



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68686

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.VII.1968 (P. 127 970)

Pierwszeństwo: 07.VII.1967 Holandia

Opublikowano: 1.07.1974

Kl. 12p,6

MKP C07d 51/72

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej

Twórca wynalazku: Willem Jacob Van Der Burg

Właściciel patentu: N. V. Organon, OSS (Holandia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór, chlorowec, grupę wodorotlenową, acyloksylową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę trójfluorometylową, a R_3 oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę aralkilową, grupę aminoetylową lub grupę aminopropylową podstawioną przy azocie, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkilową związaną z azotem pierścienia heterocyklicznego, X oznacza atom tlenu, siarki lub rodnik $>NR_4$, w którym R_4 oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie w postaci ich funkcjonalnych pochodnych.

Przez niższą grupę alkilową należy rozumieć grupę alkilową o 1—6 atomach węgla. To samo stosuje się do niższej grupy alkoksylowej.

Ta nowa klasa biologicznie czynnych związków wykazuje działanie przeciwwzapalne, przeciwserotoniczne, przeciwhistaminowe i sercowo-naczyniowe. Związki te mogą być podawane doustnie, na przykład w postaci proszków lub tabletek, w postaci kremów, czopków, drogą domięśniowych i podskórnych wstrzyknięć oraz w postaci rozpylonej do wdychania, w dawkach 0,5—800 mg na dobę.

Sposób według wynalazku polega na redukcji grup ketowych w pozycjach 1,3 i 4 zgodnie z numeracją podaną we wzorze 1 w związku o ogólnym wzorze 13, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, a P, Q i Z oznaczają atomy wodoru lub atom tlenu, przy czym co najmniej jedna z grup P, Q lub Z

2

oznacza atom tlenu, po czym otrzymany związek przeprowadza się ewentualnie w jego funkcyjną pochodną.

Redukcji mono- i dwuketopiperazyn dokonuje się za pomocą metalowodorków, korzystnie wodorków glin lub borometali alkalicznych, na przykład $LiAlH_4$ lub $NaBH_4$, a szczególnie za pomocą boroetanu lub mieszaniny wymienionych reagentów redukujących, lub za pomocą glinowodoru dwuizobutyloвого. Można również stosować uwodornienie katalityczne, stosując na przykład katalizator nikłowy Ramey'a albo katalizator platynowy Adams'a.

Związki otrzymane sposobem, według wynalazku w zależności od tego, czy X oznacza tlen, siarkę lub azot, nazywają się odpowiednio dwubenzopirazyno-oksazepinami, dwubenzopirazynotioazepinami lub dwubenzopirazynodwuzazepinami.

Korzystnymi produktami wyjściowymi w sposobie według wynalazku są ortoaminodwufenyloeter, ortoaminodwufenyloeter lub ortoaminodwufenyloamina o ogólnym wzorze 2 w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, które acyluje się chlorkiem chloroacetylu, a następnie przeprowadza przez ogrzewanie z tlenochlorkiem fosforu i z kwasem polifosforowym lub z estrami tego kwasu w trójpierścieniowe związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, zwanym odpowiednio dwubenzooksazepiną, dwubenzotiazepiną i dwubenzodwuzazepiną, a następnie przez utworzenie pierścienia piperazynowego otrzymuje się pożądaný produkt końcowy. I tak na przykład pierścień piperazynowy można wytworzyć ze

związku o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_2 oraz X mają wyżej podane znaczenie, a hal oznacza chlorowiec, przez poddanie go reakcji z aminą o ogólnym wzorze R_3NH_2 , w której R_3 ma wyżej podane znaczenie.

1-keto-pochodne związków o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 i X mają wyżej podane znaczenie można otrzymać przez reakcję związku o ogólnym wzorze 9, w którym R_1 , R_2 oraz X mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, ze związkiem o ogólnym wzorze $hal-CH_2-CH$, w którym hal oznacza atom chlorowca, a następnie przez katalityczne uwodornienie otrzymanego nitrylu i cyklizację otrzymanej aminy drogą międzycząsteczkowej aminolizy. Najkorzystniejszy jest jednak sposób w którym związek o wzorze 3 w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie reaguje z aminą H_2NR_3 , w której R_3 ma wyżej podane znaczenie na związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, a następnie poddaje się go redukcji w pozycji 10–11 do związku o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie.

Redukcję w pozycjach 10–11 przeprowadza się znanymi sposobami per se dla tego typu związków, na przykład stosując wodorek metalu, na przykład $LiAlH_4$, $NaBH_4$, boroetan lub glinowodorek dwuizobutyli, jak również przez katalityczne uwodornienie w obecności katalizatora metalowego lub metalopochodnego, takiego jak katalizator platynowy, palladowy lub nikłowy katalizator Raney'a.

Otrzymane nowe dwuaminy o ogólnych wzorach 4 i 5, w których to wzorach R_1 , R_2 i R_3 i X mają wyżej podane znaczenie również wykazują użyteczne działanie biologiczne. Wywierają one działanie uspokajające i przeciwdepresyjne i mogą być stosowane w takich samych dawkach i w ten sam sposób, jak wskazano dla związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie.

Czynne biologicznie związki o wzorach 4 i 5, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie można przeprowadzić w ich funkcjonalne pochodne, takie jak kwaśne sole addycyjne kwasów organicznych i nieorganicznych, na przykład sól HCl , maleinianu, bursztynianu, cytrynianu lub fosforanu, lub w czwartorzędowe związki amonowe otrzymane na przykład przez alkilowanie jodkiem alkilu, korzystnie jodkiem metylu, lub w tlenki azotu otrzymywane za pomocą czynników silnie utleniających, korzystnie H_2O_2 lub w kwasy nadtlenowe, oraz sulfotlenki i sulfony, gdy we wzorach 4 i 5, X oznacza atom siarki, a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie na drodze utlenienia silnie utleniającymi środkami, takimi jak H_2O_2 lub kwas nadjodowy.

