



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132046

(51) Int. Cl.² C 07 D 223/04

(21) Patentsøknad nr. 3311/69

(22) Inngitt 15.08.69

(23) Løpedag 15.08.69

(41) Alment tilgjengelig fra 17.02.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 02.06.75

(30) Prioritet begjært 16.08.-, 04.09.68, 28.01.69, Storbritannia,
nr. 39201/68, 42060/68, 4694/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling
av terapeutisk aktive heksahydro-1H
azepin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver WYETH & BROTHER LIMITED, John,
Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead,
Berkshire, England.

(72) Oppfinner CAVALLA, John Frederick, Isleworth, Middlesex,
WHITE, Alan Chapman, Windsor, Berkshire,
England.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz.

(56) Anførte publikasjoner US patent nr. 2740279

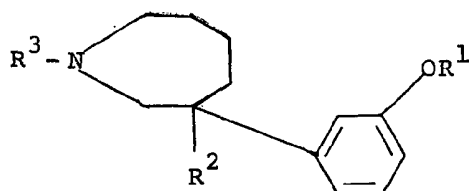
132046

Denne oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive, heksahydro-1H-azepin-derivater.

Det har en tid vært kjent at forbindelser inneholdende en azepin-ring har farmasøytisk aktivitet, særlig smertestillende aktivitet. Et velkjent ikke-tilvendende smertestillende middel av denne type på markedet er f. eks. etyl-1-metyl-4-fenyl-heksahydroazepin-4-karboksyilat, som er kjent som etoheptazin. Også US-patent 2.740.799 angår forskjellige azacykloalkaner som er angitt å ha forskjellige grader av smertestillende virkning. En av disse forbindelser, 4-propionyl-4-m-hydroksyfenyl-metylazacykloheptan har god smertestillende virkning, men har ikke opiat antagonist-virkning, hvilket er et tegn på at forbindelsen sannsynligvis medfører henfallehet. Vi har nu funnet at en ny serie heksahydro-azepiner, som er substituert i 3-stillingen med en lavere alkyl-gruppe og et fenylradikal substituert i meta-stillingen med en oksygenholdig substituent så som hydroksy, lavere alkoksy, benzyloksy eller lavere alkanoyloksy, generelt oppviser farmasøytisk aktivitet, mer spesielt smertestillende aktivitet eller opiat-antagonisme. Noen av forbindelsene viser en ny og interessant kombinasjon av smertestillende og opiat-antagonistisk aktivitet. Noen av de nye forbindelser kan dessuten anvendes som mellomprodukter ved fremstilling av lignende forbindelser.

De nye forbindelser som fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, er heksahydroazepin-derivater med den generelle formel:

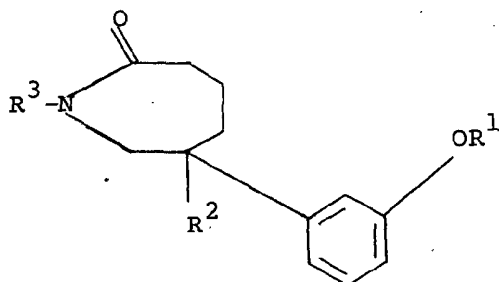
132046



og syreaddisjonssalter og kvartære ammoniumsalter derav, hvor R^1 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en benzylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe, R^2 er en lavere alkylgruppe, R^3 er et hydrogenatom, en lavere alkyl-, lavere alkenyl-, lavere alkynyl- eller cyklopropylmetylgruppe. Betegnelsen "lavere" betyr at radikalet inneholder opptil 6, fortrinnsvis opptil 4 karbonatomer.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med formel I ved at:

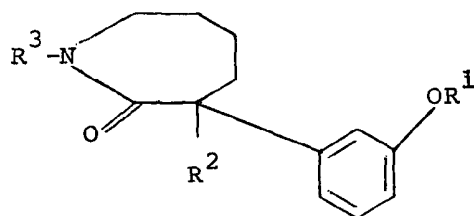
(a) et 6,6-disubstituert heksahydro-2H-azepin-2-on med formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med et hydrid-overføringsmiddel, fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid eller

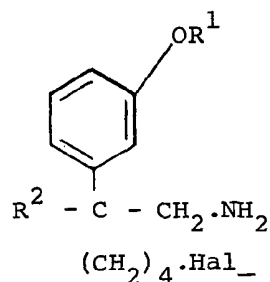
(b) et 3,3-disubstituert heksahydro-2H-azepin-2-on med formelen:

132046



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med et hydrid-overføringsmiddel, fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid; eller

(c) et halogenamin med formelen:



hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger og Hal er et halogenatom, ringsluttet ved oppvarming i et oppløsningsmiddel i nærvær av en base;
 når R^3 er en metylgruppe N-demetyleres derefter eventuelt den dannede forbindelse for å gi en tilsvarende forbindelse hvor R^3 er hydrogen,
 og når R^3 er hydrogen, alkyleres eventuelt den dannede forbindelse for å danne en forbindelse hvor R^3 er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller cyklopropylmetyl,
 og når R^1 er forskjellig fra hydrogen, hydrolyseres eller defor-
 etres eventuelt den dannede forbindelse for å gi en tilsvarende forbindelse hvor R^1 er hydrogen,
 og når R^1 er hydrogen, alkyleres eller acyleres eventuelt den dannede forbindelse for å gi en tilsvarende forbindelse hvor R^1 har de andre betydninger enn hydrogen som angitt i ingressen, eventuelt underkastes et fremstilt racemat en oppspaltning for

132046

å danne en optisk aktiv isomer,
og eventuelt omdannes en dannet fri base til et syreaddisjonssalt
eller kvartært ammoniumsalt derav.

Det er bare ett asymmetrisk karbonatom i molekylet, og for-
bindelsen kan således foreligge i form av begge de optisk aktive
isomerer såvel som racematet. Hvis man ønsker en optisk aktiv
isomer, kan en spaltning utføres under anvendelse av i og for seg
kjente metoder.

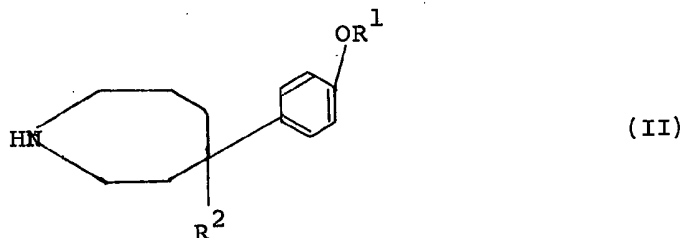
Vi har benevnt forbindelsene med den ovenstående generelle formel
I under anvendelse av heksahydro-1H-azepinringen som grunnenheten
og nummerert fra nitrogenatomet i denne ring. Eksempler på slike
forbindelser er:

3-(m-metoksyfenyl)-1-metyl-3-propylheksahydro-1H-azepin,
3-(m-metoksyfenyl)-1,3-dimetylheksahydro-1H-azepin,
3-(m-hydroksyfenyl)-1-metyl-3-propylheksahydro-1H-azepin og
3-(m-hydroksyfenyl)-1,3-dimetylheksahydro-1H-azepin,
selv om det innsees at de siste to forbindelser alternativt kunne
benevnes under anvendelse av m-hydroksyfenol som grunnenheten.
Den siste forbindelse kunne f. eks. benevnes i henhold til
Chemical Abstracts nomenklatur som m-(heksahydro-1,3-dimetyl-1H-
azepin-3-yl)fenol.

Foretrukne forbindelser med den ovenstående generelle formel I
er heksahydro-1H-azepiner i hvilke R^1 er hydrogen, metyl eller
acetyl, R^2 er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl eller n-butyl, og
 R^3 er hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, allyl, 3-metyl-but-2-enyl
(dvs. vanligvis kalt dimetylallyl), propynyl, cyklopropylmetyl.
En forbindelse som er særlig foretrukket p.g.a. sin særlig gunstige
kombinasjon av smertestillende og opiat-antagonistisk virkning, er
den som har formel L hvor R^1 er hydrogen, R^2 er etyl og R^3 er metyl.

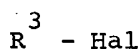
Forbindelser med en ovenstående generelle formel (I) hvor R^1 er
forskjellig fra lavere alkanoyl og R^3 er forskjellig fra hydrogen
eller et lavere alkanoylradikal kan fremstilles ved alkylering,
som definert i det følgende, av en forbindelse med den generelle
formel:

132046



Betegnelsen "alkylering" som her anvendt betyr at det på nitrogenatomet i heksahydroazepinringen innføres et radikal R^3 valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl eller syklopropylmetyl. Mange metoder for alkylering av forbindelser er kjent, og den metode som er mest egnet til å gi det ønskede produkt, kan anvendes, idet de følgende metoder generelt foretrekkes.

En forbindelse med den generelle formel (II) hvor R^1 er forskjellig fra lavere alkanoyl, kan omsettes med et alkylhalogenid med den generelle formel

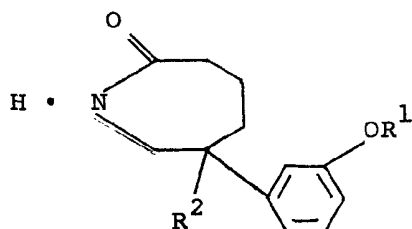


(hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning, og Hal er et halogenatom) i nærvær av en syreakseptor så som et alkalimetallkarbonat (f. eks. kaliumkarbonat), fortrinnsvis i oppløsning i et organisk oppløsningsmiddel ved f. eks. 25 - 100°C, fortrinnsvis 80 - 100°C.

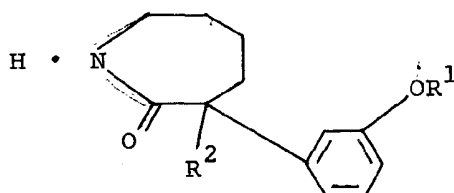
En metylgruppe kan innføres i en forbindelse med den generelle formel (II) hvor R^1 og R^2 har de ovenfor under formel (I) angitte betydninger, ved reduktiv metylering, f. eks. under anvendelse av formaldehyd og hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator.

Forbindelsene med den generelle formel (I) hvor R^1 er et alkyl- eller benzylradikal, R^2 er et lavere alkylradikal og R^3 er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller syklopropylmetyl kan fremstilles ved alkylering av et heksahydro-2H-azepin-2-on med de generelle formler:

132046



(V)



(VI)

og reduksjon av oksogruppen til en metylengruppe. F. eks. kan heksahydro-2H-azepin-2-onet omdannes til et alkalimetallsalt (f. eks. ved omsetning med natrium, natriumamid eller natriumhydrid), alkalimetallsaltet omsettes med et halogenid med den generelle formel



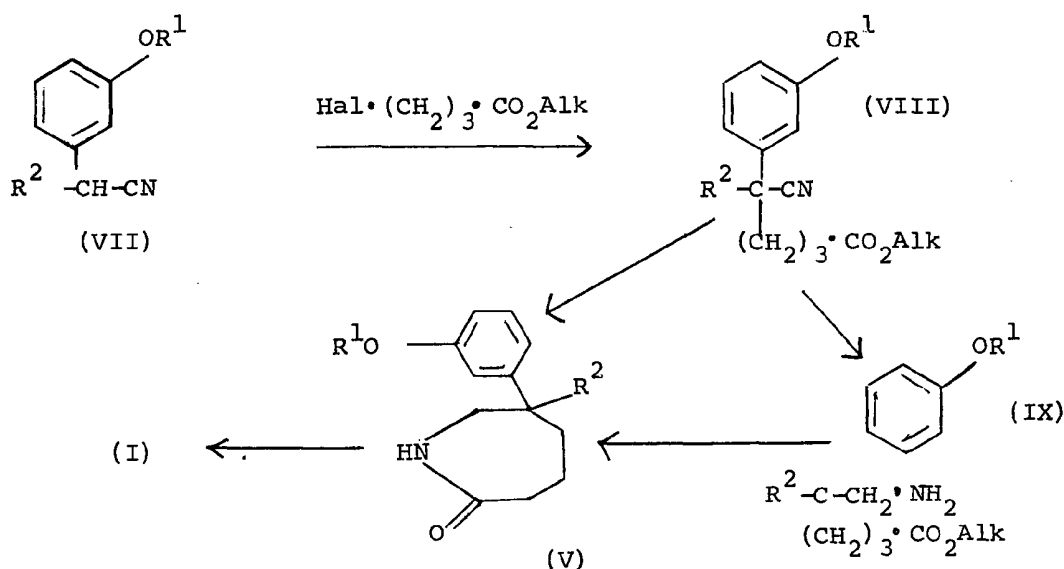
hvor R^3 er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller cyklopropylmetyl, og det 1-alkylerte heksahydro-2H-azepin-2-on reduseres deretter.

