



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.07.79 (P. 216880)

Pierwszeństwo: 07.07.78 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1983

Int. Cl.³ C07D 491/04
C07D 495/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwowej Komisji

Twórcy wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych azatetracyklicznych karbonitryli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych azatetracyklicznych karbonitryli, zwłaszcza w położeniu-2 podstawionych 5-cyjano-2,5-dwuwodoro-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiefino [4,5-c] piroli i odpowiednich związków oksepinyowych oraz soli tych związków.

Nowe azatetracykliczne karbonitryle są objęte ogólnym wzorem 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkiloniskoalkilowy, niższy rodnik alkenylovyy, wolną zetyfikowaną niższym rodnikiem alkilowym lub zetyfikowaną rodnikiem alkanoilowym niższą grupę hydroksyalkilową a X oznacza grupę epoksy lub epitio.

R_1 jako niższy rodnik alkilowy zawiera korzystnie 1—7 atomów węgla. Do tych niższych rodników alkilowych, które mogą być prostolancuchowe lub rozgałęzione, zalicza się np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy lub III-rz. butylowy.

Rodnik R_1 jako rodnik cykloalkiloniskoalkilowy zawiera korzystnie 4—8 atomów węgla. Rodnikiem cykloalkiloniskoalkilowym jest zatem np. rodnik cyklopropylometylowy, cykloheksylometylowy, nadto, np. rodnik cyklopropyloetylowy, cyklobutyloetylowy, cyklopentyloetylowy lub cykloheksyloetylowy.

Rodnik R_1 jako niższy rodnik alkenylovyy zawiera korzystnie 3—4 atomów węgla a zwłaszcza 3 atomy węgla. Jako niższy rodnik alkenylovyy

2

występuje np. wodnik allilowy lub 2-metyloallilowy.

Zgodnie z definicją zetyfikowaną lub zetyfikowaną niższą grupą hydroksylovą jest niższa grupa alkoksyalkilowa lub grupa alkanoiloksyniskoalkilowa.

W niższej grupie hydroksyalkilowej jako rodniku R_1 jest grupa hydroksylovaa oddzielona od pierścieniowego atomu azotu co najmniej 2 atomami węgla. Rodnik ten zawiera 2—8, korzystnie 2—4, atomów węgla. Do niższych grup hydroksyalkilowych, które mogą być prostolancuchowe lub rozgałęzione, zalicza się np. grupa 1-metylo-2-hydroksyetylowa, 2-hydroksypropylowa, 1- lub 2-metylo-2-hydroksypropylowa, a zwłaszcza 2-hydroksyetylowa i 3-hydroksypropylowa.

W niższej grupie alkoksyalkilowej jako rodniku R_1 jest atom tlenu oddzielony od pierścieniowego atomu azotu co najmniej 2 atomami węgla. Grupa ta zawiera np. 3—10, korzystnie 3—6 atomów węgla. Tą niższą grupą alkoksyalkilową jest np. grupa 2-metoksypropylowa, 2- lub 3-etoksypropylowa, 2- lub 3-propoksypropylowa, 3-izopropoksypropylowa a zwłaszcza 2-metoksy- lub 2-etoksyetylowa, przede wszystkim zaś grupa 3-metoksypropylowa.

W grupie alkanoiloksyniskoalkilowej jako rodniku R_1 jest atom tlenu oddzielony od pierścieniowego atomu azotu co najmniej 2 atomami węgla. Grupa ta zawiera np. 3—21 a korzystnie 4—11 atomów węgla. Tą grupą jest np. grupa 2-formy-

loksyetylowa, 2-acetyloksyetylowa, 2-propyloksyetylowa, 2-acetyloksypropylova, 2-metylo-3-acetyloksypropylova, 2- lub 3-propionyloksypropylova, a zwłaszcza grupa 3-acetyloksypropylova i 3-heptanokarbonyloksypropylova.

Solami związków o wzorze 1 są sole addycyjne z kwasami, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, np. z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy lub fosforowy, albo z kwasami organicznymi, np. z organicznymi kwasami karboksylowymi i sulfonowymi, takimi jak kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, fenylooctowy, migdałowy lub embonowy.

Te nowe azatetracykliczne karbonitryle o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne, np. działające na ośrodkowy układ nerwowy. Wyróżniają się one przede wszystkim długotrwałymi, tłumiącymi układ nerwowy, powstrzymującymi pobudzenie działaniami (antagonistycznymi względem amfetaminy), co można wykazać za pomocą badań farmakologicznych. I tak na szczurach w próbie antagonizmu amfetaminowego [Nemageers i Janssen, *Arzneimittelforsch.*, tom 24, strona 45 (1974)] w zakresie dawkowania 0,01—1,0 mg/kg śródtrzewnowo lub doustnie wykazują one działanie powstrzymujące pobudzenie.