3-keto-lub 3,4-dwuketopiperazynę otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze 6, w którym Y oznacza chlorowiec lub grupę alkoksylową o 1–6 atomach węgla, a Z oznacza wodór lub tlen, przy czym korzystnie jest w celu otrzymania 3,4-dwuketo-piperazyny, stosować szczawian dwualkiloowy, taki jak ester dwumetylowy lub dwuetylowy.

4-ketopiperazyny można łatwo otrzymać ze związku o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej po-

dane znaczenie przez zbudowanie pierścienia piperazynowego przy atomie azotu w pierścieniu, blokując równocześnie grupę aminową bocznego łańcucha. W tym celu dwuaminę o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 oraz X mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza wodór, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu chlorowcooctowego w buforowanym roztworze o odpowiednim pH zależnym od stałych jonizacji dwóch grup aminowych, po czym otrzymany produkt doprowadza się do zamknięcia pierścienia piperazynowego za pomocą zasady lub bez jej użycia.

1,4-dwuketopiperazynę otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 9, w którym R , R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze $hal-CH_2-CO-hal$, w którym hal oznacza atom chlorowca, a następnie poddanie otrzymanego produktu kondensacji reakcji z aminą o wzorze R_3NH_2 , w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie.

Związek o wzorze 9, w którym R , R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie można również poddać reakcji ze związkiem o wzorze $hal-CH_2-COOR$, w którym hal ma wyżej podane znaczenie a następnie przeprowadzić otrzymany dwuester przez reakcję z aminą o wzorze R_3NH_2 , w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie w 1,3-dwuketopiperazynę.

Produkt pośredni o wzorze 8, w którym hal oznacza chlorowiec, a R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie dający przez kondensację z aminą R_3NH_2 pożądany produkt otrzymuje się ze związku o wzorze 11, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie przez redukcję grupy estrowej do odpowiedniej grupy alkoholowej i chlorowcowanie diolu, na przykład chlorkiem tionylu.

Związki o wzorze 1 można otrzymać także przez reakcję związku o ogólnym wzorze 10, w którym hal oznacza chlorowiec, a R_1 , R_2 oraz X mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze $hal-CO-CH_2-hal$, w którym hal ma wyżej podane znaczenie. Otrzymaną pochodną chlorowco-acetylową przeprowadza się w pochodną 4-ketopiperazyny przez reakcję z aminą o wzorze R_3NH_2 , w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie.

Grupę R_3 we wzorze 1 można wprowadzić w czasie syntezy albo po jej zakończeniu przez podstawienie wodoru przy atomie azotu w pozycji 2 pierścienia piperazynowego. Heterocykliczny pierścień, zawierający atom azotu, do którego może być podstawiona niższa grupa alkilowa R_3 może być na przykład pierścieniem pirydynowym, imidazyłowym, pirydazynowym, pirymidynowym, pirazynowym, morfinowym, pirolowym lub pirrolidynowym.

Podstawienie wodorem grupy metylowej przy atomie azotu w pozycji 2 pierścienia we wzorze 1, dogodnie przeprowadza się za pomocą reakcji według Braun'a (Organic Reactions VII, str. 198–262/1953).

Przez reakcję wolnej aminy na przykład z chlorkiem benzoylowym, a następnie redukcji N-benzoylowej boroetanem, tworzy się jako produkt końcowy związek N-benzylowy. Przez reakcję wolnej aminy z chlorkiem acetylu lub bezwodnikiem octowym, a następnie redukcję wytworzonej grupy N-acetylowej glinowodorkiem litu, otrzymuje się związek 2-(N)-etylowy.

Związki, w których X oznacza azot połączony z niższą grupą alkilową, można otrzymać z orto-amino-dwu-

fenyloaminy, jako produktu wyjściowego, podstawionej analogicznie jak we wzorze 2 w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku można otrzymać również funkcjonalne pochodne takie jak: kwaśne sole addycyjne terapeutycznie dopuszczalnych kwasów nieorganicznych i organicznych, takich jak chlorowodorowy, siarkowy, bromowodorowy, fosforowy, octowy, propionowy, cykloheksylopropionowy, fenylopropionowy, winowy, jabłkowy, cytrynowy, askorbinowy, glikonowy, migdałowy, mlekowy, benzoesowy, fumarowy, maleinowy, metano- i etanosulfonowy, bursztynowy, asparaginowy, glutaminowy i sulfaminowy; czwartorzędowe związki amoniowe, których biologiczna aktywność jest często wyższa niż aktywność macierzystych związków, przy czym korzystnie otrzymuje się je za pomocą jodku alkilowego, na przykład jodku metylu; tlenki azotu, które można otrzymywać na przykład za pomocą kwasu nadtlenowego; sulfotlenki ($S = 0$) i sulfony tioazepiny o wzorze 12, które otrzymuje się je przez utlenianie nadtlenkiem wodoru lub kwasem nadjodowym, ewentualnie podgrzewając.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako leki, na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych. W tym celu miesza się je z jednym lub więcej nośnikami farmaceutycznymi odpowiednimi do podawania doustnego lub z cieklymi albo stałymi materiałami pomocniczymi takimi jak woda, alkohol benzylowy, glikol propylenowy, glikole polialkilenowe, oleje roślinne, żelatyna, skrobia, laktoza i stearynian magnezu. Preparaty mogą być formowane w tabletki, tabletki pokrywane masą, granulki, pigułki lub kapsułki, mogą też występować w formie ciekłej, takiej jak roztwory, emulsje lub zawiesiny. W tych formach nadają się one do wstrzyknięć domięśniowych lub podskórnych. Można też używać ich w postaci czopków. Mogą również zawierać pożądane składniki pomocnicze, jak wypełniacze, maści, środki ochronne oraz czynniki emulgujące i są przygotowywane sposobami znanymi per se.

Poniższe przykłady bliżej objaśniają wynalazek.

P r z y k ł a d I. Eter orto-chloroacetamidodwufenyloowy.