Forbindelser med den generelle formel (I) hvor R^1 er lavere alkanoyl, kan fremstilles ved acylering av en tilsvarende forbindelse hvor R^1 er hydrogen.

Forbindelsene med den generelle formel (I) hvor R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger og R^1 er et hydrogenatom, kan erholdes fra de tilsvarende forbindelser med den generelle formel (I) hvor R^1 er lavere alkyl eller benzyl, ved å spalte etergruppen på kjent måte, f. eks. ved behandling av de lavere alkyl- eller benzyletere med hydrogenbromid eller bortribromid eller ved å underkaste benzyleterene hydrogenolyse. Eventuelt kan det erholdte produkt deretter acyleres (f. eks. med eddiksyreanhydrid) for å gi den tilsvarende forbindelse hvor R^1 er et lavere alkanoylradikal.

En foretrukket metode for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I), er illustrert i det følgende. Ved denne metode har R^2 og Hal de ovenfor angitt betydninger, R^1 er lavere alkyl og Alk er et lavere alkylradikal som fortrinnsvis er etyl.

132046



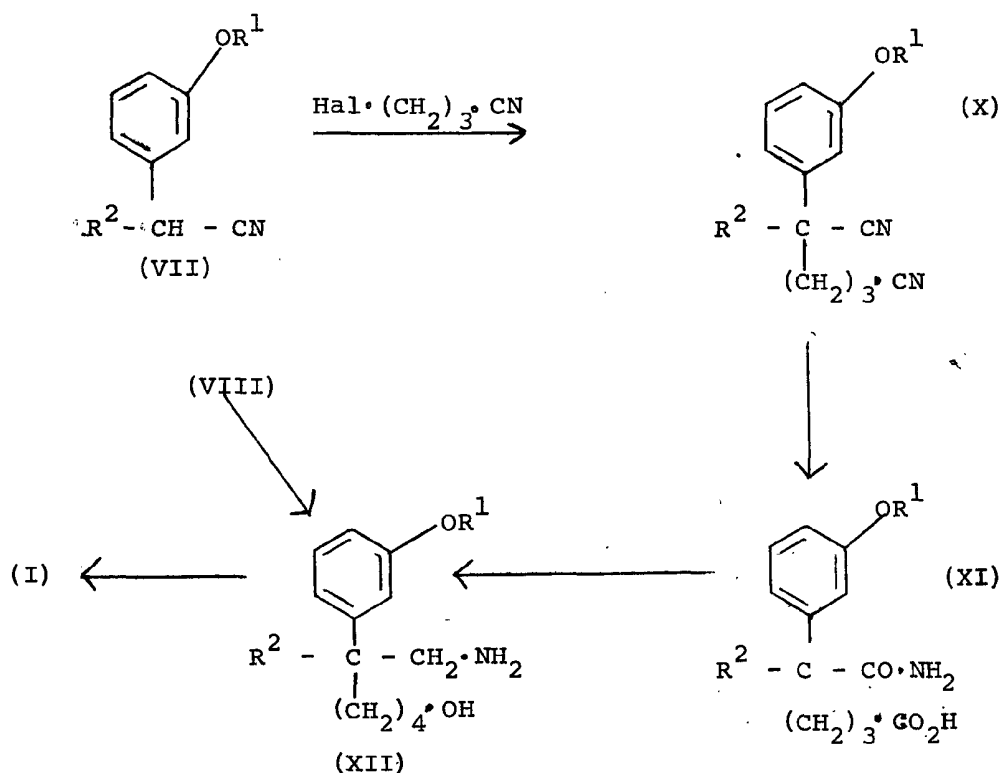
Et substituert alifatisk nitril med formel (VII) kan omsettes med natrium i flytende ammoniakk fulgt av et alkyl-halogenbutyrat (fortrinnsvis etyl-4-jodbutyrat) for å gi en nitrilester med formel (VIII). Denne nitrilester kan reduseres (f.eks. fortrinnsvis med hydrogen i nærvær av palladium-på-trekull ved romtemperatur i et oppløsningsmiddel så som metylalkohol inneholdende svovelsyre, og under et trykk på ca 3 1/2 kg/cm², eller med hydrogen i nærvær av Raney-nikkel ved temperatur på 100 - 150°C i et oppløsningsmiddel så som cykloheksan, og under trykk på 56 - 85 kg/cm²). Lave temperaturer har en tendens til å gi det åpen-kjedete produkt med formel (IX), mens høyere temperaturer har en tendens til å gi produktet med formel (V). Produktet med formel (IX) kan derfor oppvarmes (f.eks. i et oppløsningsmiddel så som toluen under tilbaketilbakekjøling eller dekahydronaftalen eller med natriumetoksyd i absolutt alkohol) for å gi heksahydro-2H-azepin-2-onet med formel (V) som kan reduseres (f.eks. med natrium-dihydro-bis-(2-metoksyetoksy)-aluminat eller med litiumaluminiumhydrid) for å gi en forbindelse med formel (I) hvor R^3 er hydrogen, eller produktet med formel (IX) kan alkyleres direkte med påfølgende reduksjon for å gi heksahydroazepin med den generelle formel (I) hvor R^3 er lavere alkyl, alkenyl, alkynyl eller cyklopropylmetyl.

Etter at en forbindelse med formel (I) hvor R^1 er lavere alkyl,

132046

er fremstilt, kan den tilsvarende forbindelse hvor R^1 er hydrogen erholdes derav ved spaltning av etergruppen som beskrevet ovenfor.

En mindre foretrukket metode for fremstilling av forbindelsene med den generelle formel (I) hvor R^3 er hydrogen, skal illustreres i det følgende. Ved denne metode kan R^1 være lavere alkyl- eller benzyl-radikaler,

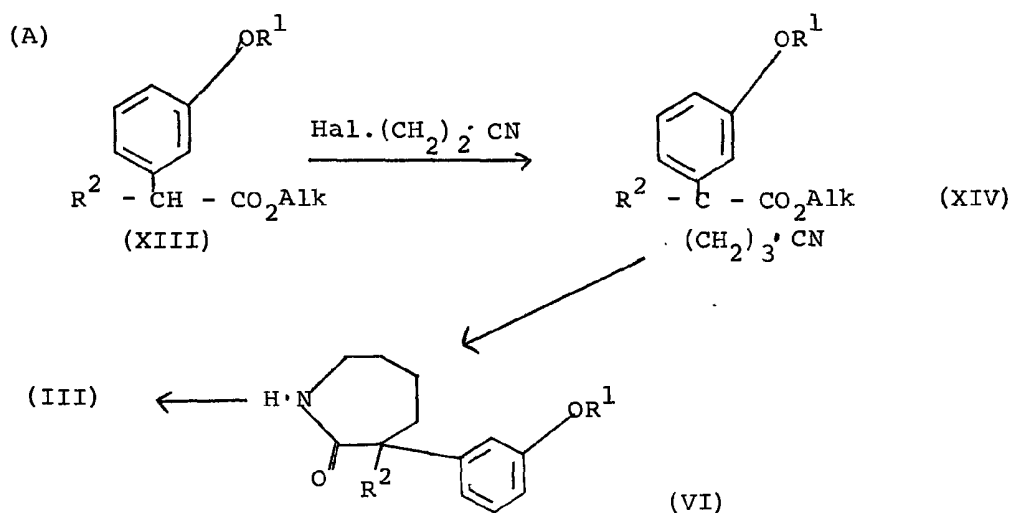


Et substituert alifatisk nitril med formel (VII) kan omsettes på en måte som svarer til den som ble anvendt ved en foregående metode, men under anvendelse av f. eks. 4-jodbutyronitril for å gi et dinitril med formel (X), som ved hydrolyse (f.eks. med et vandig alkalimetallhydroksyd) gir aminosyren med formel (XI). Aminosyren kan reduseres (f.eks. med litiumaluminiumhydrid) til aminohydroksyforbindelsen med formel (XII) som kan halogeneres (f.eks. med tionylklorid) og deretter ringsluttet i nærvær av en base (f.eks. et alkalimetallkarbonat) for å gi den ønskede forbindelse med formel (III). Som en modifikasjon av denne metode

132046

kan en forbindelse med formel (VIII) reduseres (f.eks. med litiumaluminiumhydrid) til en forbindelse med formel (XII).

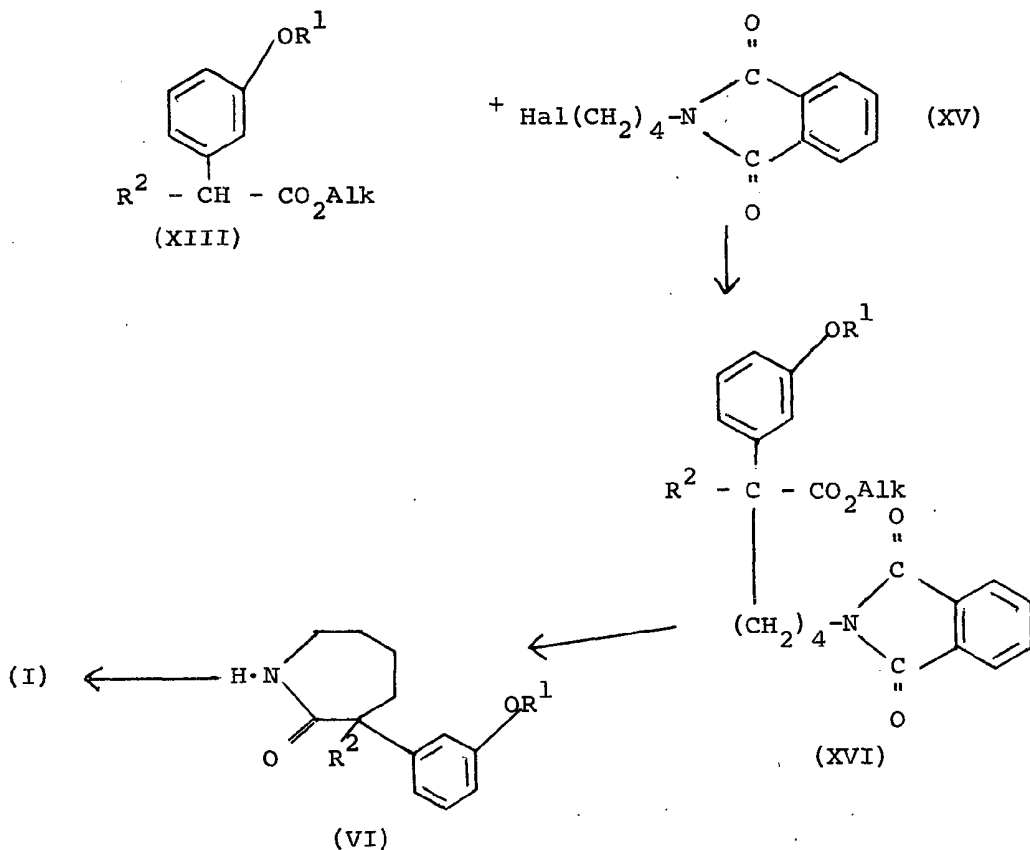
De følgende tre metoder kan også anvendes for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I). I den første og tredje metode er R^1 et lavere alkylradikal, mens R^1 i den annen metode også kan være et benzyllradikal.



Man kan starte med en substituert alifatisk ester av formel (XIII) og omsette denne med f. eks. natrium i flytende ammoniak, fulgt av 4-jodbutyronitril for å gi nitrilesteren med formel (XIV). Nitrilesteren kan ringsluttet som beskrevet for den foretrukne metode ovenfor, for å gi heksahydro-2H-asepin-2-onet med formel (VI), som kan reduseres for å gi en forbindelse med formel (I) hvor R^3 er hydrogen eller "alkyleres" med påfølgende reduksjon for å gi en forbindelse med formel (I) hvor R^3 er lavere alkyl, alkenyl, alkynyl eller cyklopropylmetyl.

