



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 10/10

Zgłoszono: 23. VIII. 1965 (P 110 589)

Pierwszeństwo: 24. VIII. 1964 dla zastrz.
11, 13, 15, 21, 22, 24,
29—31, 35
Stany Zjednoczone Ameryki

MKP C 07 d 53/06

Opublikowano: 20. IX. 1968

UKD

Twórca wynalazku: dr Hans Ott

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 5,6,7,9,10,14b-sześciowodoroizochinolo[2,1-d]
benzo[1,4]-dwuazepinonów-6

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 5,6,7,9,10,14b-sześciowodoroizochinolo [2,1-d]benzo[1,4]-dwuazepinonów-6 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub grupę metoksyłową, R_3 , R_4 i R_5 — atom wodoru lub rodnik metylowy, R_6 — atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, niższą grupę dwualkilaminoalkilową, rodnik alkinyłowy lub alkenyłowy o 3 lub 4 atomach węgla, a X oznacza atom wodoru, chloru lub grupę trójtfluorometyłową. Związki o ogólnym wzorze 1 posiadają asymetryczne atomy węgla. Jeżeli $R_3=R_4=R_5=H$ lub $R_3=R_4=CH_3$, a $R_5=H$, związki te posiadają co najmniej jeden, jeżeli R_3 i R_4 nie są identyczne — dwa i jeżeli $R_5=CH_3$, nawet trzy asymetryczne atomy węgla. Racematy lub mieszaniny związków diastereoizomerycznych otrzymane sposobem według wynalazku rozdziela się na optycznie czynne składniki znanymi metodami lub też optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się niżej opisanymi sposobami, wychodząc z optycznie czynnych związków pośrednich.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1a, w którym $R_1—R_5$ i X mają wyżej podane znaczenie, a R_6' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 12, w którym $R_1—R_5$ oraz X mają wyżej podane znaczenie, a R_6' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, z niższym estrem alkilowym

2

kwasu chloro- lub bromooctowego, a tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym $R_1—R_5$, R_6' i X mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza niższy rodnik alkilowy albo bezpośrednio, albo po zhydrolizowaniu grupy estrowej, poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia. Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1a przeprowadza się następnie ewentualnie w znany sposób w sole addycyjne z kwasami.

10 Związki o ogólnym wzorze 1b, w którym $R_1—R_5$ i X mają wyżej podane znaczenie, a R_6'' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę alkinyłową lub alkenyłową o 3—4 atomach węgla lub niższą grupę dwualkilaminoalkilową, otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 3, w którym $R_1—R_5$ i X mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze $R_6''—Y$, w którym R_6'' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę alkinyłową lub alkenyłową o 3 lub 4 atomach węgla lub niższą grupę dwualkilaminoalkilową, a Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu. Tak otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się następnie w sole addycyjne z kwasami.

25 Reakcję związku o ogólnym wzorze 12 z niższym estrem alkilowym kwasu chloro- lub bromooctowego prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwasy, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 1—2 godzin obu składników 30 w alkoholowym roztworze trójjalkilaminy. Otrzy-

many w ten sposób związek o ogólnym wzorze 2 można zmydlić w znany sposób do odpowiednich wolnych kwasów przez ogrzewanie w wodnym lub wodno-alkoholowym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego. Reakcję zamknięcia pierścienia związku o ogólnym wzorze 2 po zhydrolizowaniu grupy estrowej prowadzi się korzystnie przez ogrzanie do temperatury 120–200° w czasie 10–60 minut. W przypadku, gdy nie zmydla się grupy estrowej w związku o wzorze 2, można uzyskać zamknięcie pierścienia przez ogrzewanie do wrzenia w obecności β -metoksyetanolanu sodowego w β -metoksyetanolu, lecz także w trzeciorzędowym butanolu lub w alkoholu izoamylovym w temperaturze 100–130°C w ciągu 1–6 godzin lub przez ogrzewanie w kwasie octowym lodowatym.

Reakcje związku o ogólnym wzorze 3 ze związkiem o wzorze R"–Y prowadzi się w znany sposób w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak na przykład dioksan, dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylu oraz w obecności silnej bezwodnej zasady takiej jak na przykład trzeciorzędowy butanolan potasu, etanolan sodu lub wodorek sodu.