Do roztworu 5,55 g eteru orto-aminodwufenyloowego w 28 ml benzenu i 18 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodu utrzymując temperaturę $5-10^{\circ}\text{C}$ i stale mieszając wkroplono roztwór 40,5 ml chlorku chloroacetylu w 9 ml benzenu. Następnie mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano w ciągu 2 godzin. Warstwę organiczną zdekantowano, przemyto roztworem 2 N roztworem kwasu solnego i wodą, następnie wysuszono bezwodnym siarczanem sodu. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano 4,5 g eteru orto-chloroacetamidodwufenyloowego o temperaturze topnienia $76-78^{\circ}\text{C}$, z wydajnością 57,3%. Temperatura topnienia po rekryształizacji w mieszaninie octanu etylowego i eteru naftowego wynosiła $77,5-78,5^{\circ}\text{C}$.

Analiza: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N Cl}$

Obliczono: C 64,25, H 4,63, N 5,36, Cl 13,54.

Znaleziono: C 64,73, H 4,81, N 5,63, Cl 13,87.

11-chlorometyldwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Mieszaninę 5 g eteru orto-chloroacetamidodwufenyloowego, 7 ml tlenochlorku fosforu i 40 g kwasu polifosforowego podgrzewano w ciągu 2 godzin w temperaturze $120-130^{\circ}\text{C}$ w atmosferze azotu, stale mieszając. Po schłodzeniu mieszaninę wylano na 150 g lodu i wytworzoną zawiesinę ekstrahowano benzenem. Otrzymany wyciąg organiczny przemyto 10% roztworem węgla-nu sodu i wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 4,2 g produktu oleistego, który skryształizował przez pocieranie bagietką i posiadał temperaturę topnienia $94-95^{\circ}\text{C}$. Wydajność 87%. Temperatura topnienia po rekryształizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego wynosiła $95-97^{\circ}\text{C}$.

Analiza: dla $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON Cl}$

Obliczono: C 68,99, H 4,14, N 5,75, Cl 14,53,

Znaleziono: C 69,22, H 4,06, N 5,88, Cl 15,19.

W ten sam sposób otrzymano 8-metoksy-11-chloro-metyldwubenzo-(1,4)-oksyazepinę wychodząc z eteru 2-chloroacetamido-4-metoksydwufenyloowego. Temperatura topnienia $126-128^{\circ}\text{C}$.

11-metyloaminometyldwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

14% — Roztwór benzenowy 2,5 g związku chlorometyloowego poprzednio otrzymanego utrzymywano w ciągu 24 godzin w temperaturze $5-10^{\circ}\text{C}$. Następnie roztwór kilkakrotnie przemyto wodą i warstwę organiczną wysuszono bezwodnym siarczanem sodu, po czym odparowano, otrzymując 2,3 g oleistego produktu, który poddano dalszemu procesowi w następnym stadium.

11-metyloaminometylo-10,11-dwuhydrowdubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Roztwór 2,3 g produktu poprzednio otrzymanego w 25 ml bezwodnego eteru wkroplono do zawiesiny 600 mg glinowodoru litu w 25 ml bezwodnego eteru, ochłodzonej do temperatury 5°C , następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym ochłodzono i dolano 2,4 ml wody. Po przefiltrowaniu przez bezwodny siarczan sodu roztwór odparowano, otrzymując 2,2 g substancji, którą poddano bezpośredniemu dalszemu procesowi.

2-(N)-metylo-1,3,4,14-tetrahydro-3,4-dwuoksy-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Mieszaninę 2,2 g produktu poprzednio otrzymanego z 2,2 ml szczawianu dwuetyloвого ogrzewano na łaźni metalowej podnosząc temperaturę od 20 do 180°C w ciągu 30 minut i w tej temperaturze utrzymywano ogrzewanie w ciągu 90 minut, następnie mieszaninę ochłodzono i rozcieńczono eterem. Otrzymano 1,3 g krystalicznego produktu o temperaturze topnienia $248-253^{\circ}\text{C}$, z wydajnością 43% (obliczoną dla chlorometylowej pochodnej). Temperatura topnienia po rekryształizacji z dwumetyloformamidu wynosiła $260-266^{\circ}\text{C}$.

Analiza: dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$

Obliczono: C 69,38, H 4,79, N 9,52.

Znaleziono: C 69,50, H 4,93, N 9,79.

2-(N)-metylo-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Zawiesinę 8 g dwuketopiperazyny wyżej otrzymanej w 300 ml bezwodnego czterohydrofuranu, w trójszyjnej kolbie wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i rurkę do wprowadzania gazu, ogrzewano w temperaturze wrzenia, wprowadzając boroetan oraz suchy azot.

Odpowiednią ilość boroetanu otrzymano przez dodanie roztworu 36,5 ml trójfluorku boru w 7,7 ml eteru dwumetoksy-dwuetylowego do zawiesiny 8,5 g borowodoru sodu w 32,5 ml eteru dwumetoksy-dwuetylowego, stale mieszając.

Po wprowadzeniu boroetanu mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny przepuszczając azot, następnie zawiesinę ochłodzono do temperatury 5—10°C, po czym dodano etanolu, aż do zniknięcia osadu. Otrzymany roztwór odparowano i do pozostałości dodano 180 ml 18% roztworu kwasu solnego, pozostawiając roztwór w ciągu 4 godzin w wodnej kąpieli. Po ochłodzeniu mieszaninę z alkalizowano 5N roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahowano chloroformem.

Warstwę organiczną przemyto wodą, wysuszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano chloroform. Otrzymany surowy produkt rozpuszczono w eterze nadtowym, przefiltrowano i odparowano rozpuszczalnik otrzymując 5,9 g oleistej substancji, którą przeprowadzono w jednochlorowodorek.

Wydajność: 81,5%. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymana sól miała temperaturę topnienia 258—260°C (z rozkładem).

Analiza: dla $C_{17}H_{19}ON_2Cl$

Obliczono: C 67,43, H 6,32, N 9,26, Cl 11,73.

Znaleziono: C 66,63, H 6,37, N 9,21, Cl 11,68.

Przez ogrzewanie w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną w 40°C oleistej wolnej zasady z nadmiarem jodku metylu, a następnie odparowanie, otrzymano metyljodek o temperaturze topnienia 261—264°C, natomiast gdy potraktuje się wolną zasadą kwasem nadjodowym otrzymuje się odpowiedni tlenek azotu.

