—150°C i można ją prowadzić w obecności lub nieobecności obojętnego organicz-

nego rozpuszczalnika, takiego jak na przykład benzen, toluen, ksylen, kumol, tetralina lub dwumetyloformamid.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza grupę alkilową otrzymuje się na przykład przez dwuazowanie 3-amino-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny i wprowadzenie w reakcję otrzymanej soli dwuazoniowej z chlorkiem miedzi (II) i dwutlenkiem siarki i redukcję otrzymanej 3-chlorosulfonylo-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny za pomocą kwasu jodowodorowego. Otrzymuje się dwusiarczek bis-(5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepin-3-ylu. Dwusiarczek ten redukuje się dalej za pomocą glukozy do 5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepino-3-tiolu, który alkuluje się halogenkiem alkilu do 3-alkilo-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny, którą hydrolizuje się wodorotlenkiem potasowym. Analogicznie można wytwarzać odpowiednie pochodne 10,11-dwuhydro- z 3-amino-5-acylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny.

Według innego sposobu 3-alkilotio-5H-dwubenzo[b,f]azepiny o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez reakcję 3-alkilotio-5-acylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny z N-bromosukcynimidem i otrzymaną 3-alkilotio-5-acylo-10-(lub 11-) bromo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę traktuje wodorotlenkiem potasowym.

Produkt wyjściowy o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza grupę fenylową, otrzymuje się na przykład następująco: 3-amino-5-acylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę dwuazuje się, sprzęga z tiofenolem w alkalicznym rozpuszczalniku, powstający jako produkt pośredni siarczek związku dwuazowego przez ogrzewanie przeprowadza się w 5-acylo-3-fenyltio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, którą hydrolizuje się za pomocą wodorotlenku potasowego. Analogicznie otrzymuje się także 3-fenyltio-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, której odpowiada również ogólny wzór 2, wychodząc z 3-amino-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny.

Inny sposób wytwarzania tych związków fenylotio polega na tym, że na przykład jako produkt pośredni wytwarza się 3-(p-nitrofenylotio)-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepinę analogicznie do wyżej podanej 3-alkilotio-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny, nitrozwiązek redukuje się za pomocą wiórków żelaznych do 3-(p-aminofenylotio)-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny. Ten związek aminowy dwuazuje się i otrzymaną sól dwuazoniową redukuje kwasem podfosforowym do 3-fenylotio-5-acylo-5H-dwubenzo[b,f]azepiny, którą hydrolizuje się jak wyżej.

Przykładem związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 są: 3-metylotio-, 3-etylotio-, 3-propylo-, 3-izopropylo- jak i 3-fenylotio-5H-dwubenzozazepina i odpowiednie związki 10,11-dwuhydro.

Jako zdolne do reakcji estry aminoalkoholi o wzorze ogólnym 3 wchodzi w grę zwłaszcza halogenki, z których można wymienić: chlorek 2-dwumetyloaminoetylu, chlorek 2-dwuetyloaminoetylu, chlorek 2-metyloetyloaminoetylu, chlorek 2-dwumetyloaminopropylu, chlorek 3-dwumetyloaminobutylu, chlorek 4-dwumetyloaminobutylu, chlorek 3-dwumetyloa-

mino-2-metylopropylu, chlorek 2-dwupropyloaminoetylu, chlorek 2-metyloizopropyloaminoetylu, 1-(2'-chloroetylo)-pirolidynę, 1-(3'-chloropropyl)-pirolidynę, 1-(2'-chloroetylo)-piperidynę, 1-(3'-chloropropyl)-piperidynę, 2-(2'-chloroetylo)-1-metylopirolidynę, 2-(2'-chloroetylo)-1-metylopiperidynę, 3-chlorometylo-1-metylopiperidynę, 1-(3'-chloropropyl)-heksahydroazepinę i 1-(3'-chloro-2'-metylopropyl)-heksahydroazepinę oraz odpowiednie bromki i jodki i p-toluenosulfoniany.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na wprowadzaniu w reakcję zdolnego do reakcji estru związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym X , R_1 i R_2 , min mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 z aminą o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem. W przypadku stosowania tego sposobu R_3 i R_4 nie mogą być ze sobą związane. Reakcję prowadzi się w umiarkowanie podwyższonej temperaturze np. około 60—120°C. Szczególnie korzystnie jest stosować niższy alkanol, jak na przykład metanol lub etanol jako rozpuszczalnik i prowadzić reakcję w obecności nadmiaru aminy, jako środka wiążącego kwas. Jeżeli amina o wzorze ogólnym 5 w temperaturze reakcji jest ciekła, wówczas celowe jest prowadzenie reakcji w autoklawie.