Związki o ogólnym wzorze 1 wytworzone według powyższych sposobów wyodrębnia się następnie w znany sposób na przykład drogą krystalizacji z rozpuszczalnika organicznego lub drogą wytrącenia w postaci chlorowodoru z roztworu w rozpuszczalniku organicznym za pomocą gazowego chlorowodoru, a następnie oczyszcza przez przekrystalizowanie. Wolne zasady o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się również z ich soli w znany sposób, na przykład przez alkalizację ich wodnych roztworów. Produkty wyjściowe o ogólnym wzorze 12, w którym podstawniki R_1 – R_5 , R_6' i X mają wyżej podane znaczenie, jednakże nie wszystkie te podstawniki oznaczają równocześnie atom wodoru, są nowe.

Wyjściowe związki o wzorze 12, w którym R_1 – R_5 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_6' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, wytwarza się w sposób następujący.

Aminę o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 – R_5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji, albo z estrem kwasu o-aminobenzoesowego o ogólnym wzorze 8, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a X i R_6' mają wyżej podane znaczenie, na przykład przez ogrzewanie ekwimolarnej mieszaniny do temperatury 150–200°C, najlepiej w próżni lub przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego, jak dioksan, toluen lub ksylcn, albo z bezwodnikiem kwasu izatowego o ogólnym wzorze 9, w którym X i R_6' mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze pokojowej, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak czterowodorofuran, dioksan, dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylu, przy czym reakcji towarzyszy wydzielanie się dwutlenku węgla. Reakcję można doprowadzić do końca przez piętnastominutowe ogrzewanie na łaźni wodnej.

Otrzymany w ten sposób amid kwasu o-amino-

benzoesowego o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 – R_5 , R_6' i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia według Bischler'a i Napieralskiego, otrzymując związek o ogólnym wzorze 11, w którym R_1 – R_5 , R_6' i X mają wyżej podane znaczenie, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia w ksylenie w obecności pięciotlenku fosforu lub w tlenochloru fosforu, przy czym aromatyczną grupę aminową należy uprzednio zablokować przez wprowadzenie grupy tozylowej, benzenosulfonylowej, mezylowej lub innej grupy ochronnej. Grupy ochronne można w znany sposób wprowadzić przez reakcję według Schotten-Baumann'a, a po dokonaniu zamknięcia pierścienia można je na powrót odszczepić, najlepiej przez hydrolizę na przykład przez pozostawienie w stężonym kwasie siarkowym w temperaturze pokojowej w ciągu 2–15 godzin. Tak otrzymaną pochodną 3,4-dwuwodorozochinolinę o ogólnym wzorze 11 poddaje się redukcji za pomocą borowodoru sodu we wrzącym etanolu w ciągu 1–3 godzin lub przez katalityczne uwodornienie w kwasie octowym w obecności katalizatora platynowego lub niklowego lub też drogą redukcji na przykład za pomocą cynku, cyny lub żelaza w kwasie solnym, przy czym otrzymuje się pochodną 1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o ogólnym wzorze 12.

Inny sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 12 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 13, w którym R_1 – R_5 mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w ciągu 2–6 godzin pod chłodnicą zwrotną, najlepiej w obecności chloru cynawego lub czterochloru tytanu ze związkiem o ogólnym wzorze 14, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru lub bromu, przy czym korzystnie stosuje się nadmiar związku o ogólnym wzorze 13. Otrzymany w ten sposób związek o ogólnym wzorze 15, w którym R_1 – R_5 , X i Hal mają wyżej podane znaczenie, z kolei poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 16, w którym R_6' ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze 50–60° w ciągu 2–12 godzin w obecności sproszkowanej miedzi i chloru miedzi. Otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 11, który jak to wyżej opisano, poddaje się redukcji, otrzymując związek o ogólnym wzorze 12.

Pochodne czterowodorozochinolin o ogólnym wzorze 12, w którym R_1 – R_5 i X mają znaczenie wyżej podane, a R_6' oznacza atom wodoru, wytwarza się w następujący sposób.

Związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 – R_5 i X mają wyżej podane znaczenie, wytworzony drogą kondensacji aminy o wzorze 4 z chlorkiem o-nitrobenzoilu i ogólnym wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, w środowisku alkalicznym na przykład w roztworze wodorotlenku sodu w mieszaninie wody i czterowodorofuranu lub w roztworze wodorotlenku sodu w mieszaninie wody i dioksanu, poddaje się, jak to wyżej opisano, reakcji zamknięcia pierścienia według Bischler'a i Napieralskiego i tak otrzymaną pochodną 3,4-dwuwodorozochinolinę o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 – R_5 i X mają wyżej podane znacze-

nie, poddaje się redukcji za pomocą borowodoru sodu w połączeniu z katalizatorem palladowo węglowym, otrzymując związek o wzorze 12.

Racemiczne związki o ogólnym wzorze 12 wytworzone według powyższych sposobów można w znany sposób rozszcześcić na ich optycznie czynne składniki.

Związki o ogólnym wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku są w temperaturze pokojowej substancjami krystalicznymi, które można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, na przykład z kwasem fumarowym, mrówkowym, octowym, cytrynowym, maleinowym, winowym, metanosulfonowym, salicylowym, z kwasem solnym i siarkowym. Związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole odznaczają się działaniem uspakajającym na centralny system nerwowy przy średniej lub słabej toksyczności. Działanie na centralny układ nerwowy objawia się w badaniach farmakologicznych obniżeniem aktywności ruchowej u myszy, działaniem spazmolytycznym, działaniem wzajemnym z heksobarbitaliem lub działaniem antagonistycznym do amfetaminy oraz działaniem hamującym refleksy spinalne. Część tych związków wykazuje także działanie obniżające ciśnienie krwi oraz hamuje stany zapalne (patrz niżej).

Ze związków w podanych przykładach wszystkie z wyjątkiem 2-chloro-12,13-dwumetoksy-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinonu-6 wykazują działanie uspakajające na centralny układ nerwowy i dlatego można je stosować jako sedativa, jak środki nasenne, jako środki uspakajające, jako środki tłumiące stany lękowe, jako środki niwelujące napięcie mięśni oraz jako środki przeciwkonwulsyjne.

2-chloro-12,13-dwumetoksy-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6 odznacza się szczególnie cennymi właściwościami przeciwdepresyjnymi i winien znaleźć zastosowanie jako środek przeciwdepresyjny.

Działaniem hamującym stany zapalne odznaczają się związki: 5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, 2-chloro-5-(3'-dwumetyloaminopropyl-1')-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, (—)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6

2-trójfluorometylo-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6 oraz cis-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6.

Działanie obniżające ciśnienie krwi wykazują związki: 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6,

5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6,

2-chloro-5,10,10-trójmetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, 2-chloro-5-(3'-dwumetyloamino-propyl-1')-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6, oraz cis-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6.

Działaniem analgetycznym odznacza się oprócz tego 2-trójfluorometylo-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6.

Dawka dzienna winna wynosić 25—200 mg, a szczególnie dla (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo [2,1-d] benzo [1,4] dwuazepinonu-6 25—150 mg.

Nowe związki można stosować jako leki bądź to same, bądź też w odpowiednich formach gotowego leku do podawania doustnego lub pozajelitowego. W celu wytwarzania odpowiednich form gotowego leku miesza się je z nieorganicznymi substancjami pomocniczymi, farmakologicznie obojętnymi. Jako substancje pomocnicze stosuje się na przykład: do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd., do syropów: między innymi cukier trzcinowy, roztwory cukru inwertowanego, roztwory glukozy i inne, do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itp.

Mieszanki te mogą oprócz tego zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, aromatyzujące, barwniki itp.

Każdy z wymienionych wyżej farmakologicznie czynnych związków może być użyty do podawania doustnego w postaci tabletki o poniższym składzie: 1—2 części środka wiążącego (na przykład tragakant), 3—10% talku, 0,25—1% stearynianu magnezu, odpowiednią ilość substancji czynnej i do 100% wypełniacza na przykład laktozy.