Przykład II. tioeter-orto-chloroacetamidodwufenylo-

Roztwór 33 ml chlorku chloroacetyl w 66 ml benzenu wkraplano, stale mieszając, do roztworu 44,2 g tioeteru orto-aminodwufenylo w mieszaninie 220 ml benzenu i 132 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodu, ochłodzonego do temperatury 5—10°C, następnie mieszaninę podgrzano do temperatury pokojowej i kontynuowano mieszanie w ciągu 2 godzin. Oddzieloną warstwę organiczną, przemyto 2N roztworem kwasu solnego i odparowano rozpuszczalnik, otrzymując 40 g krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 64—68°C, z wydajnością 64%. Temperatura topnienia kryształów po rekrytalizacji 67—69°C.

Analiza: dla $C_{14}H_{12}OSNCl$

Obliczono: C 60,54, H 4,36, N 5,04, Cl 12,76.

Znaleziono: C 60,42, H 4,50, N 5,06, Cl 12,66.

11-chlorometylo-dwubenzo-(1,4)-tioazepina.

Mieszaninę 5 g tioeteru orto-chloroacetamidodwufenylo w 7 ml tlenochlorku i 40 g kwasu polifosforowego ogrzewano w ciągu 2 godzin w temperaturze 120—130°C, w atmosferze azotu, stale mieszając. Po ochłodzeniu mieszaniny wlewo ją na 150 g lodu i ekstrahowano benzenem. Ekstrakt benzenowy przemyto 10% roztworem sodu i wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodu i odparowaniu otrzymano 4,4 g krystalicznej substancji, o temperaturze topnienia 101—103°C, z wydajnością 94%. Temperatura topnienia po rekrytalizacji z metanolu części tej substancji wynosiła 103—104°C.

Analiza: dla $C_{14}H_{10}N_2S_2Cl$.

Obliczono: C 64,76, H 3,82, N 5,41, S 12,35, Cl 13,66.

Znaleziono: C 64,29, H 3,70, N 5,76, S 12,55, Cl 13,89.

11-metyloaminometylo-dwubenzo-(1,4)-tioazepina.

Roztwór 2,5 g powyższej chlorometylowej pochodnej w 50 ml 14% roztworu metyloaminy w benzenie utrzymywano w ciągu 24 godzin w temperaturze 5—10°C, po czym roztwór przemyto wodą, wysuszono bezwodnym siarczanem miedzi i odparowano benzen otrzymując 2,25 g oleistej substancji, którą poddano bezpośredniemu dalszemu procesowi.

11-metyloaminometylo-10,11-dwuhydrodwubenzo-(1,4)-tioazepina.

Roztwór 2,25 g powyższego produktu w 25 ml bezwodnego eteru wkropiono do zawiesiny 600 mg glinowodoru litu w 25 ml eteru, ochłodzonej do 5°C, następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i ochładzano. Po obróbce mieszaniny konwencjonalnym sposobem otrzymano 2,1 g oleistego produktu, który poddano dalszemu przerobowi.

2-(N)-metylo-1,3,4,14-czterohydro-3,4-dwuoksy-2H-pirazy-no-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-tioazepina.

Mieszaninę 2,1 g poprzednio otrzymanego produktu 2,1 ml szczawianu dwuetylowego ogrzewano na łaźni metalowej, podnosząc temperaturę od 20 do 180°C w ciągu 30 minut i w tej temperaturze utrzymywano ogrzewanie w ciągu 90 minut. Po ochłodzeniu mieszaniny i rozcieńczeniu eterem otrzymano 1,35 g krystalicznego produktu, o temperaturze topnienia 260—265°C, wydajnością 45% (obliczona dla pochodnej chlorometylowej). Po rekrytalizacji z dwumetyloformamidem, otrzymano kryształy o temperaturze topnienia 263—267°C.

Analiza: dla $C_{17}H_{14}O_2N_2S$.

Obliczono: C 65,79, H 4,55, N 9,03, S 10,33.

Znaleziono: C 65,80, H 4,75, N 10,00, S 9,95.

2-(N)-metylo-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazy-no-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-tioazepina.

Roztwór 5 g otrzymanej dwuketopiperazyny w 250 ml bezwodnego tetrahydrofuranu poddano redukcji sposobem podanym w przykładzie I. Potrzebną ilość boroetanu otrzymano poddając reakcji zawiesinę 5 g borowodoru sodu w 19 ml dwumetoksydwuetylowego ete-

ru z roztworem 21,5 ml trójfluorku boru w 4,5 ml eteru dwumetoksydwyetylowego.

W wyniku reakcji z boroetanem otrzymano 3 g olejistej substancji z wydajnością 66%. Po przeprowadzeniu w chlorowodorek i rekrytalizacji z etanolu, otrzymano produkt o temperaturze topnienia 250—255°C (z rozkładem).

Analiza: dla $C_{17}H_{19}N_2S$ Cl

Obliczono: C 64,04, H 6,01, S 10,03, N 8,79, Cl 11,13.
Znaleziono: C 64,15, H 6,16, S 9,82, N 8,29, Cl 11,21.

Zasadę otrzymanego związku ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z jodkiem metylu i po odparowaniu otrzymano z wyżej wymienionego związku metylojodek o temperaturze topnienia 230—233°C.

Tioazepinę — zasadę, wyżej otrzymaną przeprowadzono w odpowiedni sulfotlenek za pomocą H_2O_2 , po czym otrzymaną substancję przeprowadzono w odpowiedni sulfon przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną z kwasem nadjodowym.

W ten sam sposób otrzymano 2-(N)-7-dwumetylo-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-tioazepinę w postaci estru maleinowego, wychodząc z eteru orto-chloroacetoamido-para-metylodwufenyloвого.

W ten sam sposób otrzymuje się 2-(N)-metylo-7-chlorowe i odpowiednio 2-(N)-8-dwumetylowe pochodne i przeprowadza się je w maleiniany, po czym utlenia do odpowiednie tlenki.