132046

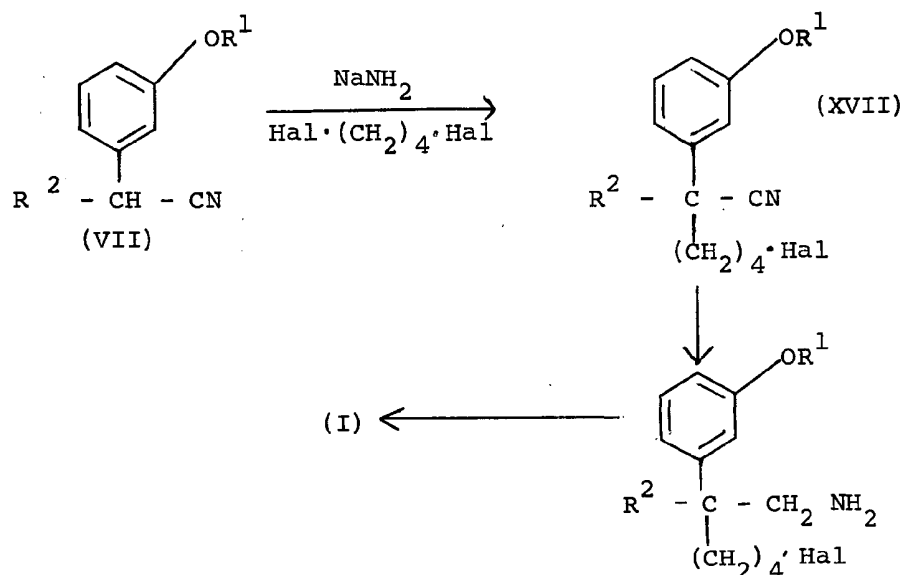
(B)



En substituert alifatisk ester med formel (XIII) omsettes med f. eks. N-(4-jodbutyl)ftalimid med formel (XV) for å gi en forbindelse med den generelle formel (XVI) som kan ringsluttet, etter fjernelse av den beskyttende ftaloylgruppe, for å gi en forbindelse med formel (VI). Reduksjon av (VI) gir forbindelser med formel (I) hvor R og R^3 er hydrogen, eller alkylering av (VI) fulgt av reduksjon gir forbindelser med formel (I) hvor R^3 er lavere alkyl, alkenyl, alkynyl, cyklopropymetyl eller fenetyl.

132046

(C)



Et substituert alifatisk nitril med formel (VII) omdannes til et alkalimetallderivat derav (f. eks. ved omsetning med et alkali-metallamid) og omsettes deretter med et dihalogenbutan (f. eks. 1-brom-4-klorbutan) for å gi halogennitrilet med formel (XVII). Reduksjon av dette til halogenaminet utføres ved katalytisk hydrogenering, og deretter ringsluttet til forbindelser med den generelle formel (I) ved oppvarming i et egnet oppløsningsmiddel.

Hvis heksahydroazepinet erholdt ved en av de ovenfor beskrevne metoder, ikke er det ønskede, kan det eventuelt behandles på en av de ovenfor eller i det følgende beskrevne måter for å gi det ønskede produkt.

Hvis det ønsked å fremstille et syreaddisjonssalt, kan en forbindelse med den generelle formel (I) behandles med en farmasøytisk akseptabel syre, f. eks. saltsyre, svovelsyre eller maleinsyre. Likeledes kan den frie base fremstilles ved nøytralisering av et syreaddisjonssalt, f. eks. med et alkalimetallkarbonat. Et kvartært ammoniumsalt kan fremstilles ved omsetning av den frie base med et alkylhalogenid.

Reaksjonskomponentene som anvendes i de ovenfor beskrevne reak-

132046

sjoner, er enten kjente forbindelser som er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved kjente metoder, eller derivater derav som kan fremstilles ved velkjente metoder fra passende utgangsmaterialer ved å følge metoder beskrevet innen teknikken for de kjente forbindelser.

En forbindelse med den generelle formel (I) eller et syreaddisjons-salt eller kvartært ammoniumsalt derav kan anvendes sammen med en farmasøytisk akseptable bærer i et farmasøytisk preparat.

Bæreren kan være fast, flytende eller fløtelignende, og enhver egnet bærer som er kjent innen teknikken, kan anvendes. Preparatet kan være i form av en tablett, kapsel eller oppløsning.

De nye forbindelser har verdifull farmakologisk aktivitet og/eller er mellomprodukter for fremstilling av lignende forbindelser. De nye forbindelser viser ved standard farmakologiske prøver generelt en særlig evne til å lindre smerte og kan således være nyttige som smertestillende midler. I tillegg har noen av forbindelsene evnen til å motvirke narkotiske smertestillende midler.

Ved farmakologisk vurdering av forbindelsenes egenskaper in vivo, prøves forbindelsene på mus ved Haffners haleklemme-metode (se F. Haffner, Deutsch. Med. Wschr. 55, 731 (1929) eller ved metoden med strålingsvarme på halen ifølge D'Amour-Smith (J. Pharmacol, 72, 74 (1941)). Den smertestillende antagonisme kan prøves ved metoden ifølge Casy et al beskrevet i J. Pharm. Pharmacol, 20, 768 (1968).

Når de nye forbindelser ved de ovenfor beskrevne prøvemeter administreres oralt og/eller intraperitonealt i en dose på ca 10 til ca. 200 mg/kg, oppviser de generelt smertestillende virkning.

Når de nye forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen anvendes som smertestillende midler, kan de administreres til varmblodige dyr, f. eks. mus, rotter, kaniner, hunder, katter eller aper alene eller i kombinasjon med farmakologisk akseptable bærere, hvis mengdeforhold bestemmes av oppløsligheten og den kjemiske natur av forbindelsene, den valgte administrasjonsvei og

132046

standard biologisk praksis. F. eks. kan de administreres oralt i en form som inneholder slike eksipienter som stivelse, melk eller sukker. De kan også administreres oralt i form av oppløsninger, eller de kan injiseres parenteralt. For parenteral administrering kan de anvendes i form av en steril oppløsning eller suspensjon inneholdende andre oppløste stoffer, f. eks. tilstrekkelig saltvann eller glukose til å gjøre oppløsningen isotonisk.

Doseringen av de nye forbindelser vil variere alt etter administreringsformen og den særlige forbindelse som velges. Videre vil den variere med det spesielle individ som er under behandling. Generelt igangsettes behandling med en liten dose som er vesentlig mindre enn den optimale dose for forbindelsen. Deretter økes dosen i små trinn inntil den optimale effekt for det aktuelle tilfelle er oppnådd. Generelt administreres de nye forbindelser fortrinnsvis i en konsentrasjon som generelt medfører effektive resultater uten å forårsake noen uheldige eller skadelige bivirkninger.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere..

Eksempel 1

3-(m-Metoksyfenyl)-1-metyl-3-propylheksahydro-1H-azepin

(a) 2-m-Metoksyfenyl)pentan-nitril (18,9 g) i tørr eter (20 ml) ble satt til en omrørt suspensjon av natriumamid (fra 2,35 g natrium) i flytende ammoniakk (250 ml). Den resulterende oppløsning ble omrørt i 30 minutter, og 4-jodbutyronitril (20,5 g) i eter (40 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter fullførelse av tilsetningen ble reaksjonsblandingen omrørt i 4 timer. Eter (100 ml) ble tilsatt, og ammoniakken fikk avdampe natten over. Vann (100 ml) ble tilsatt, det organiske lag ble fraskilt, tørret over magnesiumsulfat, og eteren ble fjernet ved destillasjon. Det viskøse, oljeaktive residuum ble destillert ved 158 - 164°C/0,3 mm Hg for å gi 5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)oktan-nitril som en viskøs, farveløs væske.

(b) Det ovenstående dinitril (7,9 g) ble oppvarmet under

132046

tilbakeføpskjøling med en blanding av etylenglykol (30 ml), vann (2,3 ml) og kaliumhydroksyd (17 g) i 3,5 timer. Reaksjonsblandingens ble hellet i vann (100 ml) og ekstrahert med eter. Etter surgjøring ble det vandige lag ekstrahert med eter, tørret over magnesiumsulfat og eteren ble inndampet til lite volum, hvorved 5-karbamoyl-5-(m-metoksyfenyl)oktansyre krystalliserte for å gi farveløse nåler, 5,9 g, sm. p. 172 - 174°C.

(c) Denne syre (6,2 g) i tørr tetrahydrofuran ble satt dråpevis under omrøring til en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (7,0 g) i tørr tetrahydrofuran (100 ml). Denne blanding ble oppvarmet under tilbakeføpskjøling i 7 timer, avkjølt, og 5N natriumhydroksyd (16 ml) ble forsiktig tilsatt. Det uorganiske materiale ble frafiltrert, og tetrahydrofuranet ble fjernet slik at det ble tilbake 5-aminometyl-5-(m-metoksyfenyl)oktan-1-ol som en viskøs olje som ble destillert ved 132 - 138°C/0,005 mm Hg for å gi 3,2 g av et farveløst glass.

Denne forbindelse kunne også fremstilles ved lignende reduksjon av etyl-5-cyan-5-m-metoksyfenyloktanoat.

(d) Den erholdte 5-aminometyl-5-(m-metoksyfenyl)oktan-1-ol (4,14 g) ble oppløst i tørr kloroform (20 ml) avkjølt til 0°C og mettet med gassformig hydrogenklorid. Tionylklorid (3,8 g) ble tilsatt dråpevis, mens temperaturen ble holdt på 0 - 5°C. Reaksjonsblandingens ble oppvarmet til romtemperatur og ble deretter oppvarmet under tilbakeføpskjøling i 2 timer. Kloroformen ble fjernet under redusert trykk, og man fikk tilbake en olje som ble satt til vann (50 ml), og materialet som var uoppløselig i vann, ble ekstrahert med eter og kassert. Det vandige lag ble gjort basisk med natriumbikarbonatoppløsning og ekstrahert med eter. Etter tørring over magnesiumsulfat ble eteren fjernet for å gi 3,85 g av en mørk olje som ble oppløst i propan-2-ol (100 ml), vannfritt kaliumkarbonat (4,0 g) ble tilsatt, og blandingens ble oppvarmet under tilbakeføpskjøling i 6 timer. Fjernelse av kaliumkarbonatet og avdampning av propan-2-ol ga en olje som ble destillert for å gi 1,8 g 3-(m-metoksyfenyl)-3-propylheksahydro-1H-azepin som en farveløs, mobil olje med k. p. 118 - 120°C/0,001 mm Hg.

132046

(e) Det ovenfor erholdte heksahydro-1H-azepin (2,77 g) ble hydrogenert ved $3,2 \text{ kg/cm}^2$ i nærvær av formaldehyd (40% vandig, 2 ml), 10 % palladium-på-trekull (2,0 g) og absolutt etanol (100 ml). Den teoretiske mengde hydrogen ble absorbert i løpet av 20 minutter. Filtrering av katalysatoren og avdampning av oppløsningsmidlet ga en farveløs, mobil olje som ble behandlet med oksalsyre (1,3 g) i aceton. Farveløse nåler av 3-(m-metoksyfenyl)-1-metyl-3-propyl-heksahydro-1H-azepin-oksalat, 2,32 g, sm. p. $124 - 126^\circ\text{C}$, ble erholdt. (Funnet: C 64,8; H 8,3; N 4,0; $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ krever C 64,9; H 8,3; N 4,0%).

Eksempel 2

3-(m-Hydroksyfenyl)-1-metyl-3-propylheksahydro-1H-azepin

Oksalatet fra eksempel 1 (3,28 g) ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling med 48 - 50% hydrogenbromid (30 ml) i 3 timer. Hydrogenbromidet ble fjernet under redusert trykk, og den gjenværende olje ble tørret ved gjentatt inndampning med propan-2-ol (100 ml). Oljen ble krystallisert fra aceton-eter for å gi 2,28 g fine, hvite nåler. Omkrystallisering fra propan-2-ol/eter ga hydrobromidet av den i tittelen angitte forbindelse som farveløs, hygroskopiske nåler med sm. p. $118 - 126^\circ\text{C}$. (Funnet: C 58,35; H 8,15; N 4,35. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrNO}$ krever C 58,6; H 8,0; N 4,3%).

Hydrobromidet kunne omdannes til den frie base ved behandling med vandig natriumkarbonatopløsning og omkrystallisering fra lettbensin (k. p. $100 - 120^\circ\text{C}$), sm. p. $119 - 121^\circ\text{C}$. (Funnet: C 77,8; H 10,1; N 5,3. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ krever C 77,9; H 10,2; N 5,7%).