Te nowe azatetracykliczne karbonitryle o ogólnym wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można przeto stosować jako związki uspokajające, antypsychotyczne i powstrzymujące pobudzenie do leczenia stanów pobudzenia.

Sposobem według wynalazku wytwarza się przede wszystkim związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, np. rodnik metylowy, etylowy, izopropylowy i n-butylovy, rodnik cykloalkiloniskoalkilowy o 4—6 atomach węgla, np. rodnik cyklopentylometylowy i cykloheksylometylowy, niższy rodnik alkenylowy, np. rodnik alilowy, niższą grupę hydroksyalkilową, np. grupę 2-hydroksyetylową i 3-hydroksypropylova, niższą grupę alkoksylalkilową, np. grupę 3-metoksy- i 3-etoksypropylova, albo grupę alkanoiloksyniskoalkilową, np. grupę 3-acetyloksypropylova i 3-heptanokarbonyloksypropylova a X oznacza grupę epoksy lub epitio oraz ich sole, zwłaszcza sole addycyjne z kwasami, a przede wszystkim farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Sposobem według wynalazku wytwarza się zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, np. rodnik metylowy, etylowy lub propylowy, rodnik cykloalkiloniskoalkilowy o 4—8 atomach węgla, np. rodnik cyklopentylometylowy i cykloheksylometylowy, niższy rodnik alkenylowy, np. rodnik alilowy lub niższą grupę hydroksyalkilową, np. grupę 2-hydroksyetylową i 3-hydroksypropylova, X oznacza grupę epoksy lub epitio oraz ich sole, zwłaszcza sole addycyjne z kwasami, a przede wszystkim

farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

W szczególności sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, propylowy, cyklopentylometylowy lub 3-hydroksypropylowy, a X oznacza grupę epoksy lub epitio, takie związki jak 2-metylo-5-cyjano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiepino [4,5-c] pirol, 2-etylo-5-cyjano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiepino [4,5-c] pirol, 2-cyklopentylometylo-5-cyjano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiepino [4,5-c] pirol, 2-propylo-5-cyjano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiepino [4,5-c] pirol, 5-cyjano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiepino [4,5-c] pirol-2} propanol lub 2-etylo-5-cyjano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] oksepino [4,5-c] pirol, oraz sole tych związków, zwłaszcza sole addycyjne z kwasami, a przede wszystkim farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że reaktywny dwueter dwumetanolu o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

Jako reaktywny dwueter dwumetanolu o wzorze 2, można wprowadzać ester z silnym kwasem nieorganicznym, takim jak kwas chlorowodorowy, jodowodorowy lub zwłaszcza bromowodorowy.

Nadto można też stosować odpowiednie dwuetry mocnych kwasów organicznych, np. kwasów sulfonowych, takich jak kwas metanosulfonowy, benzenosulfonowy, p-chloro- lub p-bromo-benzenosulfonowy lub p-toluenosulfonowy. Te dwuetry związków o wzorze 2 poddaje się reakcji korzystnie w odpowiednim rozpuszczalniku obojętnym w temperaturze reakcji 20—130°C.

Jako obojętne rozpuszczalniki nadają się np. węglowodory, takie jak benzen lub toluen, chlorowco-węglowodory, takiej chloroform, niższe alkohole, takie jak etanol, a zwłaszcza metanol, ciecz eteropodobne, takie jak eter etylowy lub dioksan oraz niższe alkanony, np. aceton, metyloetyloketon lub dwuetyloketon albo mieszaniny tych rozpuszczalników, np. mieszanina benzenmetanol.

Podczas reakcji równoważnika molowego dwu-estru dwumetanolu o wzorze 2 z równoważnikiem molowym wolnej zasady o wzorze 3 odszczepiają się dwa równoważniki molowe kwasu, które korzystnie wiążą się ze środkami wiążącym kwas.

Jako środki wiążące kwas nadają się np. węglany metali alkalicznych, takie jak węglan potasowy, lub np. wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek potasowy, albo nadmiar zasady o wzorze 3, nadto trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak pirydyna a zwłaszcza trójetylamina lub N-etyldwuizopropylamina.