Produkty wyjściowe, to znaczy zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 4, na przykład halogenki, estry kwasu metanosulfonowego i kwasu arylosulfonowego wytwarza się na przykład przez przeprowadzenie 3-fenylotio- lub 3-alkilotio-5H-dwubenzo[b,f]azepiny ewentualnie jej odpowiedniej 10,11-dwuhydropochodnej o wzorze ogólnym 2 w pochodną metalu alkalicznego, którą wprowadza się w reakcję ze stechiometryczną ilością niższego 1,2-epoksyalkanu i otrzymaną pochodną hydroksyalkilową działa się na nieorganiczny halogenek kwasowy, chlorek kwasu metanosulfonowego lub chlorek kwasu arylosulfonowego. 5-chlorowco-5H-dwubenzo[b,f]azepiny i odpowiednie związki 10,11-dwuhydro można wytwarzać również w jednym stadium przez kondensację związku metalu alkalicznego 3-fenylotio- lub 3-alkilotio-5H-dwubenzo[b,f]azepiny ewentualnie odpowiedniej pochodnej 10,11-dwuhydro z dwuchlorowcoalkanem, zwłaszcza takim, który zawiera dwa atomy różnych chlorowców lub z estrami alkilowymi kwasu arylosulfonowego. Takimi produktami wyjściowymi są, na przykład 3-metylotio-, 3-etylotio-, 3-izopropylo-, 3-fenylotio pochodne 5-(3'-chloropropyl)- i 4-(3'-chloro-2'-metylopropyl)-5H-dwubenzo[b,f]azepiny i 10,11-dwuhydrozwiązki jak i odpowiednie związki bromowe, estry kwasu metanosulfonowego i estry kwasu p-toluenosulfonowego. Można je wprowadzać w reakcję, na przykład z dwumetyloaminą, metyloetyloaminą, dwuetyloaminą, metyloaminą, etyloaminą, n-propyloaminą, pirolidyną, piperidyną lub heksa-hydroazepiną.

Według jeszcze innego sposobu związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez redukcję związku o wzorze ogólnym 6, w którym X , R_1 , R_2 , R_3 , min mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1,

a R₄ oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, przy czym zawiera ona o jedną grupę metylenową mniej niż R₄, za pomocą kompleksu wodoru metalu, zwłaszcza wodoru litowoglinowego w organicznym rozpuszczalniku, zwłaszcza w cieczy typu eteru, na przykład w eterze dwuetylowym, tetrahydrofuranie lub dioksanie, przy czym grupa karbonylowa zostaje zredukowana do grupy metylenowej. Otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Według jeszcze innego sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, związek o wzorze ogólnym 7, w którym X, R₁, R₂, R₄, m i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a R₃ oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową, ogrzewa się aż do odszczepienia stechiometrycznej ilości dwutlenku węgla i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 7 otrzymuje się przez działanie stechiometryczną ilością fosgenu na 3-fenylotio- lub 3-alkilotio-5H-dwubenzo[b, f]azepinę odpowiadającą wzorowi ogólnemu 2, ewentualnie na odpowiednią pochodną 10,11-dwuhydro, utworzony chlorek 3-alkilotio-ewentualnie 3-fenylotio-5H-dwubenzo[b, f]azepino-5-karbonylu lub odpowiedniego związku 10,11-dwuhydro wprowadza się w reakcję z dwualkiloaminoalkanołem, o wzorze ogólnym 7a, w którym R₂, R₄, m i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a R₃ oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową, przy czym celowe jest stosowanie nadmiaru poddawanego reakcji aminoalkoholu, który stosuje się jako środek wiążący kwas.

Przykładami substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 7 są: ester 3'-dwumetyloaminopropylowy kwasu 3-metylotio-, 3-etylotio-, 3-izopropylotio- i 3-fenylotio-5H-dwubenzo [b, f] azepino-5-karboksylowego jak i ester 2'-(1"-metylo-2"-piperidylo)-etylowy kwasu 3-metylotio-, 3-etylotio-, 3-izopropylotio- i 3-fenylotio-5H-dwubenzo[b, f]azepino-5-karboksylowego oraz analogicznych związków 10,11-dwuhydro.

Według innej odmiany wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez hydrolizę lub termolizę związku o wzorze ogólnym 8, w którym X, R₁, R₂, R₄, m i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a R₅ oznacza resztę kwasu karboksylowego lub resztę monofunkcyjnej pochodnej kwasu węglowego i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₃ oznacza wodór ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Związki, w których resztą kwasu karboksylowego R₅ jest reszta alkanoilowa, odpowiadają wzorowi ogólnemu 6. Innymi przykładami dla R₅ są reszty chlorokarbonylowa, alkoksylowa lub fenoksykarbonylowa lub benzoilowa. Reszty alkanoilowe, resztę chlorokarbonylową i resztę alkoksylkarbonylową można odszczepiać na przykład przez kwaśną lub alkalyczną hydrolizę. Kwaśną hydrolizę prowadzi się korzystnie przez traktowanie nieorganicznym kwasem, jak na przykład kwasem solnym lub kwasem siarkowym, hydrolizę alkalyczną prowadzi się za

pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenkiem potasowym, w temperaturze podwyższonej w rozpuszczalniku zawierającym grupę hydroksylową. Takimi rozpuszczalnikami są, na przykład niższe alkanole, takie jak metanol, etanol, glikol etylenowy, glikol dwuetylenowy lub monoeter glikolu dwuetylenowego.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 8 otrzymuje się na przykład wychodząc z 3-alkilotio- lub 3-fenylotio-5H-dwubenzo[b, f]azepiny lub z odpowiednich 10,11-dwuhydropochodnych o wzorze ogólnym 2, które przeprowadza się w pochodną sodową i wprowadza w reakcję ze zdolnym do reakcji estryem o wzorze ogólnym 8a, w którym R₂, R₄, R₅ m i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 lub wzoru 8.

Inna możliwość wytwarzania związków wyjściowych o wzorze ogólnym 8 polega na reakcji zdolnego do reakcji estru związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 4, na przykład halogenku z amidem o wzorze ogólnym 8b, w którym R₄ i R₅ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 lub wzoru 8, w obecności środka wiążącego kwas lub ze związkiem metalu tego amidu.

Inny sposób wytwarzania związków wyjściowych o wzorze ogólnym 8, polega na przykład na stosowaniu jako związków wyjściowych pochodnych sodowych 3-alkilotio- lub 3-fenylotio-5H-dwubenzo[b, f]azepiny, które alkiluje się na przykład chlorem bromoalkilowym do 3-alkilotio- ewentualnie 3-fenylotio-5-chloroalkilo-5H-dwubenzo [b, f] azepiny. Otrzymany związek chloroalkilowy wprowadza się w reakcję z cyjankiem metalu alkalicznego, takim jak cyjanek potasowy i otrzymuje 3-alkilotio- ewentualnie 3-fenylotio-5H-dwubenzo[b, f]azepino-5-alkanonitryl. Otrzymany w ten sposób jako produkt pośredni nitryl, posiada łańcuch o co najmniej 2 atomach węgla między atomem w pierścieniu i grupą nitrylową. Odpowiednie związki, w których azot z pierścienia i grupa nitrylowa są związane z tym samym atomem węgla wytwarza się, na przykład przez reakcję 3-alkilotio- lub 3-fenylotio-5H-dwubenzo[b, f]azepiny z formaldehydem i cyjankiem metalu alkalicznego w obecności kwasu. Obie grupy związków nitrylowych w końcu redukuje się, na przykład wodorem w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, do związków 5-aminoalkilowych, które wprowadza się w reakcję ze zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi kwasu karboksylowego, takimi jak ester, halogenek lub bezwodnik, i otrzymuje pochodne 5-aminoalkilowe. Sodowe pochodne tych związków alkiluje się środkiem alkilującym o niższej grupie alkilowej, takim jak siarczan dwumetylu lub jodek etylu i uzyskuje związki odpowiadające wzorowi 8, mianowicie 5-(N-acylo-N-alkiloamino-alkilo)-3-alkilotio-5H-dwubenzo[b, f]azepinę lub odpowiednie związki 3-fenylotio. W analogiczny sposób z 3-alkilotio- lub 3-fenylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b, f]azepiny otrzymuje się 10,11-dwuhydrozwiązki o wzorze ogólnym 8.

Jeszcze inna możliwość wytwarzania związków wyjściowych o wzorze ogólnym 8 polega na reakcji związków już odpowiadających wzorowi ogólnemu 1, w którym R₃ oznacza niższą grupę alkilową lub

grupę benzyłową, a R₄ oznacza niższą grupę alkilową, wytworzonych na przykład pierwszym lub drugim z wyżej wymienionych sposobów, ze stechiometryczną ilością organicznego halogenku kwasowego lub bezwodnika kwasowego, zwłaszcza chlorku estru kwasu węglowego (estru kwasu chloromrówkowego) bezwodnika octowego, bromku acetylu, chlorku benzoilu lub fosgeny.

Jako związki wyjściowe o wzorze ogólnym 8 można wymienić pochodne 3-metylotio-, 3-etylotio-, 3-izopropylotio- i 3-fenylotio- estru etylowego kwasu N-[3-(5'H-dwubenzo[b,f]azepin-5'-ylo)-propylo]-N-metylokarbaminowego i N-[3-(5'H-dwubenzo[b,f]azepin-5'ylo)-propylo]-N-metyloacetamidu, -N-etyloacetamidu, -N-propyloacetamidu i -N-butyloacetamidu jak i odpowiednie związki 10,11-dwu-

hydro. Nowe związki stosuje się jako substancje czynne doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo. Dawki dzienne wolnych zasad lub ich nietoksycznych soli wynoszą 5–300 mg dla dorosłego pacjenta. Odpowiednimi postaciami dawek jednostkowych są drażetki, tabletki, czopki lub ampułki, zawierające korzystnie 5–50 mg otrzymanej sposobem według wynalazku substancji czynnej lub nietoksycznej soli.