Eksempel 3

3-(m-Metoksyfenyl)-3-propylheksahydro-1H-azepin

(a) 2-(m-Metoksyfenyl)pentan-nitril (75,6 g, 0,4 mol) i tørr eter (200 ml) ble satt til en omrørt suspensjon av natriumamid (fra 9,4 g natrium) i flytende ammoniakk (400 ml). Blandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter ble etyl-4-jodbutyrat (99,25 g 0,4 mol) i tørr eter (200 ml) tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved tilbakeløpstemperaturen for flytende ammoniakk i 5 timer. Ammoniumklorid (10 g) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til

132046

romtemperatur. Vann (300 ml) ble tilsatt, det organiske lag ble fraskilt, vasket med vann, 2N svovelsyre og vann. Etter tørring over magnesiumsulfat og fjernelse av eteren ble produktet destillert for å gi 77,6 g etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)oktanoat, k. p. 156 - 175°C ved 0,02 mm Hg $\frac{n_D^{23}}{D}$ 1,5020.

Etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)oktanoat kan også fremstilles ved hydrolyse av 5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)oktan-nitril med svovelsyre: etylalkoholblanding (1:10 volum/volum) i 30 timer.

(b) Etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)oktanoat (32,0 g) ble hydrogenert ved et begynnende trykk på 85 kg/cm² og slutttemperatur på 140°C i cykloheksan (400 ml) med nikkelkatalysator (ca 8 g) i 18 timer. Fjernelse av katalysatoren og avdampning av cykloheksanet ga en farveløs, viskøs olje som ble krystallisert fra etylacetat for å gi 18,3 g farveløse nåler av 6-(m-metoksyfenyl)-6-propylheksahydro-2H-azepin-2-on, sm. p. 109 - 110°C.

Da reduksjonen ble utført ved lavere temperatur, besto produktet hovedsakelig av etyl-5-aminometyl-5-(m-metoksyfenyl)-oktanoat. Ringslutning av denne forbindelse kunne oppnås ved oppvarming under tilbakeløpskjøling i 18 timer i dekalin eller ved oppvarming under tilbakeløpskjøling med en oppløsning av natriummetoksyd i absolutt etanol.

(c) 3-(m-metoksyfenyl)-3-propylheksahydro-2H-azepin-2-on (12 g) i tørr tetrahydrofuran (200 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (12 g) i eter (200 ml), og blandingen ble deretter omrørt og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble spaltet ved tilsetning av vann (12 ml), 2N natriumhydroksyd (24 ml), fulgt av vann (12 ml). Det organiske materiale som ble utfelt, ble filtrert, oppløsningsmidlene ble fjernet, og den farveløse olje som var tilbake, ble destillert for å gi 9,8 g 3-(m-metoksyfenyl)-3-propylheksahydro-1H-azepin, k. p. 123 - 124°C/0,15 mm Hg.

(d) Denne forbindelse kunne metyleres som i eksempel 1 (e)

132046

for å gi det samme produkt som i nevnte eksempel, eller den kunne omsettes med allylbromid for å gi 1-allyl-3-(m-metoksyfenyl)-3-propylheksahydro-1H-azepin.

Eksempel 43-(m-Metoksyfenyl)-1,3-dimetylheksahydro-1H-azepin

(a) 2-(m-Metoksyfenyl)propionitril (25,2 g) ble omsatt med natriumamid (fra 3,6 g natrium) i flytende ammoniakk (300 ml) og etyl-4-jodbutyrat (38,5 g) ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 3 (a). Etter tilsvarende bearbeidelse ble produktet destillert for å gi 22,5 g etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)heksanoat, k.p. 132 - 142°C/0,003 mm Hg.

(b) Denne forbindelse (15,2 g) ble hydrogenert ved et begynnelsestrykk på 70 kg/cm² og slutt-temperatur på 140°C i nærvær av nikkelkatalysator (ca 6 g) i cykloheksan (250 ml) i 20 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og cykloheksanet ble fjernet for å gi 14,1 g av en viskøs olje som ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i dekalin i en nitrogenatmosfære i 20 timer. Dekalinet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble krystallisert fra etylacetat for å gi farveløse nåler av 6-(m-metoksyfenyl)-6-metylheksahydro-2H-azepin-2-on, 5,3 g, sm. p. 114 - 115°C.

Ytterligere 2,7 g krystallinsk materiale ble erholdt ved destillasjon av moderluten, fulgt av omkrystallisering fra etylacetat.

(c) Heksahydro-2H-azepin-2-onet (11,7 g) i tørr tetrahydrofuran ble satt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (12 g) i eter (200 ml). Fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3 (c) ble fulgt, og det erholdte produkt ble destillert for å gi 8,9 g 3-(m-metoksyfenyl)-3-metylheksahydroazepin, k. p. 118 - 125°C/0,5 mm Hg.

(d) 3-(m-Metoksyfenyl)-3-metylheksahydro-1H-azepin (8,75 g) ble omsatt med formaldehyd (40% vandig, 4 ml) i nærvær av 10% palladium-på-trekull (1,5 g) i etanol (100 ml) i nærvær av hydrogen ved 40 atmosfærers trykk ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1 (e), hvorved man fikk 3-(m-metoksyfenyl)-

132046

1,3-dimetylheksahydro-1H-azepin som en farveløs olje, 7,7 g
k.p. 106 - 107°C/0,4 mm Hg, n_D^{23} 1,5339. (Funnet: C 76,8;
H 9,8; N 5,9: $C_{15}H_{23}NO$ krever C 77,2; H 9,9; N 6,0%).

Hydrokloridet med smeltepunkt 154 - 155°C kunne fremstilles
ved behandling med propan-2-ol og en oppløsning av hydrogenklorid
i eter. (Funnet: C 66,7; H 8,9; N 5,0. $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$ krever
C 66,7; H 8,9; N 5,2%).

Eksempel 53-(m-Hydroksyfenyl)-1,3-dimetyl-heksahydro-1H-azepin

Produktet fra eksempel 4 (5,1 g) ble oppvarmet under tilbake-
løpskjøling med 48,50% hydrogenbromid (50 ml) i 3 timer. Hydro-
genbromidet ble fjernet under redusert trykk, og den gjenværende
olje ble tørret ved gjentatt inndampning fra propan-2-ol. Den
i tittelen angitte forbindelse krystalliserte som hydrobromid i
farveløse nåler fra propan-2-ol/eter, 6,0 g, sm. p. 174 - 175°C.
(Funnet: C 55,8; H 7,2; N 4,4. $C_{14}H_{21}NO \cdot HBr$ krever C 56,0;
H 7,4; N 4,8%).

Eksempel 63-(m-Acetoksyfenyl)-1,3-dimetylheksahydro-1H-azepin

Produktet fra eksempel 5 (2,0 g) ble oppvarmet under tilbake-
løpskjøling med eddiksyreanhydrid (6 ml) og pyridin (3 ml) i 3
timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet til en brun olje som
ble oppløst i vann og gjort basisk med natriumbikarbonatopp-
løsning. Det basiske materiale ble ekstrahert med eter, tørret
over magnesiumsulfat og inndampet til en farveløs olje. Oljen
ble oppløst i propan-2-ol og behandlet med en oppløsning av
hydrogenklorid i tørr eter for å gi hydrokloridet av den i
tittelen angitte forbindelse.

Utbytte: 1,7 g, sm. p. 164 - 165°C (Funnet: C 64,3; H 8,2;
N 4,6. $C_{16}H_{24}NO_2Cl$ krever C 64,55; H 8,1; N 4,7%).

Eksempel 73-(m-Acetoksyfenyl)-1-metyl-3-propylheksahydro-1H-azepin

Fremgangsmåten ifølge eksempel 6 ble fulgt, men under anvendelse
av 3-(m-hydroksyfenyl)-1-metyl-3-propylheksahydro-1H-azepin
(1,5 g) som utgangsmateriale, slik at man fikk den i tittelen
angitte forbindelse (1,36 g) etter alkalisering med natriumkarbonat,

132046

k. p. (0,01 mm Hg) 176 - 178°C. (Funnet: C 74,8; H 9,5; N 4,8. $C_{18}H_{27}NO_2$ krever C 74,7; H 9,4; N 4,8%).

Eksempel 8

3-butyl-3-(m-metoksyfenyl)-1-metylheksahydro-1H-azepin

(a) Etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)nonanoat ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 3 (a) under anvendelse av natriumamid (fra 5,36 g natrium) i flytende ammoniakk (400 ml), 2-(m-metoksyfenyl)-heksanitrid (45 g) og etyl-4-jodbutyrat (53,4 g). Produktet ble erholdt som en farveløs olje (48,7 g), k. p. 150 - 166°C ved 0,01 mm Hg.

(b) Produktet fra eksempel 17 (a) ble hydrogenert i nærvær av Raney-nikkel (ca 6 g) og cykloheksan (400 ml) ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 3 (b). Produktet ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi 15,12 g 6-butyl-6-(m-metoksyfenyl)heksahydro-2H-azepin-2-on, sm. p. 108 - 109°C.

(c) Produktet fra eksempel 17 (b) (12,2 g) i tørr tetrahydrofuran (200 ml) ble redusert med aluminiumlitiumhydrid (12 g) i tørr eter (200 ml) ved fremgangsmåten ifølge eksempel 3 (c). Produktet ble destillert, k. p. 130 - 140°C ved 0,25 mm Hg, for å gi 7,14 g 3-butyl-3-(m-metoksyfenyl)heksahydro-1H-azepin som en farveløs, mobil olje.

(d) Den sekundære basen erholdt i eksempel 17 (c) (7,14) ble metylert reduktivt som beskrevet i eksempel 1 (e). Den i tittelen angitte forbindelse, erholdt som en rå olje fra reaksjonsblandingen, ble omdannet til sitt oksalat (5,01 g), sm. p. 147 - 150°C. (Funnet: C 65,5; H 8,6; N 3,75. $C_{18}H_{29}NO.C_2H_2O_4$ krever C 65,6; H 8,6; N 3,8%).

Eksempel 9

3-butyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-metylheksahydro-1H-azepin

Oksalatet fra eksempel 8 (d) (4,1 g) ble oppvarmet under tilbakeførskjøling med 50% hydrogenbromid (40 ml) i 2 timer. Produktet ble isolert ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 og omdannet til den frie base. Omkrystallisering fra lettbensin (k.p. 80 - 100°C) ga den i tittelen angitte forbindelse

132046

(1,7 g), sm. p. 116 - 118°C. (Funnet: C 78,0; H 10,5; N 5,25. $C_{17}H_{27}NO$ krever C 78,1; H 10,4; N 5,4%).

Eksempel 10

3-Etyl-3-(m-metoksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

(a) Etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)heptanoat ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 3 (a), under anvendelse av natriumamid (fra 3,74 g natrium) i flytende ammoniak (150 ml), og 2-(m-metoksyfenyl)butyronitril (26,3 g). Produktet ble destillert, k. p. 148 - 155°C/0,01 mm Hg, og man fikk 27,1 g farveløs væske.

(b) Produktet fra eksempel 10 (a) (20,5 g) i cykloheksan (200 ml) ble hydrogenert i nærvær av Raney-nikkel (ca 6 g) ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3 (b). Etter destillasjon ble produktet omkrystallisert fra etylacetat for å gi 10,0 g 6-etyl-6-(m-metoksyfenyl)-heksahydro-2H-azepin-2-on, sm. p. 87 - 88°C.

(c) Azepinonet fra eksempel 10 (b) (9,1 g) i tørr tetrahydrofuran (50 ml) og eter (50 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av aluminiumlitiumhydrid (7,5 g) i tørr eter (50 ml). Etter oppvarming og tilbakesløpsbehandling i 3 timer ble reaksjonsblandingen bearbeidet ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3 (c) og destillert for å gi 7,66 g av den i tittelen angitte forbindelse som en farveløs olje med k. p. 108 - 110°C/0,01 mm Hg.

Eksempel 11

3-Etyl-3-(m-metoksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

Produktet fra eksempel 10 (c) (2,2 g) ble oppvarmet under tilbakesløpskjøling med 50% hydrogenbromid i 1 1/2 time. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og deretter inndampet påny med 3 porsjoner propan-2-ol. Den erholdte olje ble oppløst i propan-2-ol og fortynnet med eter. Den i tittelen angitte forbindelse (2,5 g) ble erholdt som sitt hydrobromid, sm. p. 183 - 185°C. (Funnet: C 55,9; H 7,43; N 4,35. $C_{14}H_{21}NO \cdot HBr$ krever C 56,0; H 7,4; N 4,7%).