Bezpośrednie związki wyjściowe, a więc reaktywne dwuetry dwumetanoli o wzorze 2, można wytwarzać w znany sposób, np. z odpowiednich związków dwumetylowych na drodze bromowania np. N-bromosukcynimidem.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 stanowi atom wodoru, można ewentualnie przeprowadzić w produkt sposobu według wynalazku, w którym symbol R_1 ma jedno z innych znaczeń niż atom wodoru, działając reaktywnym estrem odpowiedniego alkoholu o wzorze $R_1'-OH$, w którym R_1' ma, z wyjątkiem atomu wodoru, takie same znaczenie jak R_1 we wzorze 1.

Reakcję związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, z reaktywnym estrem hydroksyzwiązku o wzorze $R_1'-OH$ prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku w temperaturze reakcji 20—130°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, i ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas.

Jako reaktywny ester można stosować np. halogenki, takie jak chlorki lub bromki, nadto estry kwasu sulfonowego, takim jak estry kwasu p-toluenosulfonowego lub estry kwasu siarkowego.

Jako środki wiążące kwas nadają się węglany metali alkalicznych, takie jak węglan potasowy, albo wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodowy, albo trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak pirydyna lub N-etyldwuizopropylamina.

Odpowiednimi rozpuszczalnikami są takie rozpuszczalniki, które w warunkach reakcji są obojętne, przykładowo węglowodory, takie jak benzen lub toluen, nadto alkanole, takie jak metanol lub etanol, albo alkanony, takie jak aceton lub metyloetyloketon.

Nadto można otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 stanowi niższą grupę hydroksyalkilową, ewentualnie acylować do związku, którego rodnik R_1 oznacza grupę alkanoloalksyniskoalkilową.

Acyłowanie to można prowadzić np. za pomocą bezwodnika kwasu alkanokarboksylowego, włączając z odpowiednim halogenkiem kwasu alkanokarboksylowego, w temperaturze reakcji około 20—100°C. Ponieważ kondensacja ta zachodzi z odszczepieniem kwasu, toteż celowe jest dodawanie do mieszaniny reakcyjnej środka wiążącego kwas, np. trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak pirydyna. Nadmiar trzeciorzędowej zasady organicznej można też stosować jako rozpuszczalnik.

Nadto jako rozpuszczalnik można wprowadzać węglowodory, np. benzen lub toluen, albo chłorowcowe węglowodory, np. chloroform.

W zależności od warunków postępowania i substratów otrzymuje się produkty końcowe ewentualnie w wolnej postaci lub w postaci ich soli, które w znany sposób można przekształcać wzajemnie w siebie lub w inne sole. I tak można wolne związki o wzorze 1 wytwarzać z otrzymanych soli addycyjnych z kwasami np. działając zasadami lub zasadowymi jonitami, natomiast wolne zasady o wzorze 1 można np. na drodze reakcji z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza z takimi jak podano wyżej, odpowiednimi do tworzenia farmakologicznie dopuszczalnych soli, przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami.

Sole tych nowych związków można też stosować w celu oczyszczania, np. przeprowadzając wolne związki w ich sole, to wyodrębniając i ewentualnie oczyszczając i ponownie przeprowadzając w

wolne związki. Wskutek ścisłych powiązań między nowymi związkami w wolnej postaci i w postaci ich soli należy zarówno w poprzedniej jak i w następnej części opisu rozumieć pod pojęciem wolnych związków ewentualnie również odpowiednie sole zgodnie z sensem i znaczeniem.

Celowo dla przeprowadzenia sposobu według wynalazku stosuje się takie substraty, które prowadzą do otrzymania specjalnie omówionych we wstępie opisu grup produktów końcowych, a zwłaszcza do otrzymania korzystnych i wyróżnionych produktów końcowych.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które skuteczną ilość substancji czynnej zawierają ewentualnie razem z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami dopuszczalnymi farmakologicznie i nadają się do podawania dojelitowego, np. doustnego, albo pozajelitowego. I tak stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające substancję czynną razem z rozrzedzalnikami, np. z laktozą, dekstrozą sacharozą, mannitem, sorbitem, celulozą i/lub glicyną i środkami poślizgowymi, np. ziemią okrzemkową, talkiem, kwasem stearynowym i jego solami, takimi jak stearynian magnezu lub wapnia, i/lub z glikolem polietylenowym.