Nowe związki wyjściowe o ogólnych wzorach 4, 5, 8, 9, 13, 14 wytwarza się znanymi metodami. Związki o ogólnym wzorze 5, 7, 12 w przypadku gdy wszystkie podstawniki nie oznaczają równocześnie wodoru, są nowe.

W poniższych przykładach, które bliżej objaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza, przy czym są one korygowane.

Przykład I. 5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6.

a) 1-2-aminofenyl-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Mieszanie składającą się z 2 g 1-(2-aminofenyl)-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 3 g bromoctanu etylu, 1 g trójetyloaminy w 10 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 2½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Roztwór odparowuje się następnie do sucha, pozostałość rozpuszcza w 20 ml etanolu i 10 ml 2n ługu sodowego i tak otrzymany roztwór ogrzewa się do temperatury 60° w ciągu jednej godziny. Po dodaniu 10 ml 2n kwasu solnego alkohol etylowy odparowuje się w próżni, przy czym wykryształizowuje 1-(2-aminofenyl)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolina o temperaturze topnienia 100—130° (granice niewyraźne).

b) 5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

Surową 1-(2-amino-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę ogrzewa się do temperatury 160° w ciągu 30 minut. Krystaliczną pozostałość przekształca się następnie z etanolu, przy czym otrzymuje się związek wymieniony w nagłówku.

Przykład II. 5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

1 g 5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 rozpuszcza się w 6 ml dwumetyloformamidu. Następnie do otrzymanego roztworu dodaje się 0,14 g wodoru sodu (56% w oleju mineralnym) i otrzymaną w ten sposób mieszaninę ogrzewa się do temperatury 80° w ciągu 30 minut.

Skoro uzyska się temperaturę 80°, dodaje się do otrzymanej mieszaniny w ciągu 30 minut roztwór złożony z 0,58 g jodku metylu w 3 ml dwumetyloformamidu. Po ukończeniu dodawania wymienionego roztworu utrzymuje się temperaturę 80° jeszcze w ciągu jednej godziny. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w 8 ml acetonu, po czym wprowadza gazowy, suchy chlorowódor. Wytrąca się przy tym związek wymieniony w nagłówku o temperaturze topnienia 260—262°.

Przykład III. 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) N-(β-feniloetylo)-2-nitro-5-chlorobenzamid.

Roztwór złożony z 6 g chlorku 2-nitro-5-chlorobenzoylu w 6 ml dioksanu dodaje się kroplami przy silnym mieszaniu w ciągu 30 minut do mieszaniny złożonej z 3 g β-feniloetyloaminy i 1 g wodorotlenku sodu w 15 ml wody i 5 ml dioksanu przy temperaturze 35—40°. Mieszaninę miesza się następnie jeszcze w ciągu 30 minut. Skutkiem dodatku większej ilości wody wymieniony w nagłówku związek wykrystalizowuje, po czym przekształca się go z mieszaniny octanu etylu i eteru dwuetylowego. Otrzymany w ten sposób N-(β-feniloetylo)-2-nitro-5-chlorobenzamid krystalizuje w postaci białych słupków o temperaturze topnienia 102—104°.

b) 1-(2-nitro-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolina.

Do gorącego roztworu złożonego z 1 g N-(β-fenilo)-2-nitro-5-chlorobenzamidu w 5 ml ksyleny dodaje się 2 g pięciotlenku fosforu i powstałą mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Następnie rozpuszczalnik organiczny odparowuje się w próżni, a kleistą pozostałość rozkłada za pomocą wody z lodem. Otrzymaną warstwę wodną ekstrahuje się eterem dwuetylowym, przy czym odzyskuje się nie przereagowany materiał wyjściowy. Następnie warstwę wodną alkaliczuje się za pomocą stężonego ługu sodowego. Wytrącony przy tym krystaliczny produkt odsącza się i przekształca z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu. Otrzymana w ten sposób 1-(2-nitro-5-chlorofenilo)-3,4-dwuwodorozochinolina krystalizuje w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 124—125°.