Jako nietoksyczne sole otrzymanych sposobem według wynalazku zasad rozumie się sole z takimi kwasami, których aniony w przyjętych dawkach, są farmakologicznie dopuszczalne, to znaczy nie wywołują żadnego działania toksycznego. Korzystną zaletą jest, gdy stosowane sole dobrze krystalizują i nie są zupełnie lub są bardzo mało higroskopijne. Jako nietoksyczne sole można wymienić, na przykład sole z kwasem chlorowodorowym, kwasem bromowodorowym, kwasem siarkowym, kwasem fosforowym, kwasem metanosulfonowym, kwasem 1,2-etanodwusulfonowym, kwasem β -hydroksyetanosulfonowym, kwasem octowym, kwasem mlekowym, kwasem szczawiowym, kwasem bursztynowym, kwasem fumarowym, kwasem maleinowym, kwasem jabłkowym, kwasem winowym, kwasem cytrynowym, kwasem salicylowym, kwasem fenyl-octowym i kwasem migdałowym. Sole są stosowane jako substancje czynne zamiast wolnych zasad.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotychczas nieopisanych produktów pośrednich, nie stanowią jednakże w żadnym razie jedynej postaci przeprowadzenia sposobu według wynalazku.

Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 10 g chlorku 5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepino-3-sulfonylu rozpuszcza się w 520 ml lodowatego kwasu octowego i zadaje w małych odstępach czasu 180 ml 78% kwasu jodowodorowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 70 godzin w temperaturze 20°, która w tym okresie czasu częściowo zestala się, po czym wprowadza się ją do 2,5 litra 5% roztworu tiosiarczanu sodowego i odciąga wytrącony osad. Brązową pozostałość na filtrze rozpuszcza się w 1,5 litrze chloroformu i wytrząsa z 300 ml 10% roztworu wodnego tiosiarczanu sodowego. Roztwór odbarwia się. Fazę chloroformową przemycywa się wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu chloroformu w próżni pozostaje dwusiarczek bis-

-(5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepin-3-ylo).

Do dalszego oczyszczania rozpuszcza się produkt w estrze etylowym kwasu octowego i sący roztwór przez kolumnę z tlenku glinowego (Woelm, aktywność I, obojętny odczyn). Po zateżeniu przesącza w próżni otrzymuje się czysty dwusiarczek w postaci bezpostaciowego proszku, rozkładającego się w temperaturze 110°.

b) Do 32 g nie oczyszczonego dalej dwusiarczku i 23 g glukozy w 700 ml etanolu wkrapla się podczas stałego mieszania i przepuszczania azotu 12 g wodorotlenku sodowego w 250 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej jeszcze jedną godzinę w temperaturze 60°, po czym oziębia do temperatury 20°. Wreszcie wkrapla się 40 g jodku metylu w 150 ml etanolu w ciągu około 30 minut. Po zakończonym wkraplaniu mieszaninę reakcyjną miesza się najpierw 2 godziny w temperaturze 20°, a następnie 2 godziny w temperaturze 60°, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostawiając rozpuszcza się w chloroformie i wodzie. Fazę chloroformową przemycywa się wodą do odczynu obojętnego i suszy nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu chloroformu w próżni pozostaje 3-metylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepina, którą oczyszcza się przez destylację w próżni. Temperatura wrzenia 160°/0,003 mm Hg.

c) Ogrzewa się 99 g wyżej podanego związku acetylowego z 95 g wodorotlenku potasowego i eteru monoetylowego glikolu dwuetylenowego 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną następnie wlewa się do 5 litrów wody i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Ekstrakt eterowy przemycywa się dobrze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymaną 3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru naftowego, temperatura topnienia 64°.

d) 30 g otrzymanego sposobem opisanym pod c) tioeteru umieszcza się w kolbie z 750 ml absolutnego toluenu w temperaturze 70° w atmosferze azotu. Do tego roztworu dodaje się zawiesinę 5,6 g amidku sodowego w 30 ml absolutnego toluenu i mieszaninę ogrzewa 90 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie wkrapla się w ciągu 5 minut 19 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 250 ml absolutnego toluenu i ogrzewa do wrzenia mieszaninę reakcyjną jeszcze 17 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia do temperatury 20° i przemycywa wodą. Usuwa się fazę toluenową i ekstrahuje 2n kwasem solnym części zasadowe. Ekstrakt w kwasie solnym alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje wolną zasadę eterem dwuetylowym. Roztwór eterowy przemycywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i roztwór zadaje eterowym roztworem kwasu solnego.