Tabletki zawierają również środek wiążący, np. glinokrzemian magnezu, skrobie, takie jak skrobia kukurydziana, pszeniczna, ryżowa lub skrobia ze strzałki wodnej, żelatyny, tragant, metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpyrrolidon, i ewentualnie środki kruszące, np. skrobie, agar, kwas alginowy lub jego sole, takie jak alginian sodowy, i/lub mieszanki musujące, albo środki adsorpcyjne, barwniki substancje smakowe i środki słodzące.

Nowe farmakologicznie czynne związki można nadto stosować w postaci dających się wstrzykiwać, np. dożylnie podawanych preparatów, lub roztworów do infuzji. Takimi roztworami są korzystnie izotoniczne wodne roztwory lub zawiesiny, przy czym je np. w postaci liofilizowanych preparatów, zawierających substancję czynną samą lub łącznie z nośnikiem, np. z mannitem, można sporządzać przed użyciem.

Te preparaty farmaceutyczne mogą być wyjaławianie i/lub mogą zawierać substancje pomocnicze, np. środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgujące, współrozpuszczalniki, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub substancje buforowe.

Nowe preparaty farmaceutyczne, które na życzenie mogą zawierać dalsze cenne farmakologicznie substancje czynne, sporządza się w znany sposób, np. za pomocą konwencjonalnych sposobów mieszania, granulowania, drażetkowania, rozpuszczania i liofilizowania, a zawierają one około 0,1—100%, zwłaszcza około 1—50%, zaś liofilizaty do 100% substancji czynnej. Dawkowanie zależy od sposobu podawania, gatunku, wieku i od indywidualnego stanu pacjenta.

Dziennie dawki tych wolnych zasad lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli mieszczą się w

zakresie około 0,01—1 mg/kg dla stałocielnych ogólnie i około 0,001—0,025 g dla stałocielnych o ciężarze około 70 kg.

Podane przykłady objaśniają bliżej wynalazek. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 42,1 g (0,1 mola) 2-cyano-10, 11-bis-bromometyldwubenzo [b, f] tiepiny rozpuszcza się w 250 ml absolutnego benzenu i w ciągu 1 godziny wkrapla w temperaturze 40°C do roztworu 62 g (2 moli) metyloaminy w 500 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się nadal w ciągu 2 godzin w temperaturze 50° a następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik i nadmiar metyloaminy. Pozostałość zadaje się wodą a otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się eterem etylowym. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i zateża. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje 2-metylo-5-cyano-2,3-dwuwodor-1H-dwubenzo [2,3:6,7] tiepino [4,5-c] pirol o temperaturze topnienia 132—136°.

14,5 g (0,05 mola) otrzymanej zasady rozpuszcza się w 200 ml acetonu a następnie dodaje się ostrożnie 4,8 g (0,05 mola) kwasu metanosulfonowego, po czym wykrystalizowuje metanosulfonian, który po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu wykazuje temperaturę topnienia 263—266°.

Substrat wytwarza się w sposób następujący.

Do roztworu 30,5 g 8-bromo-10, 11-dwuwodorodwubenzno [b, f] tiepinonu-10 w 200 ml absolutnego benzenu dodaje się 4,3 g amidku sodowego (w postaci 2%-wej zawiesiny w toluenie) w ciągu 30 minut.

Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, chłodzi do temperatury 50° i zadaje kropkami 19,9 g jodku metylu.

Następnie zawiesinę miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze 50°, chłodzi i zadaje 200 ml wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa 50 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość krystalizuje w temperaturze pokojowej z 70 ml absolutnego eteru etylowego. 8-bromo-11-metylo-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinon-10 wykazuje temperaturę topnienia 124—126°.

Do roztworu Grinarda, który wytworzono dodając 10,2 g jodku metylu do 1,76 g magnezu, w 17,5 ml absolutnego eteru etylowego, wkrapla się, przepuszczając azot, w temperaturze 0°C roztwór 11,5 g 8-bromo-11-metylo-10, 11-dwuwodorodwubenzno [b, f] tiepinonu-10 w 50 ml absolutnego benzenu.

Następnie miesza się całość w ciągu 16 godzin i wlewa się tę mieszaninę do 200 ml wody z lodem. Wydzielony olej rozpuszcza się w 100 ml eteru etylowego, roztwór eterowy przemywa się 20 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu niewielkiej ilości eteru naftowego otrzymuje się 2-bromo-10, 11-dwumetylo-11-wodoro-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 96—98°.