c) 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

10 g 1-(2-nitro-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinoliny rozpuszcza się w 40 ml metanolu i 20 ml dioksanu, po czym do tak otrzymanego roztworu dodaje się jako katalizatora 0,5 g palladu osadzonego na węglu (10% palladu) zawieszonego w 50 ml metanolu i 15 ml wody. Do tego roztworu dodaje się w ciągu 45 minut w temperaturze 50—60° roztwór złożony z 7 g borowodoru sodu w 50 ml metanolu. Następnie nadmiar borowodoru sodu rozkłada się przez dodatek kwasu octowego, po czym odsącza się katalizator. Mieszaninę alkaliczuje się przez dodanie 2 n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, a następnie rozcieńcza wodą, w wyniku czego wykrystalizowuje 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolina. Po przekształceniu z mieszaniny metanolu i wody związek ten topnieje w temperaturze 135—136°.

d) 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Mieszaninę złożoną z 5 g 1-(2-amino-5-chlorofenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 4 g bromooctanu etylu, 2,5 g trójetyloaminy i 1 g jodku sodu w 100 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin.

Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 150 ml etanolu i 40 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór ogrzewa się do temperatury 60° w ciągu 3 godzin. Następnie alkohol odparowuje się w próżni, przy czym wytrąca się nieprzereagowany materiał wyjściowy.

Po przesączeniu do przesączu dodaje się 40 ml 2n kwasu solnego, w wyniku czego produkt reakcji wypada w postaci drobnych białych kryształków. Po przekształceniu z etanolu otrzymuje się 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o temperaturze 163—165°.

e) 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

Surową 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę ogrzewa się do temperatury 170° w ciągu 30 minut. Następnie surowy produkt krystaliczny przekształca się z etanolu otrzymując 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 220—222°.

Przykład IV. 2-chloro-5-etylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

6 g 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 rozpuszcza się w 25 ml oczyszczonego dwumetyloformamidu. Do tak otrzymanego roztworu dodaje się od razu 1,03 g wodoru sodu (56% w oleju mineralnym), po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury 90—100°.

Po upływie 30 minut, w ciągu których mieszaninę miesza się bez przerwy, roztwór staje się mleczno biały, po czym dodaje się 3,56 g jodku etylu rozpuszczonego w 5 ml absolutnego formamidu w ciągu jednej godziny. Następnie otrzymaną mieszaninę

utrzymuje się w ciągu dalszych 90 minut w temperaturze 90—100° i rozpuszczalnik odpędza się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w 150 ml chloroformu, który uprzednio wymyło dwukrotnie 75 ml wody, po czym roztwór suszy się nad siarczanem sodu. Po odsączeniu chloroform usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały brunatny olej pozostawiony w temperaturze 0° krystalizuje z 80 ml 95% etanolu. Kryształy odsąca się i wymywa 10 ml etanolu. Otrzymany w ten sposób 2-chloro-5-etylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 topnieje w temperaturze 168—170°. Po dwóch dalszych przekryształizowaniach z etanolu temperatura topnienia wzrasta do 171—173°.

Przykład V. 2-chloro-5-propargilo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

Analogicznie jak w przykładzie IV otrzymuje się przez reakcję 6 g 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, 1,03 g 56% wodorku sodu i 2,88 g bromku propargilu 2-chloro-5-propargilo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 168—170°.

Przykład VI. 2-chloro-5-allilo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

W sposób opisany w przykładzie IV otrzymuje się 2-chloro-5-allilo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 159—160° drogą reakcji 6 g 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 z 1,03 g 56% wodorku sodu i 2,9 g bromku allilu.

Przykład VII. 2-chloro-5-propylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

Sposobem opisanym w przykładzie IV otrzymuje się 2-chloro-5-propylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 187—190° drogą reakcji 6 g 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 z 1,03 g 56% wodorku sodu i 4,1 g jodku propylu.

Przykład VIII. Dwuchlorowodorek 2-chloro-5-(3'-dwumetyloaminopropylo-1')-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6.

Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie IV otrzymuje się dwuchlorowodorek 2-chloro-5-(3'-dwumetyloaminopropylo-1')-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 o temperaturze topnienia 193—200° (rozkład), drogą reakcji 8 g 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 z 1,39 g 56% wodorku sodu i 4,88 g 3-chloro-1-dwumetyloaminopropanu.

Przykład IX. 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) N-(β-feniloetylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid.

Mieszaninę złożoną z 2 g bezwodnika kwasu

5-chloro-N-metyloizatoowego i 3 g β-feniloetyloaminy w 10 ml dioksanu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 15 minut, przy czym ma miejsce silne wydzielanie się dwutlenku węgla. Dodatek 5 wody do otrzymanego roztworu powoduje wytrącenie się N-(β-feniloetylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 129—131°.

b) N-(β-feniloetylo)-2-metylotozyloamino-5-chlorobenzamid.

10 Do roztworu złożonego z 1 g N-(β-feniloetylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu w 5 ml pirydyny dodaje się 1 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego, po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60° w ciągu 1½ godziny. Następnie mieszaninę odparowuje się w próżni, dodaje 3 ml acetonu i 1 ml wody, po czym tak otrzymaną mieszaninę reakcyjną wstrząsa się przez 30 minut.

Po odparowaniu acetonu dodaje się octanu etylu, po czym warstwę organiczną wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym, następnie z wodą, po czym z roztworem kwaśnego węglanu sodu.

Następnie warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodu, a następnie odparowuje do sucha, w wyniku czego jako pozostałość otrzymuje się oleisty N-(β-feniloetylo)-(2-metylotozyloamino-5-chlorobenzamid.

c) chlorowodorek-1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolini.

30 Otrzymany w powyższy sposób surowy tozylan rozpuszcza się w 10 ml ksyleny, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się 4 g pięciotlenku fosforu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, po czym ksylen odparowuje w próżni, a kleistą pozostałość rozkłada się przez dodatek lodu.

55 Wodną mieszaninę alkaliczuje się stężonym wodnym roztworem ługu sodowego, a następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu i odpędzeniu organicznego rozpuszczalnika, oleistą pozostałość rozpuszcza się w eterze dwuetylowym, po czym z tego roztworu wytrąca się chlorowodorek 1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolini o temperaturze topnienia 240—241° przez wprowadzenie suchego, gazowego chlorowodoru.

d) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolina.

Do 1 g chlorowodoru 1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolini dodaje się porcjami 4 g stężonego kwasu siarkowego przy stałym studzeniu, a otrzymany roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie roztwór ten wylewa się na lód, alkaliczuje wodorotlenkiem sodu, a alkaliczny roztwór ekstrahuje chlorkiem metylenu.

60 Po osuszeniu odparowuje się organiczny rozpuszczalnik, otrzymując w rezultacie jako oleistą pozostałość 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinoline.

e) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Roztwór składający się z 1 g surowej 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinoli-

ny w 8 ml kwasu octowego poddaje się po dodaniu 0,05 g katalizatora platynowego (uwodornieniu) w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru pod normalnym ciśnieniem. Następnie odsącza się katalizator, przesącz odparowuje w próżni, pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu, po czym otrzymany roztwór wytrąca z rozcieńczonym wodnym roztworem ługu sodowego. Po osuszeniu i odparowaniu warstwy organicznej dodaje się pentanu, w wyniku czego wykrystalizowuje w postaci całych słupków 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny. Temperatura topnienia 141–143°.

f) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny.

Mieszaninę składającą się z 8 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny, 10 g bromooctanu etylu i 6,5 g trójetyloaminy w 75 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w 80 ml etanolu i 32 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym roztwór ten ogrzewa do temperatury 60° w ciągu jednej godziny. Następnie etanol odparowuje się w próżni, przy czym wykrystalizowuje już mała część produktu wyjściowego. Odsącza się ją, a do przesącza dodaje 32 ml 2n kwasu solnego, w wyniku czego wytrąca się 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny.

g) 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

Surową 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizocholinę ogrzewa się do temperatury 140° w ciągu jednej godziny.