132046

Eksempel 123-Etyl-3-(m-metoksyfenyl)-1-metylheksahydro-1H-azepin

(a) Azepinet fra eksempel 10 (c) (5,13 g) ble metylert reduktivt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 1 (e). Den erholdte rå olje ble omdannet til hydrobromidet (4,9 g), sm. p. 142 - 143°C. Omkrystallisering fra propan-2-ol hevet smeltepunktet for det erholdte 3-etyl-3-(m-metoksyfenyl)-1-metylheksahydro-1H-azepin-hydrobromid til 143 - 144°C. (Funnet: C 58,8; H 8,2; N 4,0. $C_{15}H_{23}NO.HBr$ krever C 58,6; H 6,0; N 4,3%).

(b) Metoksyforbindelsen fra eksempel 12 (a) (2,85 g) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med 80% hydrogenbromid (15 ml) i 2 timer og bearbeidet ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5. Den i tittelen angitte forbindelse ble erholdt som sitt hydrobromid (2,47 g), sm. p. 221 - 222°C. (Funnet: C 57,4; H 7,8; N 4,3. $C_{15}H_{23}NO.HBr$ krever C 57,4; H 7,7; N 4,5%).

Eksempel 133-(m-hydroksyfenyl)-3-propylheksahydro-1H-azepin

Produktet fra eksempel 3 (c) (6,1 g) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med 50% hydrogenbromid (40 ml) i 2,5 timer. Produktet ble bearbeidet som beskrevet i eksempel 12 (b) for å gi hydrobromidet av den i tittelen angitte forbindelse (5,88 g), sm. p. 74 - 76°C som et hygroskopisk, fast stoff. (Funnet: C 57,4; H 7,8; N 4,5. $C_{15}H_{23}NO.HBr$ krever C 57,4; H 7,7; N 4,5%).

Eksempel 141-Allyl-3-(m-hydroksyfenyl)-3-propylheksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet fra eksempel 13 (4,3 g), 3-bromprop-1-en (1,655 g) og kaliumkarbonat (vannfritt, 8,1 g) i butan-2-on (100 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med omrøring i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og det faste materiale ble fjernet ved filtrering. Fjernelse av oppløsningsmidlet ga en olje som ble oppløst i syre og ekstrahert med eter, og disse eterekstrakter ble kassert. Syrelaget ble gjort basisk med konsentrert ammoniakkoppløsning og ekstrahert med eter. Etter tørring ble eteren fjernet for å gi en viskøs olje som ga et krystallinsk toluen-p-sulfonatsalt (2,5 g), sm. p. 126 - 127°C.

132046

(Funnet: C 67,5; H 8,0; N 3,0. $C_{18}N_2NO.C_7H_8O_3S$ krever C 67,4; H 8,0; N 3,0%).

Eksempel 15

3-(m-hydroksyfenyl)-3-metylheksahydro-1H-azepin

Produktet fra eksempel 4 (c) (12,64 g) i 50% vandig hydrogenbromid (120 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1 time. Syren ble fjernet ved fordampning under redusert trykk, og produktet ble tørret ved azeotropdestillasjon med propan-2-ol. Produktet (15,6 g) krystalliserte som sitt hydrobromid, et hvitt, fast stoff, fra propan-2-ol, sm. p. 203 - 204°C. (Funnet: C 54,3; H 6,8; N 4,74. $C_{13}H_{19}NO.HBr$ krever C 54,55; H 7,0; N 4,5%).

Eksempel 16

1-Allyl-3-(m-hydroksyfenyl)-3-metyl-heksahydro-1H-azepin

Produktet fra eksempel 15 (2,86 g) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling og omrøring med en blanding av kaliumkarbonat (vannfritt, 2,8 g), 3-bromprop-1-en (1,21 g) og butan-2-on (100 ml) i 20 timer. Det faste stoff ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet til en viskøs olje. Oljen ble oppløst i eter, og det basiske materiale ble isolert på vanlig måte. Destillasjon ga en viskøs olje (1,62 g), k. p. (0,001 mm Hg) 160 - 165°C. (Funnet: C 78,4; H 9,5; N 5,65. $C_{16}H_{23}NO$ krever C 78,3; H 9,45; N 5,7%).

Eksempel 17

3-(m-Acetoksyfenyl)-3-etylheksahydro-1H-azepin

Azepin-hydrobromidet fra eksempel 11 (1,5 g) ble oppvarmet i et lukket rør med en blanding av hydrogenbromid i iseddik (5 ml) og acetyl bromid (3 ml) i 2 timer ved 100°C. Røret ble avkjølt, og reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet ved romtemperatur og redusert trykk. Propan-2-ol (25 ml) ble tilsatt og også avdampet ved romtemperatur. Residuet ble krystallisert fra propan-2-on/eter for å gi 1,36 g hvitaktige nåler med smeltepunkt 120 - 125°C. Produktet ble omkrystallisert fra propan-2-on/eter for å gi 725 mg av den i tittelen angitte forbindelse, sm. p. 125 - 130°C (blir ikke klar). (Funnet: C 56,1; H 7,1; N 4,0. $C_{16}H_{23}NO_2.HBr$ krever C 56,15; H 7,1; N 4,1%).

Eksempel 183-(m-Hydroksyfenyl)-3-iso-propylheksahydro-1H-azepin

(a) 2-(m-Metoksyfenyl)-3-metylbutyronitril (37,8 g) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av natriumamid (fra 4,6 g natrium) i flytende ammoniakk (200 ml). Etter fullførelse av tilsetningen ble reaksjonsblandingen omrørt ved -30°C i 1/2 time, og deretter ble etyl-4-jodbutyrat (50,8 g) i eter (150 ml) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer og fikk stå natten over. Reaksjonsblandingen ble bearbeidet som beskrevet i eksempel 3 (a). Produktet ble destillert for å gi 28,6 g etyl-5-cyan-5-m-metoksyfenyl-6-metylheptanoat, k. p. $146 - 148^{\circ}\text{C}/0,01 \text{ mm Hg}$.

(b) Den ovenstående ester (24,8 g) ble hydrogenert i sykloheksan (250 ml) i nærvær av nikkel-katalysator (ca 6,0 g) som beskrevet i eksempel 4 (b). Fjernelse av oppløsningsmidlet ga 4,69 g hvite krystaller med sm. p. $146 - 148^{\circ}\text{C}$. Omkrystallisering fra etylacetat ga farveløse nåler av 6(m-metoksyfenyl)-6-metylheksahydro-2H-azepin-2-on, sm. p. $148 - 150^{\circ}\text{C}$. (Funnet: C 73,7; H 9,0; N 5,2. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ krever C 73,35; H 8,9; N 5,4%).

(c) Det ovenstående azepinon (6,8 g) i tetrahydrofuran (150 ml) ble redusert med litiumaluminiumhydrid (5,0 g) som beskrevet i eksempel 3 (c). Produktet ble destillert for å gi 6,1 g farveløs olje, k. p. $110 - 112^{\circ}\text{C}/0,01 \text{ mm Hg}$. Produktet kunne omdannes til et hydrobromid og omkrystalliseres fra propan-2-on/eter, sm. p. $170 - 171^{\circ}\text{C}$. (Funnet: C 58,65; H 8,0; N 4,3. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ krever C 58,6; H 8,0; N 4,3%).

(d) Azepinet fra del (c) (2,5 g) ble oppvarmet under tilbakekjøling med 50% vandig saltsyre (10 ml) i 1 time. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og de siste spor av vann ble fjernet ved azeotrop-destillasjon med propan-2-ol. Den i tittelen angitte forbindelse i form av hydrobromidet ble erholdt som farveløse nåler, 2,08 g, sm. p. $95 - 98^{\circ}\text{C}$, fra propan-2-ol/eter. (Funnet: C 57,4; H 8,1; N 4,0. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ krever C 57,3; H 7,7; N 4,5%).

132046

Eksempel 193-(m-Hydroksyfenyl)-1-metyl-3-iso-propylheksahydro-1H-azepin

(a) 3-(m-Metoksyfenyl)-3-iso-propylheksahydro-1H-azepin (3,0 g) ble omsatt med 40% vandig formaldehyd (3 ml) i nærvær av 10% palladium-trekull (2,0 g) i etanol (80 ml) i et Parr hydrogeneringsapparat som beskrevet i eksempel 1 (e). Etter bearbeidelse ble produktet (3,0 g) anvendt urensset for neste forsøk.

(b) Produktet fra den ovenstående omsetning (3,0 g) ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling med 50% vandig hydrogenbromid i 1 time. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og produktet ble oppløst i vann og omdannet til den frie base. Etter ekstrahering med benzen, tørring og fjernelse av oppløsningsmidlet, ble den i tittelen angitte forbindelse erholdt som et fumarat (3,0 g), sm. p. 180 - 182°C. (Funnet: C 66,0; H 8,3; N 3,8. $C_{16}H_{25}NO \cdot C_4H_4O_4$ krever C 66,1; H 8,0; N 3,85).

Eksempel 203-Butyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

Azepinet fra eksempel 8 (c) (1,61 g) ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling med 50% vandig hydrogenbromid (5 ml) i 1 1/2 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet til en olje under redusert trykk, og produktet ble tørret ved gjentatt inndampning med propan-2-ol. Hydrobromidet av den i tittelen angitte forbindelse ble erholdt som hvitaktig, hygroskopiske nåler (1,64 g), sm. p. 88-94°C. (Funnet: C 58,35; H 8,2; N 4,0. $C_{16}H_{25}NO \cdot HBr$ krever C 58,7; H 8,0; N 4,3%).

Eksempel 211-Allyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av 3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepinhydrobromid (3,0 g), allylbromid (1,2 g) og kaliumkarbonat (3,0 g) i aceton (40 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 16 timer. Overskuddet av aceton ble fjernet under redusert trykk, eddiksyreanhydrid (1 ml) ble tilsatt, oppvarmet i 1 time ved 100°C og deretter gjort basisk med natriumkarbonatoppløsning. Den utfelte olje ble ekstrahert inn i eter som deretter ble ekstrahert med fortynnet saltsyre. Syreekstrakten ble deretter gjort basisk og

132046

igjen ekstrahert med eter. Den organiske ekstrakt ble tørret (MgSO_4) og inndampet i vakuum for å gi 2,6 g av det urensede allylderivat.

Residuet ble oppløst i minimal mengde isopropanol, og deretter ble 50% hydrogenbromid tilsatt inntil oppløsningen var svakt sur. Den utfelte brune olje ble krystallisert fra en blanding av aceton og eter og deretter omkrystallisert fra en blanding av etanol og eter for å gi 1,55 g av den i tittelen angitte forbindelse som hydrobromidet, sm. p. 141- 142°C. (Funnet: $\text{C}_{60},1$; H 7,7; N 3,9. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ krever C 60,15; H 7,7; N 4,1%).

Eksempel 22

3-Etyl-3-(m-metoksyfenyl)-heksahydro-1H-azepin

En oppløsning av 6-etyl-6-(m-metoksyfenyl)heksahydro-2H-azepin-2-on (12,3 g) i natrium-tørret benzen (30 ml) ble satt dråpevis til en benzenoppløsning (56 ml) av natrium-dihydro-bis(2-metoksyetoksy)-aluminat (40,34 g). Blandingen ble deretter oppvarmet under tilbakefølskjøling i 5 timer, og komplekset ble spaltet ved tilsetning av 2N natriumhydroksyduppløsning. Det organiske lag ble fraskilt og deretter ekstrahert med fortynnet saltsyre. Den sure ekstrakt ble gjort basisk ved tilsetning av ammoniakkoppløsning (egenvekt 0,88) og ekstrahert med eter, som etter tørring (MgSO_4) ble avdampet under redusert trykk for å gi 7,0 g av den i tittelen angitte forbindelse. Denne forbindelse ble også fremstilt ved litiumaluminiumhydrid-reduksjon av det samme 2H-azepin-2-on, som er beskrevet detaljert i eksempel 10.