Zawiesinę 7,7 g 2-bromo-10, 11-dwumetylo-11-hydroksy-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepi-

ny w 40 ml 20% kwasu siarkowego szybko mieszając ogrzewa się w ciągu 36 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Następnie mieszaninę chłodzi się i ekstrahuje ją trzykrotnie porcjami po 50 ml eteru etylowego. Ekstrakty eterowe łączy się, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość tę rozpuszcza się w 32 ml 20% etanolowego roztworu wodorotlenku potasowego a roztwór ogrzewa się w ciągu 40 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Następnie roztwór zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, a pozostałość ekstrahuje się 100 ml eteru etylowego. Roztwór eterowy przemywa się 20 ml wody, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml metanolu, cząstki nierozpuszczalne odsąca się a przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-bromo-10, 11-dwumetyldwubenzo [b, f] tiepinę w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 108—111°.

31,7 g (0,1 mola) 2-bromo-10, 11-dwumetyldwubenzo [b, f] tiepiny, 10,7 g (0,12 mola) cyjanku miedziawego i 15 ml dwumetyloformamidu mieszając ogrzewa się na łaźni o temperaturze 200° w ciągu 3 godzin.

Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 40° i energicznie miesza z 200 ml 50% wodnego roztworu etylenodwumaminy i 200 ml chlorku metylenu w ciągu 2 godzin.

Następnie warstwę organiczną oddziela się a warstwę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone roztwory organiczne przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość, a mianowicie 2-cyano-10, 11-dwumetyldwubenzo [b, f] tiepinę, przekrystalizowuje się z metanolu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 134—135°.

26,3 g (0,1 mola) 2-cyano-10, 11-dwumetyldwubenzo [b, f] tiepiny rozpuszcza się w 525 ml czterochlorku węgla i roztwór ten zadaje się 35,6 g (0,2 mola) N-bromosukcynimidu. Mieszając w atmosferze azotu ogrzewa się mieszaninę do temperatury wrzenia wobec naświetlania promiennikiem nadfioletu. Mieszaninę tę tak długo utrzymuje się w temperaturze wrzenia, aż cała ilość N-bromosukcynimidu, spoczywającego na dnie naczynia przekształci się w płynający sukcyimid, co trwa około 10 minut.

Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 20° i oddziela się sukcyimid na drodze sączenia. Przesącz przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje 2-cyano-10, 11-bis-bromometyldwubenzo [b, f] tiepina o temperaturze topnienia 165—167°.

Przykład II. Stosując odpowiednie substraty można analogicznie jak w przykładzie I.

a) z 42,1 g (0,1 mola) 2-cyano-10, 11-bis-bromometyldwubenzo [b, f] tiepiny i 90 g (2 moli) etyloaminy w 500 ml metanolu wytworzyć 2-ety-

10-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H-dwubenzo [2,3 : 6,7] tiepino [4,5-c] pirol o temperaturze topnienia 129—131° (z acetonitrylu) i o temperaturze topnienia metanosulfonianu (z absolutnego etanolu) 258—260°;

b) z 42,1 g (0,1 mola) 2-cyjano-10, 11-bis-bromometylodwubenzo [b, f] tiepiny i 49,5 g (0,5 mola) aminometylocyklopentanu w 300 ml metanolu wytworzyć 2-/cyklopentylometylo/-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H-dwubenzno [2,3 : 6,7] tiepino [4,5-

c) z 42,1 g (0,1 mola) 2-cyjano-10, 11-bis-bromometylodwubenzo [b, f] tiepiny i 59 g (1 mola) propyloaminy w 250 ml metanolu wytworzyć 2-propylo-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H-dwubenzo [2,3 : 6,7] tiepino [4,5-c] pirol o temperaturze topnienia 130—131° (z eteru etylowego) i o temperaturze topnienia metanosulfonianu 135—137° (z układu absolutny etanol-absolutny eter etylowy);

d) z 42,1 g (0,1 mola) 2-cyjano-10, 11-bis-bromometylodwubenzo [b, f] tiepiny i 37,5 g (0,5 mola) 3-aminopropanolu w 250 ml metanolu wytworzyć {5-cyjano-1,3-dwuwodoro-2H-dwubenzo [2,3 : 6,7] tiepino [4,5-c] pirolilo-2} — propanol w postaci surowego produktu i o temperaturze topnienia chlorowodoru 275—276° (z metanolu).

Przykład III. Stosując odpowiednie substraty analogicznie jak w przykładzie I można z 40,5 g (0,1 mola) 2-cyjano-10, 11-bis-bromometylo-dwubenzo [b, f] oksepiny i 90 g (2 moli) etyloaminy w 50 ml metanolu wytworzyć 2-etylo-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H-dwubenzo [2,3 : 6,7] oksepino [4,5-c] pirol o temperaturze topnienia 125—127° (z eteru etylowego) i o temperaturze topnienia metanosulfonianu 199—201° z układu absolutny etanol-aceton).