Przykład III. N-metylo-orto-chloroacetoamido-dwufenyloamina. Roztwór 3 ml chlorku chloroacetyl w 6 ml benzenu wkraplano stale mieszając, w temperaturze 5—10°C, do roztworu 4 g orto-amino-N-metylodwufenyloaminy w 20 ml benzenu i 12 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodu, następnie podgrzano do temperatury pokojowej i mieszano w ciągu 2 godzin. Po wyodrębnieniu produktu w sposób konwencjonalny, otrzymany produkt w ilości 3,5 g ma postać krystaliczną i temperaturę topnienia 67—68°C, przy czym wydajność wynosi 63%. Temperatura topnienia po rekrytalizacji w mieszaninie octanu etylu i eteru naftowego wynosi 78—79°C.

Analiza: dla $C_{15}H_{15}O N_2Cl$.

Obliczono: C 65,57, H 5,50, N 10,20, Cl 12,90.

Znaleziono: C 65,78, H 5,66, N 10,17, Cl 13,15.

5-metylo-11-chlorometylo-5H-dwubenzo-(1,4)-diazepina.

Mieszaninę 500 g pięciotlenku fosforu, 400 ml bezwodnego eteru i 670 ml chloroformu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, energicznie mieszając, następnie po schłodzeniu z dekantowano warstwę organiczną i odparowano rozpuszczalnik otrzymując 350 g estru polifosforowego.

Zawiesinę 20,2 g wyżej otrzymanego chloroacetomidu i 140 g estru polifosforowego ogrzewano w ciągu 1 godziny w atmosferze azotu, w temperaturze 120—130°C. Po ochłodzeniu, mieszaninę wylano na 500 g dobrze rozdrobnionego lodu. Otrzymaną wodną zawiesinę ekstrahowano eterem, przemyto wodą i wysuszono bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 17 g surowego produktu. Otrzymany produkt rozpuszczono w 150 ml chlorku metyleno-

wego i przefiltrowano przez 250 g florisilu 30—40 stanowiącego syntetyczny krzemian magnezu. Po odparowaniu z przesączu rozpuszczalnika otrzymano krystaliczny produkt w ilości 14 g o temperaturze topnienia 98—100°C, z wydajnością 75%. Temperatura topnienia po rekrytalizacji etanolu wynosiła 100,5—102,5°C.

5-metylo-11-metyloaminometylo-5H-dwubenzo-(b, e) (1,4)-dwuazepina.

600 ml ciekłej metyloaminy wprowadzono do kolby 2000 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną i zabezpieczoną chlorkiem wapnia przed wilgocią, dokonując tych czynności w niskiej temperaturze utrzymującej metyloaminę w fazie ciekłej. Metyloaminę doprowadzono do temperatury -10 do -15°C, i w ciągu 1 godziny dodano 19,5 g poprzednio otrzymanej pochodnej chlorometylowej, stale mieszając i kontynuowano mieszanie w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę -5°C. Po zakończeniu reakcji nadmiar metyloaminy odparowano, usuwając jej ostatnie ślady, w podciśnieniu. Pozostałość zadano eterem i przefiltrowano, przesącz wysuszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano, otrzymując 19 g olejistej substancji, którą natychmiast poddano dalszej przeróbce.

5-metylo-10,11-dwuhydro-11-metyloaminometylo-5H-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina.

19 g otrzymanej olejistej substancji rozpuszczono w 400 ml bezwodnego eteru. Roztwór wkroplono w temperaturze pokojowej do zawiesiny 8 g chlorowodoru litu w 250 ml bezwodnego eteru, w atmosferze azotu, następnie ogrzewano w ciągu 90 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym ochłodzono i dodano 32 ml wody. Po przefiltrowaniu mieszaniny przez bezwodny siarczan sodu, odparowano rozpuszczalnik, otrzymując 17,5 g oleistego produktu, który natychmiast poddano dalszej przeróbce.

2-(N)-10(N)-dwumetylo-1,2,3,4,10,14-sześciohydro-3,4-dwuoksypirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina.

Roztwór 17,5 g poprzednio otrzymanego produktu w 17,5 ml szczawianu dwuetylu podgrzano w ciągu 45 minut od temperatury 20° do 170°C na łożni metalowej, w atmosferze azotu i w ciągu następnych 45 minut utrzymywano temperaturę 170—175°C, po czym roztwór ochłodzono, rozcieńczono eterami przefiltrowano, otrzymując 14 g krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 170—180°C. Wydajność 60%.

2-(N)-10(N)-dwumetylo-1,2,3,4,10,14-sześciohidropirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina.

Roztwór 10 g otrzymanej dwuketopiperazyny w 350 ml czterohydrofuranu zadano boroetanem sposobem jak w przykładzie I. Odpowiednią ilość boroetanu otrzymano, traktując zawiesinę 12 g borowodoru sodu w 50 ml eteru dwumetoksydwyetylowego roztworem 50 ml trójfluorku boru w 10 ml eteru dwumetoksydwyetylowego. Po obróbce produktu reakcji w konwencjonalny sposób otrzymano 6,2 g oleistego produktu, z wydajnością 68% i przeprowadzono go w chlorowodorek. Po rekrytalizacji z mieszaniny etanolu z eterem otrzymano produkt rozkładający się w temperaturze 215—217°C.

Wolną zasadę poprzednio otrzymanego produktu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z jodkiem metylu po odparowaniu nadmiaru jodku metylu, otrzymano ilościowo metylojodek o temperaturze topnienia 200—203°C. W analogiczny sposób otrzymano maleinian odpowiedniej pochodnej 7-metylowej.

Przykład IV. 8-metylo-11-chlorometylo-dwubenz-(1,4)-oksyazepina. Eter ortochloroacetoamido-para-metylo-dwufenyloowy o temperaturze topnienia 85—87°C poddano reakcji z tlenochlorkiem fosforu i kwasem polifosforowym tak jak w przykładzie I, otrzymując produkt z wydajnością 89%, o temperaturze topnienia 118—119°C.