Otrzymany chlorowodorek 5-(3'-dwumetylo-aminopropyl)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwu-benzo[b,f]azepiny topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru dwuetylowego w temperaturze 170°.

Przykład II. Z 3-metylotio-10-11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny, analogicznie do sposobu

opisanego w przykładzie I pod d) wytwarza się: z chlorkiem 3-dwumetyloamino-2-metylopropylo 5- (3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, która z kwasem szczawiowym w eterze dwuetylowym tworzy szczawian, o temperaturze topnienia 148° (z etanolu).

Z chlorkiem 2-(1'-metylo-2'-piperydylo)-etylu wytwarza się 5-[2'-(1"-metylo-2"-piperydylo)-etylo]-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 183° (z etanolu — eteru dwuetylowego).

Z chlorkiem 3-(metyloetyloamino)-propylo wytwarza się 5-[3'-(metyloetyloamino)-propylo]-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Szczawian topnieje w temperaturze 135° (z etanolu i eteru dwuetylowego).

Przykład III. a) Analogicznie jak w przykładzie I pod b) i c) z dwusiarczku bis-(5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepin-3-ylu) z glukozą, wodorotlenkiem sodowym i jodkiem etylu otrzymuje się 3-etylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 102° z eteru dwuetylowego.

Z wodorotlenku potasowego w eterze monoetylowym glikolu dwuetylenowego wytwarza się 3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę o temperaturze wrzenia 150°/0,001 mm Hg.

Analogicznie jak w przykładzie I pod d) z 3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny z chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylo wytwarza się 5-(3'-dwumetyloaminopropylo)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze wrzenia 180°/0,001 mm Hg, która z kwasem szczawiowym w eterze dwuetylowym daje szczawian, o temperaturze topnienia 180° z etanolu.

Z chlorkiem 2-dwumetyloaminopropylo wytwarza się 5-(2'-dwumetyloaminopropylo)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze wrzenia 180°/0,001 mm Hg.

Z chlorkiem 3-dwumetyloamino-2-metylopropylo wytwarza się 5-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, szczawian topnieje w temperaturze 155° (z etanolu); chlorowodorek topnieje w temperaturze 164° (z mieszaniny chloroformu i acetonu).

Z chlorkiem 3-dwumetyloaminobutylo wytwarza się 5-(3'-dwumetyloaminobutylo)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze wrzenia 160°/0,001 mm Hg.

Z 1-metylo-2-(2'-chloroetylo)-piperydyną wytwarza się 5-[2'-(1"-metylo-2"-piperydylo)-etylo]-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę o temperaturze wrzenia 200°/0,001 mm Hg.

Przykład IV. Analogicznie jak w przykładzie I pod b) i c) z dwusiarczku bis-(5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepin-3-ylu) z glukozą, wodorotlenkiem sodowym i bromkiem izopropylo wytwarza się 3-izopropylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 89° (z eteru dwuetylowego) i z wyżej wymienionej pochodnej azepiny z wodorotlenkiem potasu w eterze monoetylowym glikolu etylowego wytwarza się 3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia

79° (z mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru nadtowego).

Analogicznie jak w przykładzie I pod d) z 3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny z chlorkiem 2-dwumetyloaminoetylo wytwarza się 5-(2'-dwumetyloaminoetylo)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 182° z mieszaniny acetonu i eteru dwuetylowego.

Z chlorkiem 2-etyloaminoetylo wytwarza się 5-(2'-dwuetyloaminoetylo)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 147° (z acetonu i eteru dwuetylowego).

Z chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylo wytwarza się 5-(3'-dwumetyloaminopropylo)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Szczawian topnieje w temperaturze 169° z etanolu.

Z chlorkiem 3-dwumetyloamino-2-metylopropylo wytwarza się 5-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 156° z mieszaniny acetonu i eteru dwuetylowego.

Z 1-(2'-chloroetylo)-pirolidyny wytwarza się 5-(2'-pirolidynoetylo)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 170° z mieszaniny acetonu i eteru dwuetylowego.

Z chlorkiem 3-(benzylometyloamino)-propylo wytwarza się 5-(3'-benzylometyloaminopropylo)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Szczawian topnieje w temperaturze 157° z alkoholu.