Substrat można wytwarzać w sposób następujący.

Mieszaninę 560,0 g kwasu 2-(4-bromofenyloksy)-benzoesowego w 1940 ml absolutnego benzenu, 218 ml absolutnego etanolu i 32,6 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym tworzącą się wodę usuwa się w oddzielaczu wody.

Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 10° i wobec dodatku lodu przemywa 1000 ml wody, 500 ml 2n wodnego roztworu węglanu sodowego a następnie ponownie 1000 ml wody. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w temperaturze 40° pod ciśnieniem 11 mm Hg. Pozostałość desyluje się w wysokiej próżni, otrzymując 2-/4-bromofenyloksy/-benzoesen etylowy o temperaturze wrzenia 140—150° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

Roztwór 477,0 g tego 2-(4-bromofenyloksy)-benzoesenu etylowego w 900 ml absolutnego eteru etylowego wobec przepuszczania strumienia azotu wkrapla się w ciągu 1 godziny do 42,5 g wodoru litowoglinowego w 500 ml eteru etylowego.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, chłodzi do temperatury 0-5° i przepusz-

czając azot zadaje 450 ml octanu etylowego a następnie ostrożnie 350 ml wody. Osad odsącza się i przemywa go eterem etylowym. Warstwę wodną przesącza oddziela się i przemywa 100 ml eteru etylowego. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 mm Hg do sucha. Jako pozostałość otrzymuje się alkohol 2-(4-bromofenyloksy)-benzylowy w postaci bezbarwnego oleju.

Mieszaninę 413,0 g alkoholu 2-(4-bromofenyloksy)-benzylowego i 1290 ml 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, następnie chłodzi się i wylewa do 2000 ml lodu z wodą. Wydzielony zielonkawy olej rozpuszcza się 2000 ml lodu z wodą. Warstwę organiczną przemywa się dwukrotnie porcjami po 400 ml i wody i 400 ml 1n wodnego roztworu wodorowęgla sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje w temperaturze 40° pod ciśnieniem 11 mm Hg. Jako oleistą pozostałość otrzymany bromek 2-(4-bromofenyloksy)-benzylu stosuje się bez oczyszczania w dalszej reakcji.

457,8 g tego surowego bromku 2-(4-bromofenyloksy)-benzylu dodaje się w ciągu 1 godziny do wrzącej pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 171,0 g cyjanku sodowego w 160 ml wody i 44 ml etanolu, równocześnie wkraplając 362 ml etanolu.

Następnie ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 3 godzin i rozcieńcza później za pomocą 1000 ml wody. Warstwę wodno-etanolową przemywa się 1000 ml eteru etylowego, warstwę eterową oddziela się, przemywa ją dwukrotnie porcjami po 200 ml wody, suszy ją nad siarczanem magnezowym i za-tęża do sucha pod ciśnieniem 11 mm Hg. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego, otrzymując 2-/4-bromofenyloksy/-fenyloacetonitryl o temperaturze topnienia 56—58°.

25,3 g sodu mieszając rozpuszcza się w 400 ml absolutnego etanolu a następnie oddestylowuje się około 200 ml absolutnego etanolu z mieszaniny reakcyjnej. Do niej dodaje się wówczas 1500 ml absolutnego toluenu i destyluje wobec kolumny Vigreux nadal, aż temperatura wrzenia osiągnie temperaturę 108°, przy czym metanolan sodowy wykrystalizowuje. W temperaturze 100—110° w ciągu 1 godziny wkrapla się mieszaninę 288 g (1 mola 2-(4-bromofenyloksy)-fenyloacetonitrylu i 354 g (3moli) węglanu dwuetylowego wobec równoczesnego oddestylowania powstającego etanolu. Po zakończeniu tego wkraplania mieszaninę reakcyjną dalej destyluje się aż temperatura wrzenia osiągnie znowu temperaturę 108—110°.

Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, rozcieńcza 300 ml absolutnego toluenu i w ciągu 1 godziny wkrapla 170 g (1,2 mola) jodku metylu.

W celu zakończenia reakcji mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej doprowadza się 1 litr wody, warstwę organiczną oddziela się, suszy ją za pomocą wody i po susze-

niu nad siarczanem sodowym całkowicie odparowuje ją do sucha pod próżnią. Jako pozostałość otrzymuje się surowy 2-(4-bromofenyloksy)-fenylo- α -metylocyjanooctan etylowy.