2-(N), 7-dwumetylo- 1,3,4,14-czterohydro- 3,4-dwuoksy-2H-pirazyinol, 2-(dwubenz-(1,4)-oksyazepina. Poprzednio otrzymany produkt poddano reakcji z metyloaminą, tak jak w przykładzie I, po czym zredukowano podwójne wiązanie między pozycją 10 i 11 w sposób taki jak w przykładzie I i otrzymaną 8-metylo-11-metyloamino-10,11-dwuhydrodwubenz-(1,4)-oksyazepinę przeprowadzono we właściwy produkt przez kondensację ze szczawianem dwuetylu, tak jak w przykładzie I, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 195—196°C, z wydajnością 46% (obliczono dla pochodnej chlorometylowej).

2(n), 7-dwumetylo-1,3,4,14-czterohydro- 2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina.

Wyżej otrzymaną substancję zredukowano boroetanem, sposobem jak w przykładzie I, a następnie produkt reakcji przeprowadzono w maleinian otrzymując produkt o temperaturze topnienia 222—223°C, z wydajnością 84% lub w metylojodek, który rozkłada się w temperaturze 160°C.

W analogiczny sposób otrzymano 2-(N)-metylo, 7-chloro, i odpowiednio 7-metoksy-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepinę i przeprowadzono w maleinian, wychodząc z eteru orto-chloroacetamid-para-chloro odpowiednio z para-metoksy-dwufenyloowego.

Przykład V. 2-(N),13-dwumetylo-1,3,4,14-czterohydro-3,4-dwuoksy-2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina.

Z eteru 2-chloroacetamido-4'-metylodwufenyloowego, o temperaturze topnienia 64—65°C, otrzymano 2-metylo-11-chlorometylodwubenz-(1,4)-oksyazepinę przez reakcję z tlenochlorkiem fosforu i kwasem polifosforowym, sposobem jak w przykładzie I. Następnie produkt reakcji poddano reakcji z metyloaminą, po czym, po wyosobnieniu utworzonego produktu zredukowano podwójne wiązanie pozycji 10 i 11, za pomocą LiAlH_4 . Otrzymaną substancję poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu, otrzymując związek pirazyinowy o temperaturze topnienia 295—298°C.

2-(N),13-dwumetylo-1,3,4,14, czterohydro-2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina.

Otrzymany związek dwuoksylowy zredukowano baroetanem w atmosferze azotu, sposobem opisanym w przykładzie I. Wyosobniony produkt reakcji przeprowadzono w jednochlorowodorek, o temperaturze topnienia 195—196°C, z wydajnością 83%. Temperatura topnienia maleinianu 165—166°C. W analogiczny sposób jak opisano wyżej otrzymano 13-trójfluorometylową pochodną i wyosobniono ją jako sól HCl.

Przykład VI. 4-metylo-11-chlorometylodwubenz-(1,4)-oksyazepina. Eter 2-chloroacetamido-2'-metylodwufenyloowy ogrzewano z tlenochlorkiem fosforu i kwasem polifosforowym, po czym wyodrębniono produkt reakcji w znany sposób. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia 90—91°C.

2-(N),11-dwumetylo- 1,3,4,14-czterohydro-3,4-dwuoksy-2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina. Otrzymany poprzednio związek poddano reakcji z metyloaminą, po czym otrzymaną oleistą 4-metylo-11-metyloamino-metylodwubenz-(1,4)-oksyazepinę zredukowano glinowodorkiem litu i bezpośrednio poddano reakcji ze szczawianem dwuetylu w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano związek dwuoksylowy o temperaturze topnienia 225—230°C.

2-(N),11-dwumetylo- 1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina.

Otrzymany poprzednio krystaliczny produkt rozpuszczono w czterohydrofuranie i zredukowano baroetanem w atmosferze azotu. Po wyosobnieniu w sposób opisany w przykładzie I, z produktu w postaci zasady otrzymano maleinian o temperaturze topnienia 180—183°C i równocześnie sól addycyjną HCl. W analogiczny sposób otrzymano pochodną 11-etylową i przeprowadzono ją w sól addycyjną HCl.

Przykład VII. 3,4-dwumetylo-11-chlorometylodwubenz-(1,4)-oksyazepina. Przez ogrzewanie mieszaniny eteru 1-chloroacetamidu-2',3'-dwumetylodwufenyloowego, o temperaturze topnienia 117—119°C, tlenochlorku fosforu i kwasu polifosforowego w atmosferze azotu, otrzymano żądany produkt, który wydzielono z ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia 102—103°C.

2-(N),11,12-trójmetylo- 1,3,4,14-czterohydro- 3,4-dwuoksy-2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina.

Otrzymany poprzednio produkt przeprowadzono w oleisty związek 11-metylo-aminometyloowy z roztworem metyloaminy w benzenie, następnie rozpuszczono otrzymany związek w bezwodnym eterze i wkroplono go do zawiesiny glinowodorku litu w bezwodnym eterze ochłodzonej do temperatury 5°C i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, po czym ochłodzono i dodano niewielką ilość wody. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano związek 10,11-dwuodorowy, który bezpośrednio zadano szczawianem dwumetylu, postępując jak w przykładzie I. Otrzymano związek 3,4-dwuoksy-pirazyinowy o temperaturze topnienia 242—243°C.

2-(N),7-dwumetylo- 1,3,4,14-czterohydro- 3,4-dwuoksyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepina.

Otrzymaną poprzednio substancję zredukowano baroetanem w atmosferze azotu, w wyżej opisany sposób. Otrzymany miał maleinian miał temperaturę topnienia 180—185°C.

W ten sam sposób otrzymano odpowiednio 2-(N)-propylo- i 2-(N)-fenyloetylo-11,12-dwumetylo-1,3,4,14-czterohydro-3,4-dwuoksy- 2H-pirazyinol-(1,2)-dwubenz-(1,4)-oksyazepinę za pomocą roztworu odpowiednio n-propyloaminy i fenyloetyloaminy w benzenie, sposobem opisanym wyżej, po czym związki te zredukowano wodorem w obecności katalizatora Adams'a, a odpowiednio do 2-(N)-propylo- i 2-(N)-fenyloetylo-11,12-dwumetylowej pochodnej, a następnie przeprowadzono otrzymane produkty w maleiniany sposobem wyżej opisanym.