Przykład V. a) Umieszcza się w kolbie 15 g 5-(3'-dwumetyloaminopropylo)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny w 450 ml absolutnego benzenu w temperaturze 65°. Następnie wkrapla się w ciągu 20 minut 5,5 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 80 ml absolutnego benzenu i ogrzewa mieszaninę reakcyjną 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Roztwór benzenowy ekstrahuje się 2n kwasem solnym w celu oddzielenia nieprzereagowanej zasady, przemycza wodą i odparowuje w próżni.

b) Pozostałość, składająca się z surowej 5-(3'-N-etoksykarbonylometyloaminopropylo)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny ogrzewa się z 7,5 g wodorotlenku potasowego w 100 ml eteru monobetylowego glikolu dwuetylenowego 6 godzin pod chłodnicą zwrotną po czym zadaje 1 litrem wody. Wytrąca się przy tym produkt reakcji, który ekstrahuje się eterem dwuetylowym. Ekstrakt eterowy zadaje się 2n kwasem solnym. Wyciąg za pomocą kwasu solnego alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje uwolnioną zasadę eterem dwuetylowym. Fazę eterową przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość stanowi 5-(3'-metyloaminopropylo)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, którą rozpuszcza się w eterze dwuetylowym i eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego przeprowadza w chlorowodorek. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru dwuetylowego wynosi 139°.

Przykład VI. a) Analogicznie jak w przykładzie V z 5-(3'-dwumetyloaminopropyl)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepiny i estru etylowego kwasu chloromrówkowego wytwarza się ester etylowy kwasu N-[3-(3'-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepin-5'-yl)-propyl]-N-metylokarbaminowego, który z wodorotlenkiem potasu w eterze monoetylowym glikolu dwuetylenowego wprowadza się w reakcję otrzymaną 5-(3'-metyloaminopropyl)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę przeprowadza za pomocą eterowego roztworu kwasu szczawiowego w szczawian, który topnieje w temperaturze 210° z etanolu.

b) Analogicznie wytwarza się z 5-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropyl)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepiny 5-(3'-metyloamino-2'-metylopropyl)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 150° z acetonu/eteru.

c) Analogicznie jak w przykładzie V z 5-(3'-dwumetyloaminopropyl)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepiny i estru etylowego kwasu chloromrówkowego otrzymuje się ester etylowy kwasu N-[3-(3'-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepin-5'-yl)-propyl]-N-metylokarbaminowego, który wprowadza się w reakcję z wodorotlenkiem potasowym w eterze monoetylowym glikolu dwuetylenowego i otrzymaną 5-(3'-metyloaminopropyl)-3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę za pomocą eterowego roztworu kwasu szczawiowego przeprowadza w szczawian. Temperatura topnienia 185° (rozkład) z etanolu.

Przykład VII. a) W sposób opisany w przykładzie I pod a) i b) 10 g dwusiarczku redukuje się za pomocą 6 g glukozy i 3,4 g wodorotlenku sodowego w 75 ml metanolu i do otrzymanej mieszaniny wkrapla ogrzany do temperatury 40° roztwór 15 g 1-bromo-4-nitrobenzenu w 250 ml etanolu i ogrzewa do wrzenia 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji traktuje się dalej jak w przykładzie I pod b) i otrzymuje czystą 3-p-nitrofenylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę o temperaturze topnienia 126°, z etanolu.

b) 8,0 g otrzymanego w sposób opisany wyżej pod a) tioeteru rozpuszcza się w 100 ml lodowatego kwasu octowego i ogrzewa do temperatury 90—95°. Do tego roztworu dodaje się dobrze mieszając 15 ml wody i w małych porcjach 10 g wiórek żelazowych. Następnie wlewa się jeszcze raz 15 ml wody, miesza mieszaninę reakcyjną jedną godzinę w temperaturze 90—95°, zadaje następnie 500 ml wody i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Fazę eterową przemywa się nasyconym roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml wody i 30 ml stężonego kwasu solnego, po czym w temperaturze 0° zadaje 1,4 g azotynu sodowego i miesza 1 godzinę w temperaturze 0—5°. Następnie dodaje się 30 ml zimnego kwasu podfosforowego i pozostawia mieszaninę reakcyjną na 12 godzin w temperaturze 0° i 12 godzin w temperaturze 20°, po czym ekstrahuje eterem dwuetylowym. Roztwór eterowy wytrząsa z 2n kwasem solnym, przemywa

nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą do reakcji obojętnej, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru naftowego i otrzymuje 3-fenylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 110—111°.

c) Rozpuszcza się 25,2 g 3-amino-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepiny w 25 ml stężonego kwasu solnego i 230 ml wody. Roztwór oziębia się w kąpieli z lodem do temperatury 0° i zadaje małymi porcjami roztworu z 7 g azotynu sodowego w 20 ml wody. Otrzymany roztwór soli dwuazoniowej wkrapla się do kolby, w której umieszczono 12 g tiofenolu w 200 ml 20% ługu sodowego, w temperaturze 73—75°. Ażeby nie dopuścić do powstawania pośredniego produktu w postaci siarczku dwuazowego doprowadza się do końca ilościowe wydzielanie azotu i odpowiednio reguluje prędkość wkrapiania. Po zakończeniu wkrapiania roztworu soli dwuazoniowej, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze 30 minut do temperatury 90° i ekstrahuje chloroformem po oziębieniu do 20°. Fazę chloroformową przemywa się dobrze 2n roztworem wodorotlenku sodowego, 2n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru naftowego i otrzymuje się 3-fenylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 112°.