Energicznie mieszając ogrzewa się 374 g (1 mol) surowego 2-(4-bromofenyloksy)-fenylo- α -metylocyjanooctanu etylowego, 830 ml 96% etanolu i 460 ml 50% wodnego roztworu ługu potasowego w ciągu 24 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w temperaturze 50° pod ciśnieniem 11 mm Hg a pozostałość rozpuszcza się w 3500 ml wody. Po sączeniu klarującym zakwasza się roztwór alkaliczny stężonym kwasem solnym, przy czym wykrystalizowuje kwas 2-(4-bromofenyloksy)-fenylo- α -metylooctowy. Po odsączeniu otrzymany kwas suszy się pod próżnią w temperaturze 50° a następnie przekrystalizowuje z acetonitrylu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 99—101°.

321 g (1 mol) kwasu 2-(4-bromofenyloksy)-fenylo-metylooctowego i 3210 g kwasu polifosforowego energicznie mieszając ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100—105°.

Następnie mieszając wlewa się mieszaninę reakcyjną do 3 litrów wody, przy czym dodając lód utrzymuje się temperaturę poniżej 10°. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem dwuetylowym, warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad węglanem potasowym i zateża, przy czym po ochłodzeniu wykrystalizowuje 8-bromo-11-metylodwubenzo[b,f]oksapin-(11H)-on-10 o temperaturze topnienia 85—87°.

Do roztworu Grignarda, sporządzonego z 49 g (2 gramoatomów) magnezu, 450 ml absolutnego eteru etylowego i 284 g jodku metylu, energicznie mieszając wkrapla się w ciągu 5 godzin roztwór 303 g (1 mola) 8-bromo-11-metylodwubenzo[b,f]oksepin-(11H)-onu-10 w 1500 ml absolutnego toluenu, przy czym utrzymuje się temperaturę reakcyjną od -5° do 0°.

Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 55° i miesza ją nadal w ciągu 15 godzin w tej temperaturze. Mieszaninę reakcyjną dalej chłodzi się do temperatury 0° i mieszając wlewa ją do roztworu 680 g chlorku amonowego w 2000 ml wody z lodem. Warstwę organiczną oddziela się a warstwę wodną ekstrahuje się toluenem. Połączone roztwory organiczne przemywa się wodą, suszy je nad siarczanem sodowym pod próżnią. Jako pozostałość otrzymuje się 8-bromo-10,11-dwumetylo-dwuwododorodwubenzo[b,f]oksepinol-10 w postaci oleju.

319 g (1 mol) 8-bromo-10,11-dwumetylo-dwuwododorodwubenzo[b,f]oksepinolu-10 (produktu surowego) i 1,5 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się w aparaturze do destylacji w ciągu 1 godz. w temperaturze 180° pod ciśnieniem 11 mm Hg i w ciągu 5 godzin w zewnętrznej temperaturze 200°, przy czym odszczepia się woda.

Następnie odbieralnik destylacyjny wymienia się powstała 2-bromo-10,11-dwumetylodwubenzo[b,f]oksepinę destyluje się w wysokiej próżni (temperatura wrzenia 142—148° pod ciśnieniem 0,01

tora). Jasnożółto zabarwiony produkt destylacji rozpuszcza się w 300 ml acetonitrylu a roztwór chłodzi się do temperatury 0°, przy czym wykryształizowuje produkt o temperaturze 117—119°.

30,1 g (0,1 mola) 2-bromo-10,11-dwumetylodwubenzo[b,f]oksepinu, 10,7 g (0,12 mola) cyjanku miedziowego i 15 ml dwumetyloformanidu mieszając ogrzewa się w ciągu 3 godzin na łaźni o temperaturze 200°.

Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 40° i energicznie miesza z 200 ml 50% wodnego roztworu etylenodwuaminy i 200 ml chlorku metylenu w ciągu 2 godzin.

Następnie warstwę organiczną oddziela się a warstwę wodną jeszcze dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone roztwory organiczne przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość, a mianowicie 2-cyjano-10,11-dwumetylodwubenzo[b,f]oksepinę przekrystalizowuje się z heksanu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 112—114°.

24,7 g (0,1 mola) 2-cyjano-10,11-dwumetylodwubenzo[b,f]oksepinu rozpuszcza się w 525 ml czterochlorku węgla i roztwór ten zadaje się 35,6 g (0,2 mola) N-bromosukcynimidu. Mieszaninę tę mieszając w atmosferze azotu wobec naświetlania lampą nadfioletową ogrzewa się do temperatury wrzenia i utrzymuje tak długo w stanie wrzenia, aż cała ilość N-bromosukcynimidu, spoczywającego na dnie naczynia, przekształci się w sukcynimid pływający w roztworze, co trwa około 5 minut.