Eksempel 23

6-Etyl-6-(m-metoksyfenyl)heksahydro-2H-azepin-2-on

(a) En blanding av etyl-5-cyan-5-(m-metoksyfenyl)heptanoat (16,0 g), konsentrert svovelsyre (11,9 ml) og palladium-på-trekull-katalysator (2,0 g) i metanol (125 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og 3 1/2 kg/cm^2 trykk i et Parr hydrogeneringsapparat. Katalysatoren ble frafiltrert, vasket med metanol, og filtrat og vaskevæske ble samlet og inndampet i vakuum. Residuet ble gjort basisk med ammoniakkoppløsning (egenvekt 0,88), ekstrahert med eter, tørret (MgSO_4) og inndampet for å gi 15,2 g 5-aminometyl-5-(m-metoksyfenyl)-heptanoat.

132046

(b) Den ovenstående aminoester ble oppvarmet under tilbakekjøling i toluen (200 ml) i 24 timer, og det frigjorte etanol/toluen azeotrop ble fjernet ved destillasjon på en egnet kolonne. Overskudd av toluen ble fordampet i vakuum, og residuet ble krystallisert fra en blanding av etylacetat og petroleter (k. p. 60 - 80°C) for å gi 8,05 g av den i tittelen angitte forbindelse, sm. p. 87 - 89°C.

Denne forbindelse er også fremstilt ved ett-trinns reduksjon og ringslutning ved høy temperatur uten isolering av amino-etylerster-mellomproduktet fra del (a) i dette eksempel. Detaljer vedrørende ett-trinns-prosessen er gitt i eksempel 10 (b).

Eksempel 24

3-(m-Metoksyfenyl)-3-etyl-heksahydroazepin (ved katalytisk reduksjon)

(a) 2(m-Metoksyfenyl)butyronitril (70 g) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av natriumamid (18 g) i tørr toluen (160 ml) ved 70°C. Etter fullføring av tilsetningen ble blandingen omrørt ved 80°C i 1 time. Vannfritt tetrahydrofuran (20 ml) ble tilsatt for å gjøre oppløsningen homogen, oppløsningen ble avkjølt, og satt langsomt i løpet av en periode på 2 timer til en omrørt oppløsning av 1-brom-4-klorbutan (72 g) i toluen (200 ml) ved 10 - 15°C. Reaksjonsblanding ble oppvarmet til romtemperatur og fikk stå natten over. Vann (100 ml) ble tilsatt, det organiske lag ble fraskilt og vasket med fortynnet syre, tørret over magnesiumsulfat og destillert for å gi 69,5 g farveløs olje med k. p. (0,004 mmHg) 150 - 151°C.

(b) Klornitrilet fra del (a) ovenfor (13,2 g) ble hydrogenert ved et begynnelsestrykk på 3 1/2 kg/cm² i nærvær av metanol (100 ml) inneholdende konsentrert svovelsyre (75 ml) og palladium-på-trekull (10 %, 3 g). Opptagelsen av hydrogen opphørte da 1 mol hydrogen var absorbert. Katalysatoren ble frafiltrert og erstattet med en frisk porsjon (3 g) og mer konsentrert svovelsyre (5 ml). Ett ytterligere mol hydrogen ble absorbert. Etter at katalysatoren var fjernet og metanolen avdampet under redusert trykk, ble produktet oppløst i vann, gjort basisk med

132046

konsentrert ammoniakoppløsning og ekstrahert med eter og tørret. Inndampning ga 14 g olje. Produktet ble oppløst i 2N saltsyre og satt dråpevis til 1N natriumhydroksydoppløsning (4 liter) ved 50°C. Temperaturen ble hevet i løpet av 2 timer til 100°C, og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, konsentrert til 1 liter og ekstrahert med eter. Det basiske materiale ble isolert med en syre-baseekstraksjon av eteroppløsningen og destillert for å gi 3,7 g farveløs olje, k. p. (0,05 mm Hg) 112-120°C. Hydrobromidet ble erholdt på vanlig måte og var identisk med det man fikk i eksempel 10 (c).

Eksempel 253-(m-Benzyloksyfenyl)-3-etyl-heksahydro-1H-azepin

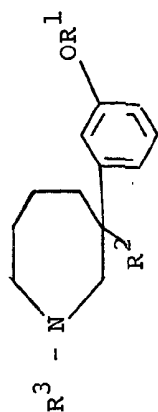
Fenolen (1 ekvivalent) fra eksempel 20 i tørr dimetylformamid ble satt til en suspensjon av natriumhydrid (1 ekvivalent av en 50% dispersjon i olje) i det samme oppløsningsmiddel. Da utviklingen av hydrogen hadde opphørt, ble benzylklorid (1 ekvivalent) satt til den omrørte oppløsning, mens temperaturen ble holdt mellom 5 og 10°C ved avkjøling. Etter fullførelse av tilsetningen ble produktet erholdt ved å helle blandingen i vann, ekstraksjon med benzen og enten destillasjon av produktet eller omdannelse til det ønskede salt

Som angitt ovenfor har de nye forbindelser smertestillende aktivitet, som vises ved standardprøver på laboratoriedyr. Mange av forbindelsene viser smertestillende virkning som kan sammenlignes med virkningen for kodeinfosfat, og synes å ikke medføre noen fare for tilvenning og er uten visse uønskede bivirkninger som smertestillende midler ofte er beheftet med, så som tendens til å forårsake kramper og/eller forstoppelse.

I den følgende tabell er oppsummert noen av de farmakologiske forsøk som vi har foretatt. Forbindelser ble siktet med hensyn til smertestillende aktivitet ved en modifikasjon av rottehaeslag-metoden ifølge D'Amour og Smith, J. Pharm. 72 : 74, 1941. Prøvematerialet ble administrert subkutant i en dose på 25 mg pr kg, og smertestillende virkning hos dyrene ble bestemt som prosentdel av den totale mulige smertestillende virkning som kunne forekomme i forsøksperioden.

132046

TABELL I



28

Eksempel nr.	Optisk form av forbindelsen	R ³	R ¹	R ²	% Analgesi-reaksjon på 25 mg/kg sub.cut i rotter					Opiat Antagonist-aktivitet i rotter	
					<20	20-29	30-39	40-49	50-59		>60
2	(dl)	CH ₃	H	C ₃ H ₇						+	Ja
5	(dl)	CH ₃	H	CH ₃							Ja
6	(dl)	CH ₃	Ac	CH ₃			+				
7	(dl)	CH ₃	Ac	C ₃ H ₇			+				
11	(dl)	H	H	C ₂ H ₅						+	Ja
12	(dl)	CH ₃	H	C ₂ H ₅						+	
13	(dl)	H	H	C ₃ H ₇						+	
14	(dl)	-CH ₂ .CH=CH ₂	H	C ₃ H ₇						+	
16	(dl)	-CH ₂ .CH=CH ₂	H	CH ₃				+			Ja
17	(dl)	H	Ac	C ₂ H ₅						+	Ja
21	(dl)	-CH ₂ .CH=CH ₂	H	C ₂ H ₅						+	Ja
26	(l)	H	H	C ₂ H ₅						+	Ja
28	(l)	Me	H	C ₂ H ₅						+	Ja
29	(d)	Me	H	C ₂ H ₅						+	Ja
30	(l)	CH ₂ .CH=CH ₂	H	C ₂ H ₅						+	Ja
31	(dl)	-CH ₂ .CH=CH ₂	H	C ₂ H ₅						+	Ja
32	(l)	-CH ₂ C≡CH	H	C ₂ H ₅						+	Ja
33	(d)	-CH ₂ C≡CH	H	C ₂ H ₅						+	Ja
35	(d)	-CH ₂ CH=CMe ₂	H	C ₂ H ₅						+	Ja
36	(l)	-CH ₂ 	H	C ₂ H ₅						+	Ja
37	(d)	-CH ₂ 	H	C ₂ H ₅						+	Ja
38	(l)	Pr	H	C ₂ H ₅						+	Ja
39	(d)	Pr	H	C ₂ H ₅						+	Ja
40	(l)	=CH ₂ 	Ac	C ₂ H ₅						+	Ja
41	(dl)	-CH ₂ 	H	C ₂ H ₅						+	Ja
42	(dl)	-CH ₂ .C-CH	H	C ₂ H ₅						+	Ja
43	(dl)	Pr	H	C ₂ H ₅						+	Ja
45	(dl)	-CH ₂ .CH=CMe ₂	H	C ₂ H ₅						+	Ja

132046

Tabell II sammenligner medianverdien for smertestillende dose (AD_{50}), medianverdien for krampefremkallende dose (CD_{50}) og medianverdien for dødelig dose (LD_{50}) for visse forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen, sammenlignet med de tilsvarende verdier for kodeinfosfat og d-propoksyfen-hydroklorid. Ved disse prøver ble prøvematerialene administrert intreperitonealt på mus.

Tabell II

<u>Prøvemateriale</u>	AD_{50}	CD_{50}	LD_{50}	CD_{50}	LD_{50}
				AD_{50}	AD_{50}
Kodeinfosfat	25,5	112	127	4,39	4,98
d-Propoksyfen-hydroklorid	45,5	120	190	2,64	4,18
Produkt fra eksempel 2	25,5	28	95	1,10	3,73
Produkt fra eksempel 7	22,8	53	150	2,32	6,58
Produkt fra eksempel 11	15,92	+	61,25	+	3,85
Produkt fra eksempel 13	37	+	140	+	3,78
Produkt fra eksempel 14	40,1	50,4	127,3	1,26	3,18
Produkt fra eksempel 17	14,0	+	70	+	5,0
Produkt fra eksempel 21	12,0	70,0	70,0	5,6	5,8
		+ Ingen tegn på krampefremkallende egenskaper.			

En noe lignende sammenligning av de smertestillende og toksiske egenskaper for disse forbindelser på basis av oral administrering på mus, er vist i tabell III.

132046

Tabell III

<u>Prøvemateriale</u>	AD ₅₀	CD ₅₀	LD ₅₀	<u>CD₅₀</u>	<u>LD₅₀</u>
				AD ₅₀	AD ₅₀
Kodeinfosfat	54	410	410	7,59	7,59
d-Propoksyfen-hydroklorid	125	---	285	2,28	2,28
Produkt fra eksempel 2	86	220	560	2,50	6,36
Produkt fra eksempel 7	65	240	530	3,69	8,15
Produkt fra eksempel 11	31,11	+	142,9	+	4,59
Produkt fra eksempel 13	68	+	600	+	8,82
Produkt fra eksempel 14	160,3	254,6	360	1,59	2,24

+ Ingen tegn på krampefremkallende

egenskaper.

Det vil fremgå av de foregående tabeller at forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen oppviser meget sterke smertestillende virkninger og at for flere av forbindelsene oppnås smertestillende virkning i en dose som er meget lavere enn de dødelige eller krampefremkallende doser.

Det er også funnet at forbindelsene ifølge eksempel 5,6,16 og 21 også oppviser morfin-antagonistisk aktivitet, og det er sterke tegn på at slike forbindelser ikke vil medføre fare for tilvenning.

Det har lenge vært kjent at mange smertestillende midler, f. eks. kodein, har en forstoppende virkning og dette er vanligvis temmelig uønsket. Vi har utført forsøk med flere av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen ved to metoder for å vurdere denne virkning. Reduksjon av antall feces fra de enkelte rotter etter administrering av forbindelsene ble tatt som et mål for tilstoppende virkning. En alternativ metode som er anvendt, har vært å bestemme den hastighet som en inert, farvet substans (trekull) beveger seg med gjennom tynntarmen etter administrering av prøveforbindelsen. Ved alle slike forsøk som er utført, synes de nye forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen å være mindre tilstoppende enn kodein.

132046

EKSEMPEL 26(-)-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

(a) En oppløsning av ($\pm$)-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin (172 g) i etanol (1 liter) ble behandlet med en oppløsning av D(+)-vinsyre (118 g) i etanol. Overskudd av alkohol ble avdampet, residuet ble behandlet med isopropanol, avkjølt, bunnfallet ble frafiltrert og renset til konstant optisk dreining ved gjentatt omkrystallisasjon fra etanol. D(+)-tartrasaltet (48,2 g) av den i tittelen angitte forbindelse hadde sm.p. 171-172°C, $[\alpha]_D^{24}$ -28,9° (C=2 % i dimetylformamid).

(b) Det ovennevnte salt (10,8 g) ble oppløst i vann, gjort basisk med ammoniumhydroksyoppløsning (egenvekt 0,880) og ekstrahert med eter. Den organiske ekstrakt ble vasket med natriumhydrogenkarbonatoppløsning og vann, tørret, inndampet og det oljeaktige residuum ble destillert i vakuum for å gi 6,5 g av den i tittelen angitte forbindelse $[\alpha]_D^{24}$ -62,2° (C=2 % i kloroform).