Przykład VIII. 11-n-propyloaminometylodwubenz-(1,4)-oksyazepina. Atom chloru w 11-chlorometylodwubenz-(1,4)-oksyazepinie p podstawiono grupę n-propyloową sposobem opisanym w przykładzie I, stosując

roztwór n-propylowaminy w benzenie. Temperaturę roztworu utrzymywano około 5°C w ciągu 24 godzin i wyodrębniono produkt w znany sposób. Uzyskany oleisty produkt bezpośrednio poddano dalszej przeróbce.

2-(N)-n-propylo-1,3,4,14-czterohydro- 3,4-dwuoksy-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina. Otrzymaną poprzednio substancję ogrzewano w łaźni metalowej, podnosząc temperaturę o 180°C w ciągu 30 minut i temperaturę tę utrzymywano w ciągu następnych półtorej godziny. Substancję ochłodzono i rozpuszczono w eterze, otrzymując w znany sposób pożądaną krystaliczną substancję o temperaturze topnienia 196—199°C.

2-(N)-n-propylo-1,3,4,14-czterohydro- 2H-pirazyno-1,2-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Otrzymany poprzednio związek dwuoksyłowy zredukowano sposobem opisanym w przykładzie I, otrzymując produkt oleisty, z którego otrzymano w wyżej opisany sposób krystaliczny z maleinianem o temperaturze topnienia 187—188°C.

W ten sam sposób jak wyżej opisano otrzymano 2-(N)-propylo-7-hydroksylową pochodną, które przeprowadzone w maleiniany.

Przykład IX. 2-(N)-metylo-13-chloro-1,3,4,14-czterohydro-3,4-dwuoksy- 2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Pochodną 2-chloroacetamidową otrzymano z eteru 2-amino-4' chlorofenylowego za pomocą chlorku chloroacetylu, w sposób poprzednio opisany. Otrzymaną pochodną przeprowadzono z tlenochlorkiem fosforu i kwasem polifosforowym w 2-chloro-11-chlorometalo-dwubenzo-(1,4)-oksyazepinę. Po podstawieniu atomu chloru w grupie chlorometylowej grupą metyloaminową, zredukowano podwójne wiązania pozycji 10—11 jednym z wyżej opisanych sposobów i zamknięto pierścień za pomocą szczawianu dwuetylu otrzymując pożądaną produkt o temperaturze topnienia 221—223°C.

2-(N)-metylo-13-chloro-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina. Otrzymany poprzednio związek zredukowano do opisanego produktu końcowego boroetanem, otrzymując w wyniku konwersji maleinian o temperaturze topnienia 165—167°C.

Przykład X. 2-(N)-etylo-10-(N)-metylo-1,2,3,4,10,14-sześciohydro- 3,4-dwuoksypirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina.

Z między produktu 5-metylo-11-chlorometylo-5H-dwubenzo-(1,4)-dwuazepiny opisanego w przykładzie III otrzymano 5-metylo-11-etyloaminometylo-5H-dwubenzo-(1,4)-dwuazepinę, stosując w tym celu etyloaminę w sposób opisany w przykładzie III. Otrzymaną oleistą substancję którą bez oczyszczania rozpuszczono w etanolu i zredukowano za pomocą NaBH_4 , prowadząc redukcję w ciągu 1 godziny w temperaturze 10°C w atmosferze azotu. Otrzymany związek 10,11-dwuhydro w postaci oleistej ogrzewano ze szczawianem etylu w łaźni metalowej w atmosferze azotu w wyżej opisany sposób otrzymując krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 155—158°C, z wydajnością 62%.

2-(N)-etylo-10-(N)-metylo-1,2,3,4,10,14-sześciohidropirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina. Otrzymany poprzednio związek dwuoksyłowy rozpuszczono w bezwolnym czterohydrofuranie i zredukowano boroetanem w atmosferze azotu. Boroetan otrzymano przez dodanie roztworu trójfluorku boru w eterze dwumetoksydwyety-

lowym do zawiesiny NaBH_4 w tym samym rozpuszczalniku, stale mieszając. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, a następnie ochładzano do 8°C, po czym dodano etanolu, aż do zniknięcia wytrąconego osadu. Następnie postępowano w sposób opisany w przykładzie i otrzymano krystaliczny jednochlorowodorek o temperaturze topnienia 180—185°C (z rozkładem).

Przykład XI. 5-n-propylo-11-chlorometylo-5H-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina. N-n-propylo-orto-chloroacetamidodwufenyloaminę, o temperaturze topnienia 78—80°C ogrzewano w ciągu 1 godziny, w temperaturze 30°C, w atmosferze azotu, w sposób opisany w przykładzie III. Następnie mieszaninę ochłodzono po wylaniu na lód wyekstrahowano produkt i wyosobniono go w znany sposób, otrzymując krystaliczną substancję o temperaturze topnienia 75—79°C.

2-(N)-metylo- 10(N)-n-propylo-1,2,3,4,10,14-sześciohydro-3,4-dwuoksypirazyno-(1,2)dwubenzo-(1,4)-dwuazepina. Otrzymany poprzednio związek chlorometylowy przeprowadzono działając metyloaminą, w odpowiedni związek metyloaminometylowy w sposób opisany w przykładzie III. Wyosobniony produkt reakcji w postaci oleju poddano reakcji z NaBH_4 w etanolu w wyżej opisany sposób, otrzymując 10-11-dwuhydro — związek również w postaci oleju. Związek ten rozpuszczono w szczawianie dwuetylu i ogrzewano w łaźni metalowej podnosząc temperaturę do 170°C w ciągu 50 minut, w atmosferze azotu. Po obróbce produktu reakcji w znany sposób otrzymano krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 135—140°C.

2-(N)-metylo-10-(N)-n-propylo-1,2,3,4,10,14-sześciohidropirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-dwuazepina. Otrzymany powyższy produkt dwuoksy rozpuszczono w czterohydrofuranie i poddano reakcji z boroetanem sposobem jak opisano w przykładzie I w celu zredukowania grup tlenowych. Po obróbce produktu reakcji i w sposób konwencjonalny otrzymano oleisty produkt, który następnie przeprowadzono w chlorowodorek o temperaturze topnienia 180—183°C.