Następnie chłodzi się mieszaninę reakcyjną do temperatury 20° a sukcynimid oddziela się drogą sączenia. Przesącz przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Podczas chłodzenia wykrystalizowuje 2-cyjano-10,11-bis-bromometylo-dwubenzo[b,f]oksepin o temperaturze topnienia 176—178°.

Przykład IV. Do roztworu 16,7 g (0,05 mola) {5-cyjano-1,3-dwuwodoro-2H-dwubenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirolilo-2}propanolu (wytworzonego według przykładu II d) w 50 ml absolutnej pirydyny mieszając wkrapla się w ciągu 15 minut 12,2 g (0,075 mola) chlorku heptanokarbonylu, przy czym utrzymuje się temperaturę 0—5°.

Następnie miesza się całość nadal w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem i ekstrahuje ją eterem etylowym. Warstwę organiczną oddziela się po suszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się. Oleistą pozostałość, to jest 2-(2-heptanokarbonyloksy-propylo)-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H-dwubenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirol, ogrzewa się w wysokiej próżni w temperaturze 90° pod ciśnieniem 0,01 toru do stałej wagi.

21,4 g surowej zasady rozpuszcza się w 150 ml acetonu i zadaje roztworem 4,2 g (0,047 mola) bezwodnego kwasu szczawiowego w 22 ml absolutnego etanolu, po czym wykrystalizowuje szczawian 2-(3-heptanokarbonyloksy-propylo)-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H--dwubenzo[2,3:6,7]tiepino-[4,5-c]pirolu, który po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu wykazuje temperaturę topnienia 188—189°.

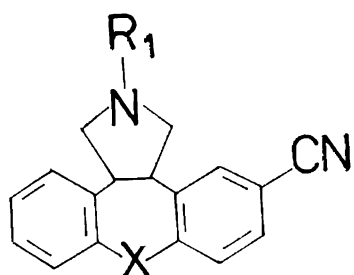
Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie

dzie IV i stosując odpowiednie substraty można z 16,7 g (0,05 mola) {5-cyjano-1,3-dwuwodoro-2H-dwubenzo[2,3:6,7]tiepino-[4,5-c]pirolilo-2}-propanolu w 50 ml absolutnej pirydyny i 5,9 g (0,075 mola) chlorku acetylu wytworzyć 2-(3-acetoksypropylo)-5-cyjano-2,3-dwuwodoro-1H-dwubenzo[2,3:6,7]tiepino-[4,5-c]pirol o temperaturze topnienia 101—105° (z acetonitrylu) i o temperaturze topnienia chlorowodoru 180—183° z rozkładem (z absolutnego etanolu).

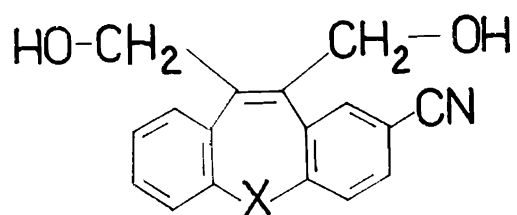
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych azatetracyklicznych karbonitryli o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkiloniskoalkilowy, niższy rodnik alkenylowy, wolną, zetyfikowaną niższym rodnikiem alkilowym lub zetyfikowaną rodnikiem alkanoilowym

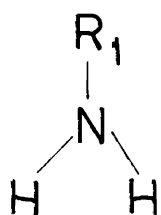
niższą grupę hydroksyalkilową a X oznacza grupę epoksy lub epitio oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że reaktywny dwueter dwumetanolu o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany w postępowaniu związek o wzorze 1, w którym R_1 stanowi atom wodoru, ewentualnie poddaje się reakcji z reaktywnym estrem odpowiedniego alkoholu o wzorze R'_1-OH , w którym R'_1 ma, z wyjątkiem atomu wodoru, znaczenie podane dla R_1 we wzorze 1, lub otrzymany w postępowaniu związek o wzorze 1, w którym rodnik R_1 oznacza niższą grupę hydroksylo-
wą, ewentualnie acyluje się do związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkanoiloksyniskoalkilową, i/lub otrzymaną w postępowaniu sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól lub otrzymany w postępowaniu wolny związek ewentualnie przekształca się w sól.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3