Analyse: Funnet	C 76,5	H 9,9	N 6,3
C ₁₄ H ₂₁ NO krever:	C 77,2	H 9,9	N 6,0

Materialet D(+)-vinsyre er det naturlige materiale som generelt selges under denne betegnelse. Det har i virkeligheten laevo konfigurasjonen (se Merck Index, 8. utgave, 1968, side 1014).

132046

EKSEMPEL 27

(+)-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

(a) Isopropanol-moderluten erholdt efter fjernelse av D(+)-tartratet av (-)-heksahydro-azepinet ifølge eksempel 26 ble inndampet til tørrhet, det oljeaktige residuum ble oppløst i vann og derefter gjort basisk ved tilsetning av 2N natriumkarbonat-oppløsning. Blandingen ble derefter ekstrahert med benzen, ekstrakten ble vasket med vann, tørret (MgSO_4) og inndampet for å gi et oljeaktig residuum. Oppløsning av denne olje i etanol, behandling med L(-)-vinsyre, avdampning av etanolen og behandling av residuet med isopropanol ga L(-)-tartratsaltet (43,5 g) av tittelforbindelsen, sm.p. $171-172^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{24} +29,1^\circ$ (C=2% i dimetylför-mamid).

(b) Det ovennevnte salt (15,8 g) ble oppløst i vann, gjort basisk med ammoniumhydroksydoopløsning (egenvekt 0,880) og ekstrahert med eter. Den organiske ekstrakt ble vasket med natriumhydrogenkarbonatopløsning og vann, tørret, inndampet og det oljeaktige residuum ble destillert i vakuum for å gi 8,1 g av tittelforbindelsen $[\alpha]_D^{24} +65,6^\circ$ (C=2% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 77,4 H 9,5 N 5,9
 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ krever: C 77,2 H 9,9 N 6,0

EKSEMPEL 28

(-)-1-metyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet fra eksempel 26 (3,2 g), 10% palladium-påtrekull (1,2 g), 36%-ig vandig formaldehyd (3 ml) og etanol (100 ml) ble ristet i en hydrogenatmosfære ved et begynnelses-trykk på 3,4 ato. Den teoretiske hydrogenmengde ble absorbert i løpet av 10 minutter, hvorefter blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet. Den gjenværende olje ble oppløst i isopropanol og behandlet med eterisk hydrogenklorid for å gi 1,82 g av hydrokloridet av tittelforbindelsen, sm.p. $214-216^\circ\text{C}$ og $[\alpha]_D^{24} -9^\circ$ (C=2% i vann) efter omkrystallisasjon fra etanol.

Analyse: Funnet: C 66,9 H 9,1 N 5,2
 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ krever: C 66,8 H 9,3 N 5,2

132046

EKSEMPEL 29

(+) -1-metyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 27 (2,0 g), 10% palladium på trekull (1,0 g), 40%-ig vandig formaldehyd (2,0 ml) og etanol (100 ml) ble ristet i en hydrogenatmosfære ved et begynnelses-trykk på 3,4 ato. Den teoretiske hydrogenmengde ble absorbert i løpet av 10 minutter, hvorefter blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet. Ved ny inndampning med 50 ml benzen krystalliserte residuet. Omkrystallisasjon fra benzen ga 0,95 g av tittelforbindelsen, sm.p. 130-131°C, $[\alpha]_D^{24} + 24^\circ$ (C=1,9% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 77,6 H 10,1 N 5,9

$C_{15}H_{23}NO$ krever: C 77,2 H 9,9 N 6,0

Behandling av en oppløsning av den ovennevnte base i isopropanol med eterisk hydrogenklorid ga hydrokloridet av tittelforbindelsen, som etter omkrystallisasjon fra en blanding av etanol og eter hadde sm.p. 213-215°C og $[\alpha]_D^{24} + 9^\circ$ (C=2% i vann).

Analyse: Funnet: C 66,5 H 9,25 N 5,0

$C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$ krever: C 66,8 H 9,3 N 5,2

EKSEMPEL 30

(-) -1-allyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 26 (3,0 g) kaliumkarbonat (2,0 g) og allylbromid (2,1 g) i metyletylketon (75 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 24 timer. Blandingene ble derefter avkjølt, filtrert og inndampet under redusert trykk for å gi et oljeaktig residuum som ble destillert i vakuum (k.p. 140-160°C/4,0 x 10⁻⁵ mm Hg), og destillatet krystalliserte fra en blanding av benzen og petroleter (k.p. 40-60°C) for å gi tittelforbindelsen, 1,2 g, sm.p. 69-70°C og $[\alpha]_D^{24} - 33,2$ (C=2% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 78,6 H 9,7 N 5,5

$C_{17}H_{25}NO$ krever: C 78,7 H 9,7 N 5,4

132046

EKSEMPEL 31

(+) -1-allyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 27 (3,0 g), kaliumkarbonat (2,0 g) og allylbromid (2,1 g) i metyletylketon (75,0 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakeskjøling i 12 timer. Blandingen ble derefter avkjølt, filtrert og inndampet under redusert trykk for å gi et oljeaktig residuum som ble destillert i vakuum (k.p. 140-150°C/5,0 x 10⁻⁴ mm), og destillatet krystalliserte fra en blanding av benzen og petroleter (k.p. 40-60°C) for å gi tittelforbindelsen, 2,0 g, sm.p. 70,0-70,5°C og $[\alpha]_D^{24} +33,3$ (C=2,4% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 78,8 H 9,8 N 5,3
 C₁₇H₂₅NO krever: C 78,7 H 9,7 N 5,4

EKSEMPEL 32

(-) -3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(prop-2-ynyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 26 (3,0 g), kaliumkarbonat (2,0 g) og 3-bromprop-1-yn (2,1 g) i tørr dimetylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble derefter avkjølt, filtrert, filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, og den gjenværende olje ble destillert i vakuum (k.p. 160-180°C/4,0 x 10⁻⁵ mm Hg) for å gi tittelforbindelsen, 0,8 g, $[\alpha]_D^{24} -33,3^\circ$ (C=2,4% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 80,0 H 9,0 N 5,2
 C₁₇H₂₃NO krever: C 79,3 H 9,0 N 5,4

EKSEMPEL 33

(+) -3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(prop-2-ynyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 26 (3,5 g), kaliumkarbonat (2,5 g) og 3-bromprop-1-yn (2,5 g) i tørr dimetylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble derefter avkjølt, filtrert, filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, og den gjenværende olje ble destillert i vakuum (k.p. 160-180°C/5,0 x 10⁻⁵ mm Hg) for å gi 2,5 g av tittelforbindelsen, $[\alpha]_D^{24} +33,3^\circ$ (C=2,4% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 79,5 H 9,0 N 5,4
 C₁₇H₂₃NO krever: C 79,3 H 9,0 N 5,4

132046

EKSEMPEL 34

(-)-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(3-metylbut-2-enyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 26 (3,0 g), kaliumkarbonat (2,0 g) og 1-klor-3-metylbut-2-en (2,2 g) i metyletylketon (100 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 80°C i 14 timer. Den avkjølte blanding ble derefter filtrert, filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, og den gjenværende olje ble destillert i vakuum (k.p. 180°C/5 x 10⁻⁵ mm) for å gi 2,2 g av tittelforbindelsen, $[\alpha]_D^{24}$ -51,7° (C=2,4% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 78,8 H 10,2 N 4,9

C₁₉H₂₉NO krever: C 79,4 H 10,2 N 4,8

EKSEMPEL 35

(+)-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(3-metylbut-2-enyl)heksahydro-1H-azepin

En blanding av produktet ifølge eksempel 27 (2,19 g) kaliumkarbonat (2,0 g) og 1-klor-3-metylbut-2-en (1,05 g) i metyletylketon (50 ml) ble omrørt og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 20 timer. Den avkjølte blanding ble derefter filtrert, filtratet ble inndampet til tørrhet, residuet oppløst i 2N saltsyre og vasket med benzen. Den sure, vandige oppløsning ble gjort basisk ved tilsetning av 2N natriumhydroksydoppløsning, ekstrahert med eter og tørret, og ekstrakten ble inndampet for å gi en gjenværende olje som ble destillert i vakuum (k.p. 240-245°C/5,42 x 10⁻⁵ mm Hg) for å gi 1,76 g av tittelforbindelsen, $[\alpha]_D^{24}$ + 54° (C=2% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 79,7 H 10,4 N 5,1

C₁₉H₂₉NO krever: C 79,4 H 10,2 N 4,8

EKSEMPEL 36

(-)-1-cyklopropylmetyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

(a) En oppløsning av produktet ifølge eksempel 26 (2,19 g) og trietylamin (1,05 g) i kloroform ble behandlet dråpevis med cyklopropan-karboksylsyreklorid (1,06 g) mens temperaturen ble holdt under 20°C. Reaksjonsblandingen ble derefter omrørt ved romtemperatur natten over, hellet i vann, det organiske lag ble

132046

fraskilt og vasket med fortynnet saltsyre og vann. Inndampning av den tørrede kloroformoppløsning ga 3,15 g oljeaktig (-)-1-cyklopropylkarbonyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin.

(b) En oppløsning av den ovennevnte olje (3,15 g) i tørr eter ble satt til en omrørt suspensjon av aluminiumlitiumhydrid (1,6 g) i eter (50 ml) og derefter behandlet under tilbakeskjøling i 4 timer. Blandingen ble derefter avkjølt, og komplekset ble spaltet ved tilsetning av vann (2ml) og 2N natriumhydroksyd (4 ml), og det utfelte uorganiske materiale ble frafiltrert. Inndampning av filtratet og omkrystallisering av residuet fra benzen ga 1,75 g av tittelforbindelsen, sm.p. 115-116°C og $[\alpha]_D^{24} -34,7^\circ$ (C=2% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 79,5 H 10,2 N 5,2
 $C_{18}H_{27}NO$ krever: C 79,1 H 10,0 N 5,1

EKSEMPEL 37

(+)-1-cyklopropylmetyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

(a) En oppløsning av produktet ifølge eksempel 27 (3,5 g) og trietylamin (1,63 g) i kloroform (40 ml) ble behandlet dråpevis med cyklopropan-karboksylsyreklorid (1,68 g) mens temperaturen ble holdt under 10°C. Reaksjonsblandingen ble derefter omrørt ved romtemperatur i 2 timer, hellet i vann, og det organiske lag ble fraskilt og vasket med fortynnet saltsyre og vann. Inndampning av den tørrede kloroformoppløsning ga 4,3 g oljeaktig (+)-1-cyklopropylkarbonyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin.

(b) En oppløsning av den ovennevnte olje (4,3 g) i tørr eter (80 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av aluminiumlitiumhydrid (2,0 g) i eter (50 ml) og derefter oppvarmet under tilbakeskjøling i 2 timer. Blandingen ble derefter avkjølt, og komplekset ble spaltet ved tilsetning av vann (2,0 ml) og 2N natriumhydroksyd (4,0 ml), og det utfelte, uorganiske materiale ble frafiltrert. Inndampning av filtratet og omkrystallisering av residuet fra benzen ga 1,3 g av tittelforbindelsen, sm.p. 117-118°C og $[\alpha]_D^{24} +33^\circ$ (C=1% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 79,4 H 10,1 N 5,1
 $C_{18}H_{27}NO$ krever: C 79,1 H 10,0 N 5,1

132046

EKSEMPEL 38

(-) -3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(n-propyl)heksahydro-1H-azepin

Omsetning av 3,0 g av produktet ifølge eksempel 26 med propylbromid i aceton inneholdende kaliumkarbonat ved fremgangsmåten ifølge eksempel 39 ga tittelforbindelsen (k.p. 200-210°C/1,0x10⁻⁴ mm Hg), $[\alpha]_D^{24} -38^\circ$ (C=2% i kloroform). Produktet ble krystallisert fra benzen-petroleter (k.p. 60-80°C) for å gi farveløse romber, 0,9 g, sm.p. 82-83°C, $[\alpha]_D^{24} -38^\circ$ (C=2% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 78,45 H 10,4 N 5,5

C₁₇H₂₇NO krever: C 78,1 H 10,4 N 5,4

EKSEMPEL 39

(+) -3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(n-propyl)heksahydro-1H-azepin

Omsetning av 3,0 g av produktet ifølge eksempel 27 med propylbromid i aceton inneholdende kaliumkarbonat ved fremgangsmåten ifølge eksempel 39 ga tittel-forbindelsen (k.p. 190-200°C/1,0 x 10⁻⁴ mm Hg), $[\alpha]_D^{24} +40^\circ$ (C=2% i kloroform).