Przykład XII. 2-(N)-cyjano-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

Roztwór 13 g 2-(N)-metylo-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepiny w 66 ml benzenu wkroplono w ciągu 2,5 godziny, stale mieszając, w temperaturze pokojowej, do roztworu 6,2 g BrCN w 66 ml benzenu. Mieszanina reakcyjna powoli burzyła się, wydzielając substancję oleistą. Mieszaninę pozostawiono do następnego dnia, po czym dodano mieszając, 200 ml 5% kwasu solnego. Po rozdzieleniu warstw, warstwę organiczną przemyto 2×100 ml wody, wysuszono bezwodnym chlorkiem wapnia i odparowano rozpuszczalnik, otrzymując przezroczysty olej, który bezpośrednio poddano dalszej reakcji.

1,3,4,14-czterohydro- 2H-pirazyno-(1,2)-dwubenzo-(1,4)-oksyazepina.

8,2 g otrzymanego związku cyjanowego ogrzewano w ciągu 28 godzin pod chłodnicą zwrotną z 40 ml wody i 40 ml 36% kwasu solnego. Po ochłodzeniu wykrystalizował chlorowodorek związku, który przesączono i przemyto wodą, alkoholem a w końcu eterem. Temperatura topnienia chlorowodoru 270—273°C (z rozkładem).

W taki sam sposób otrzymano chlorowodorek 1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazyno- (1,2)-dwubenz-(1,4)-tioazepiny o temperaturze topnienia 259—263°C (z rozkładem), z odpowiedniego związku 2-(N)-metylowego poprzez związek 2-(N)-cyjanowy.

W ten sam sposób odmetrylowano w pozycji 2, 2-(N)-10(N)- dwumetylo-1,2,3,4,10,14- sześciohydropirazyno-(1,2)dwubenz-(1,4)-dwuazepinę. Otrzymując produkt zasadowy o temperaturze topnienia 170—175°C.

Otrzymany produkt przeprowadzono przez reakcję z chlorkiem chloroacetyl w odpowiednią pochodną 2(N)-chloroacetylową, po czym poddano reakcji z dwumetyloaminą, a następnie redukcji za pomocą LiAlH_4 , otrzymując odpowiednią pochodną 2(N)-dwumetyloaminoetylową.

Zastrzeżenia patentowe

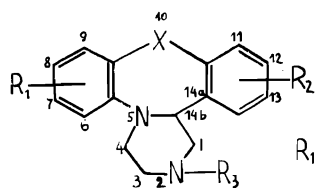
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 ozna-

czają atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową, acyloksylową, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, grupę trójfluorometylową, R_3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub aralkilową, grupę aminoetylową lub aminopropylową, podstawioną przy azocie niższą grupą alkilową lub niższą grupę alkilową związaną z azotem pierścienia heterocyklicznego, X oznacza atom tlenu, siarki lub rodnik $>\text{NR}_4$, w którym R_4 oznacza niższą grupę alkilową ewentualnie w postaci jego funkcyjnych pochodnych, **znamienny tym**, że redukuje się ketogrupy w związku o ogólnym wzorze 13 w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, a P, Q i Z oznaczają atomy wodoru lub atom tlenu, przy czym co najmniej jeden z podstawników P, Q lub Z oznacza atom tlenu, po czym otrzymany związek przeprowadza się ewentualnie w jego funkcyjną pochodną.

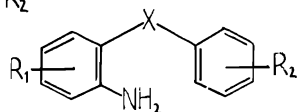
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą boroetanu.

Errata

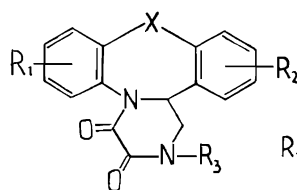
Na stronie 4, w łamie 12, w wierszu 44 od góry
jest: 2-(N),7-dwumetylo-1,3,4,14-czterohydro-3,4-dwuoksy-
powinno być: 2-(N),7-trójmetylo-1,3,4,14-czterohydro-2H-pirazy-



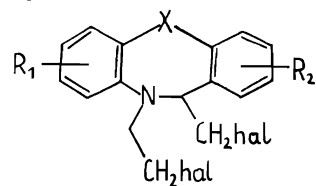
WZÓR 1



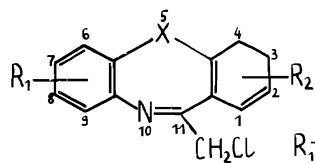
WZÓR 2



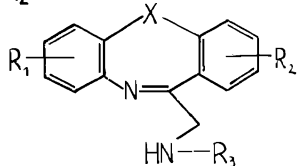
WZÓR 7



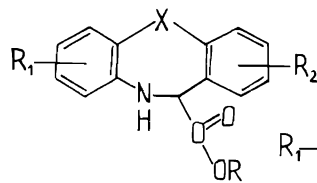
WZÓR 8



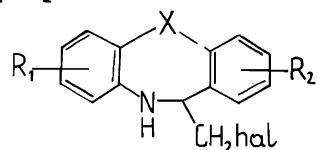
WZÓR 3



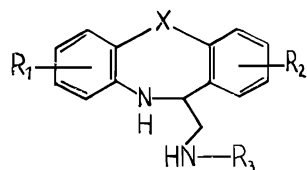
WZÓR 4



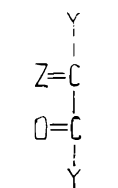
WZÓR 9



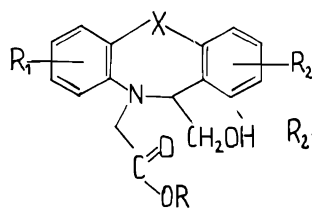
WZÓR 10



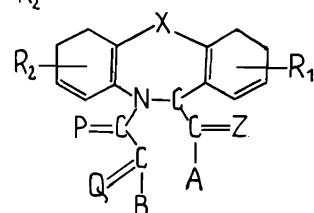
WZÓR 5



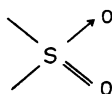
WZÓR 6



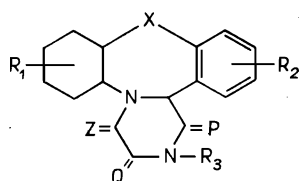
WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 12



WZÓR 13