d) 8,5 g wytworzonej sposobem opisanym wyżej pod b) lub c) 3-fenylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepiny ogrzewa się z 7 g wodorotlenku potasowego i 100 ml eteru monoetylowego glikolu etylenowego 12 godzin do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną przerabia się analogicznie jak opisano pod c) w przykładzie I, przy czym otrzymuje się 3-fenylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 101° z mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru naftowego.

e) Analogicznie jak w przykładzie I pod d) wytwarza się z 3-fenylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepiny z chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylu 5-(3'-dwumetyloaminopropyl)-3-fenylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 85° z mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru naftowego.

Przykład VIII. a) 10 g 3-amino-5-acetylo-5H-dwubenz[b,f]azepiny rozpuszcza się w 20 ml stężonego kwasu solnego i 80 ml wody i oziębia w kąpieli z lodem do temperatury 0°. W ciągu 40 minut rozpuszcza się 2,8 g azotynu sodowego w 10 ml wody i dodaje małymi porcjami do oziębionego lodem roztworu reakcyjnego. Roztwór soli dwuazoniowej dodaje się do 300 ml lodowatego kwasu octowego, zadaje 1,2 g chlorku miedzi (II) i nasycza dwutlenkiem siarki. Podczas mieszania przepuszcza się w ciągu 2 godzin dwutlenek siarki. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1,5 litra lodowatej wody, przy czym krystalizuje związek chlorosulfonylowy który odsąca się, rozpuszcza w benzenie i wytrząsa z kwaśnym węglanem sodowym i wodą. Po odestylowaniu benzenu pozostaje 3-chlorosulfonylo-5-

-acetylo-5H-dwubenzo[b,f]azepina jako bezpostaciowa masa.

b) W sposób opisany w przykładzie I związek chlorosulfonylej redukuje się kwasem jodowodorowym. Bezpostaciowy dwusiarczek bis-(5-acetylo-5H-dwubenzo[b,f]azepin-3-ylu) przeprowadza się bez dalszego oczyszczania za pomocą glukozy, wodorotlenku sodowego i jodku metylu w 3-metylotio-5-acetylo-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, z której wytwarza się za pomocą wodorotlenku potasowego w eterze monoetylowym glikolu dwuetylenowego 3-metylotio-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, która po przekrystalizowaniu z acetonu topnieje w temperaturze 168°.

c) 10 g 3-metylotio-5-acetylo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny rozpuszcza się w 500 ml czterochloru węgla i zadaje drobno sproszkowanym N-bromosukcynimidem. Zawiesinę naświetla się w ciągu 2 godzin przy energicznym mieszaniu lampą 200-watową, następnie sukcydimid odsąca się i odparowuje roztwór reakcyjny w próżni. 3-metylotio-5-acetylo-10- (lub 11-) bromo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę z 16 g wodorotlenku potasowego w 200 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w chloroformie, roztwór chloroformowy przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostały olej rozpuszcza się w absolutnym benzenie i roztwór otrzymany sączy przez kolumnę z 210 g tlenku glinowego (Woelm, aktywność I) przemycza benzenem i przesącza odparowuje. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 3-metylotio-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze topnienia 168°.

d) Analogicznie jak w przykładzie I pod d) również z 3-metylotio-5H-dwubenzo[b,f]azepiny z 1-metylo-2-(2'-chloroetylo)-piperydyną otrzymuje się 5-[2'-(1"-metylo-2"-piperydylo)-etylo] -3-metylotio-5H-dwubenzo[b,f]azepinę, o temperaturze wrzenia 200°/0,001 mm Hg.

A z chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylu otrzymuje się 5-(3'-dwumetyloaminopropilo)-3-metylotio-5H-dwubenzo[b,f]azepinę. Po przeprowadzeniu za pomocą kwasu szczawiowego w eterze dwuetylowym w szczawian, przekrystalizowuje się go z alkoholu. Temperatura topnienia szczawianu wynosi 123°.

Przykład IX. 15 g 3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny rozpuszcza się w 500 ml absolutnego benzenu w kolbie w strumieniu azotu. Podczas energicznego mieszania wlewa się 2,3 g amidku sodowego zawieszonego w 10 ml toluenu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa 90 minut pod chłodnicą zwrotną. Do utworzonej soli sodowej w temperaturze wewnętrznej 60° wkrapla się w ciągu 10 minut 9,5 g 1,3-chlorobromopropanu w 20 ml absolutnego benzenu, po czym mieszaninę jeszcze ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oddestylowaniu benzenu pozostaje 5-(3'-chloropropilo)-3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepina, którą ogrzewa się w autoklawie w ciągu 12 godzin z 20 g dwumetyloaminy i 30 ml metanolu, do temperatury 110°. Nadmiar dwumetyloaminy jak i metanolu usuwa się przez destyla-

cję. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i wytrząsa z 2n kwasem solnym. Wodny ekstrakt w kwasie solnym alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym, wytrąconą zasadę ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy przemycza wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru pozostaje 5-(3'-dwumetyloaminopropilo) -3-etylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepina, którą przeprowadza się w szczawian za pomocą alkoholowego roztworu kwasu szczawiowego. Szczawian topnieje w temperaturze 179° po przekrystalizowaniu z alkoholu.