Produktet ble omkrystallisert fra benzen-petroleter (k.p. 60-80°C) for å gi 0,9 g, sm.p. 82-83°C, $[\alpha]_D^{24} +38^\circ$ (C=2% i kloroform).

Analyse: Funnet: C 78,5 H 10,6 N 5,5

C₁₇H₂₇NO krever: C 78,1 H 10,4 N 5,4

EKSEMPEL 40

(-) -1-cyklopropylmetyl-3-etyl-3-(m-acetoksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

Acetylklorid (0,01 mol) ble satt dråpevis ved 10-15°C til en omrørt oppløsning av (-) -1-cyklopropylmetyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin i metylendiklorid (50 ml) og trietylamin (2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og fikk stå natten over. Etter at blandingen var helleet i vann, ble det organiske lag fraskilt, vasket med vann og derefter tørret over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og oljen ble omdannet til hydrokloridet ved oppløsning i aceton og behandling med en oppløsning av hydrogenklorid i tørr eter. Hydrokloridet ble erholdt som farveløse romber, 1,25 g, sm.p. 164-166°C, $[\alpha]_D^{24} -28^\circ$ (C=2% i vann).

132046

Analyse: Funnet: C 68,5 H 8,7 N 4,1
 $C_{20}H_{29}NO_2HCl$ krever: C 68,2 H 8,6 N 4,0

EKSEMPEL 41

1-cyklopropylmetyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

Cyklopropan-karboksylysyrerklorid (2,42 g) ble satt dråpevis til en omrørt oppløsning av 3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin (5 g) i kloroform (70 ml) og trietylamin (5 ml) mens temperaturen ble holdt under 20°C. Etter fullføring av tilsetningen ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann, og det organiske lag ble fraskilt og vasket med fortynnet saltsyre. Etter tørring over vannfritt magnesiumsulfat ble oppløsningsmidlet fjernet for å etterlate et residuum som krystalliserte ved utgnidning med eter, 5,5 g, sm.p. 129-131°C.

Analyse: Funnet: C 75,1 H 8,8 N 4,8
 $C_{18}H_{25}NO_2$ krever: C 75,25 H 8,8 N 4,)

Det ovenfor fremstilte amid (4,0 g) i vannfri tetrahydrofuran ble satt til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (1,1 g) i vannfri eter (70 ml). Etter fullføring av tilsetningen ble blandingen oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer, avkjølt, og derefter ble suksessivt vann (1 ml) 2N natriumhydroksyd (2 ml) og vann (2 ml) tilsatt. Det uorganiske materiale ble frafiltrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet for å etterlate en farveløs olje. Oljen ble oppløst i isopropanol, og en ekvimolar mengde av racemisk vinsyre ble tilsatt, og tartratet ble erholdt som farveløse romber, 1,0 g, sm.p. 150-152°C.

Analyse: Funnet: C 62,1 H 7,9 N 3,1
 $C_{18}H_{25}NO$ $C_4H_6O_6$ krever: C 62,4 H 7,5 N 3,3

EKSEMPEL 42

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(prop-2-ynyl)heksahydro-1H-azepin

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin (5,0 g) og vannfritt kaliumkarbonat (3,45 g) i tørr dimetylformamid (80 ml) ble omrørt sammen ved romtemperatur i 24 timer. Det faste materiale ble frafiltrert, og dimetylformamid ble fjernet under redusert trykk. Det gjenværende materiale ble oppløst i 2N saltsyre og

ekstrahert med eter. Det vandige lag ble gjort basisk og ekstrahert påny med eter. Etter tørring over vannfritt magnesiumsulfat ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk, og residuet ble destillert for å gi et farveløst glass, 3,9 g, k.p. (badtemperatur) 240-260°C ved 0,01 mm Hg.

Analyse: Funnet: C 80,0 H 9,1 N 5,3
 $C_{17}H_{23}NO$ krever: C 79,3 H 9,0 N 5,4

EKSEMPEL 43

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(n-propyl)heksahydro-1H-azepin

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin (2,15 g), n-propylbromid (1,35 g), vannfritt kaliumkarbonat (2,0 g) i en blanding av tørr dimetylformamid (60 ml) og tørr tetrahydrofuran (40 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 14 timer. Etter fjernelse av det faste stoff ble reaksjonsblandingen bearbeidet som beskrevet i det foregående eksempel, og residuet ble destillert for å gi et farveløst glass, 1,1 g, k.p. 200-220°C ved 0,01 mm Hg.

Analyse: Funnet: C 78,4 H 10,7 N 5,1
 $C_{17}H_{27}NO$ krever: C 78,1 H 10,4 N 5,4

EKSEMPEL 44

1-allyl-3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin-hydrobromid (6,0 g), allylbromid (2,4 g), vannfritt kaliumkarbonat (6,0 g) og aceton (80 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 14 timer. Kaliumkarbonatet ble frafiltrert, og acetonet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i syre og ekstrahert med eter. Det vandige lag ble gjort basisk med ammoniakk, og oljen ble ekstrahert inn i eter. Etter tørring ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk for å etterlate en olje som ble behandlet med en ekvivalent mengde konsentrert bromhydrogensyre. Etter fjernelse av vannet under redusert trykk ble residuet krystallisert fra isopropanol-eter for å gi 5,5 g med sm.p. 158-169°C.

Analyse: Funnet: C 59,9 H 7,8 N 4,0
 $C_{17}H_{25}NO$ HBr krever: C 60,15 H 7,7 N 4,1

132046

EKSEMPEL 45

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)-1-(3-metylbut-2-enyl)heksahydro-1H-azepin

3-etyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin-hydrobromid, 1-klor-3-metyl-2-buten (1,82 g), vannfritt kaliumkarbonat (2,5 g), natriumjodid (0,1 g) og metyletylketon (160 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med omrøring i 14 timer. Det faste stoff ble frafiltrert, og det organiske lag ble inndampet til en olje under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 2N HCl og ekstrahert med eter. Det vandige lag ble gjort basisk, og det basiske materiale ble isolert ved ekstraksjon med eter. Etter tørring over magnesiumsulfat ble oppløsningsmidlet fjernet, og produktet ble destillert for å gi en farveløs olje, 2,3 g, k.p. 180-190°C ved 0,01 mm Hg.

Analyse: Funnet: C 79,1 H 10,1 N 5,2

C₁₉H₂₉NO krever: C 79,4 H 10,2 N 4,9

EKSEMPEL 46

3-etyl-3-(m-metoksyfenyl)-1-metylheksahydroazepin(a) 6-etyl-6-(m-metoksyfenyl)-1-metylheksahydro[2H]azepin-2-on

6-etyl-6-(m-metoksyfenyl)heksahydro[2H]azepin-2-on (19,6 g) i tørr benzen (200 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av natriumhydrid (60 % dispersjon i olje 4,0 g) under tilbakeløpsbehandling i benzen (200 ml) under en strøm av nitrogen. Da tilsetningen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakeløpskjøling ved omrøring i ytterligere 4 timer, avkjølt til 40°C, og metyljodid (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt og oppvarmet ved 40°C natten over. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen vasket med vann, tørret over magnesiumsulfat og inndampet til en oransje olje og omkrystallisert fra petroleter (kokepunkt 80-100°C). Produktet (19,1 g) var tilstrekkelig rent for videre omsetning, men etter omkrystallisering for analyse hadde det smeltepunkt 69-71°C.

(Funnet: C, 73,2; H, 8,9; N, 5,4. C₁₆H₂₃NO₂ krever C, 73,55; H, 8,9; N, 5,4 %).

132046

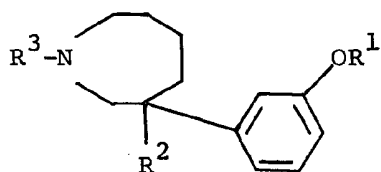
(b) 3-etyl-3-(m-metoksyfenyl)-1-metylheksahydroazepin

Vannfritt aluminiumklorid (160 mg, 1,2 mol) ble satt gradvis til en kald, omrørt oppløsning av 6-etyl-6-(m-metoksyfenyl)-1-metyl-heksahydro[2H]azepin-2-on-(522 mg) og natriumborhydrid (141 mg) i tørr diglym (15 ml) under nitrogen. Det gule aluminiumklorid ble raskt erstattet med et fint, hvitt bunnfall, og noe hydrogen ble utviklet. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80 – 90°C i et oljebad med omrøring i 16 – 18 timer. Etter avkjøling ble blandingen hellet i is og konsentrert HCl (3 mol), og omrørt ved romtemperatur i en time. Nøytralisering ved tilsetning av Rochelle salt, fulgt av ammoniakk (egenvekt 0,88) ga en olje som ble ekstrahert inn i eter. Etter tørring over vannfritt magnesiumsulfat ble eteren fjernet ved redusert trykk, og et vakuum på ca 1 mm var nødvendig for å fjerne tilstedeværende diglym. Tittelforbindelsen ble erholdt som en farveløs forbindelse (495 mg) som inneholdt noen borforbindelser. Disse ble fjernet ved den påfølgende reaksjon for å hydrolysere fenoleteren med 48% vandig HBr for å danne et produkt identisk med produktet ifølge eksempel 12 (b).

132046

P a t e n t k r a v

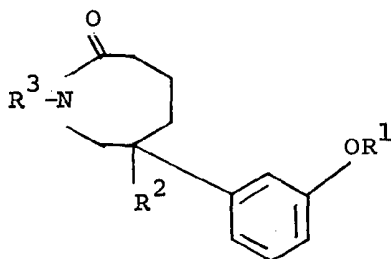
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive heksahydro-1H-azepinforbindelser med den generelle formel:



I

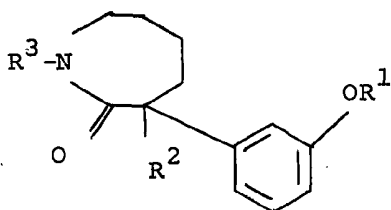
eller syreaddisjonssalter eller kvartære ammoniumsalter derav, hvor R^1 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en benzylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe; R^2 er en lavere alkylgruppe; og R^3 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en lavere alkynylgruppe eller en cyklopropylmetylgruppe; k a r a k t e r i s e r t ved at

- (a) et 6,6-disubstituert heksahydro-2H-azepin-2-on med formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med et hydrid-overføringsmiddel, fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid; eller

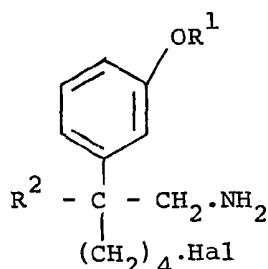
- (b) et 3,3-disubstituert heksahydro-2H-azepin-2-on med formelen:



132046

hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med et hydrid-overføringsmiddel, fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid; eller

(c) et halogenamin med formelen:



hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger og Hal er et halogenatom, ringsluttet ved oppvarming i et oppløsningsmiddel i nærvær av en base;
 når R^3 er en metylgruppe N-demetyleres derefter eventuelt den dannede forbindelse for å gi en tilsvarende forbindelse hvor R^3 er hydrogen;
 og når R^3 er hydrogen, alkyleres eventuelt den dannede forbindelse for å danne en forbindelse hvor R^3 er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller cyklopropylmetyl,
 og når R^1 er forskjellig fra hydrogen, hydrolyseres eller deforetres eventuelt den dannede forbindelse for å gi en tilsvarende forbindelse hvor R^1 er hydrogen,
 og når R^1 er hydrogen, alkyleres eller acyleres eventuelt den dannede forbindelse for å gi en tilsvarende forbindelse hvor R^1 har de andre betydninger enn hydrogen som angitt i ingressen, eventuelt underkastes et fremstilt racemat en oppspaltning for å danne en optisk aktiv isomer,
 og eventuelt omdannes en dannet fri base til et syreaddisjonssalt eller kvartært ammoniumsalt derav.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R^1 er hydrogen, R^2 er etyl og R^3 er metyl, k a r a k t e r i s e r t ved at det anvendes et utgangsmateriale hvor substituentene R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, eller substituenten R^1 er lavere alkyl, og produktet deforetres for å gi en forbindelse hvor R^1 er hydrogen, og/eller substituenten R^3 er hydrogen, og produktet alkyleres for å gi en forbindelse hvor R^3 er metyl.