Przykład X. 1,9 g 5-(3'-metyloaminopropilo)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny ogrzewa się z 5 g bezwodnika octowego 1 godzinę do temperatury 100° na łaźni olejowej. Po oziębieniu roztwór reakcyjny zadaje się wodą i ostrożnie dodaje dwuwęglan sodowy aż do reakcji alkalicznej. Wydzielony produkt ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy wytrząsa z 2n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostała 5-(3'-acetylometyloaminopropilo)-3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepinę rozpuszcza się w 20 ml absolutnego eteru i w ciągu 5 minut wkrapla podczas mieszania do zawiesiny z 0,19 g wodoru litowoglinowego w 30 ml absolutnego eteru. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozkłada się wodą i zasadowy produkt reakcji ekstrahuje 2n kwasem solnym. Wodny roztwór alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym i wytrząsa eterem. Po odparowaniu wysuszonego nad siarczanem sodowym roztworu eterowego pozostaje 5-(3'-metyloetyloaminopropilo) -3-metylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepina, którą przeprowadza się w szczawian, za pomocą alkoholowego kwasu szczawiowego. Szczawian po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru dwuetylowego topnieje w temperaturze 135°.

Przykład XI. 27 g 3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepiny zawieszają się w 200 ml absolutnego toluenu. Podczas mieszania wprowadza się w ciągu 60 minut 40 g fosgenu. Roztwór powoli ogrzewa się, a następnie ogrzewa 4 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odpędza się nadmiar fosgenu przez przepuszczanie powietrza i roztwór reakcyjny zateża do sucha. Pozostałość stanowi chlorek 3-izopropilo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[b,f]azepino-karbonylu, który zadaje się w kolbie 100 ml benzenu i wkrapla jednocześnie 32 g pirydyny i 47 g 3-dwumetyloamino-2-metylopropanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 4 godziny pod chłodnicą zwrotną, zadaje 400 ml eteru, dokładnie wytrząsa z wodą i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Pozostałość ogrzewa się do temperatury 180° w próżni uzyskanej za pomocą pompy wodnej. W ciągu 3 godzin temperatura podnosi się do 220°. Z produktu pirolizy ekstrahuje się część zasadową za pomocą 2n kwasu solnego. Zasadę wytrąca się wodorotlenkiem sodowym, wytrząsa z eterem i za pomocą kwasu chlorowodorowego (roztwór alkoholowy) przeprowadza w chlorowodorek. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru 5-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropilo) -3-izopropylotio-10,11-dwuhydro-

-5H-dwubenzo[b,f]azepina topnieje w temperaturze 156°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepiny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę etylenową lub winylenową, R_1 oznacza niższą resztę alkilową lub resztę fenyłową, R_2 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_3 oznacza wodór, niższą resztę alkilową lub resztę benzyłową, R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub razem z R_2 tworzy resztę alkilenową o (3-n) lub (4-n) członach łańcucha lub razem z R_3 oznacza resztę alkilenową o 4-6 członach łańcucha, m oznacza 1 lub 2, n oznacza zero, 1 lub 2 i (m + n) oznacza 1, 2, lub 3, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i R_1 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, wprowadza się w reakcję w obecności zasadowego środka kondensującego za pomocą zdolnego do reakcji estru aminoalkoholu, o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 , m i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że zdolny do reakcji ester związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym X, R_1 , R_2 , m i n mają znaczenie podane w zastrz. 1. wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane

w zastrz. 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym X, R_1 , R_2 , R_3 , m i n mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R'_4 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, zawierającą o jedną grupę metylenową mniej niż R_4 , redukuje się za pomocą kompleksowego wodoru metalu w organicznym rozpuszczalniku, redukującego grupę karbonyłową do metylenowej i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym X, R_1 , R_2 , R_4 , m i n mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R'_3 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzyłową, ogrzewa się aż do odszczepienia stechiometrycznej ilości dwutlenku węgla i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 8, w którym X, R_1 , R_2 , R_4 , m i n mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_5 oznacza resztę kwasu węglowego lub resztę monofunkcjonalnej pochodnej kwasu węglowego, poddaje się hydrolizie lub termolizie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza wodór, ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