Otrzymany surowy produkt rozpuszcza się w eterze dwuetylowym i wytrąca chlorowodorek 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6 przez wprowadzenie suchego gazowego chlorowodoru. Temperatura topnienia 267–270°.

Wolną zasadę otrzymuje się z wodnego roztworu chlorowodoru przez dodanie wodorotlenku sodu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 topnieje w temperaturze 95–97°.

Przykład X. (-)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) Rozszczepienie racemicznej 1-(2-metyloamino-5-chlorofenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny na jej optyczne antypody.

Do roztworu składającego się z 8,25 g kwasu d-winowego w 100 ml etanolu dodaje się roztwór składający się z 15 g (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny w 200 ml etanolu oraz 100 ml chlorku metylenu. Przy zagęszczaniu tej mieszaniny wytrąca się jedynie winian (+) zasady.

Osad odsącza się, a zasadę uwalnia z jej soli przez rozdział soli pomiędzy chlorek metylenu, a rozcieńczony wodny roztwór wodorotlenku sodu.

Warstwę organiczną suszy się, a rozpuszczalnik odpędza w próżni. Przez przekrystalizowanie pozostałej surowej zasady z etanolu otrzymuje się (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny.

(α) $\frac{20}{546} = +27,3^\circ$ ($c = 2$ w etanolu).

Przesącz po odsączeniu winianu (+)-zasady odparowuje się w próżni do sucha, a pozostałość rozdziela pomiędzy chlorek metylenu a rozcieńczony wodny roztwór wodorotlenku sodu. Następnie fazę organiczną suszy się, a rozpuszczalnik odpędza w próżni. Pozostałość składającą się w zasadzie z (-)-zasady, przeprowadza się w taki sposób jak wyżej opisano w 1-winian przez dodanie kwasu 1-winowego. Uwolniona w taki sam sposób jak (+)-zasada z jej winianu (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny posiada (α) $\frac{20}{546} = -27,8^\circ$ ($c = 2$ w metanolu).

b) (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny.

Mieszaninę, składającą się z 8 g (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny, 10 g bromooctanu etylu i 6,5 g trójetyloaminy w 75 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór odparowuje się następnie do sucha, pozostałość rozpuszcza w 80 ml etanolu i 32 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym roztwór ten ogrzewa się do temperatury 60° w ciągu jednej godziny. Następnie alkohol odparowuje się w próżni, przy czym wykrystalizowuje mała część materiału wyjściowego, którą następnie odsącza się. Przez dodanie 32 ml 2 n kwasu solnego do wyżej opisanego wodnego alkalicznego roztworu wytrąca się (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny.

(α) $\frac{20}{546} = +64,5^\circ$ ($c = 1,3$ w etanolu).

c) Chlorowodorek (-)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6.

Otrzymaną w przykładzie X b (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizocholinę ogrzewa się do temperatury 140° w ciągu jednej godziny. Surowy produkt rozpuszcza się następnie w acetonie, po czym wprowadza suchy gazowy chlorowodór. Wytrąca się przy tym chlorowodorek (-)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6. (α) $\frac{20}{546} = -313^\circ$ ($c = 2$ w wodzie). Wolną zasadę otrzymuje się z wodnego roztworu chlorowodoru przez dodanie wodorotlenku sodu i przez przekrystalizowanie otrzymanego osadu z etanolu i wody.

Przykład XI. (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorooizochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny.

Mieszaninę, składającą się z 6 g (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorooizochinoliny, 8 g bromooctanu etylu i 4 g trójetyloaminy

w 34 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Otrzymany w ten sposób lekko żółty roztwór oziębia się następnie do temperatury 60°, po czym dodaje powoli w ciągu 15 minut 14 ml wody, w wyniku czego wypadają grube kryształy. Kryształy te odsąca się i przemycza wodą. Otrzymuje się w ten sposób (-)-1-(2-metyloamino-5-chlorofenilo)-(2-karboetoksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o temperaturze topnienia 104–106° (białe słupki).

b) (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

1 g (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboetoksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny ogrzewa się w lodowatym kwasie octowym do wrzenia, po czym rozpuszczalnik organiczny oddestylowuje się przy ciśnieniu atmosferycznym w ciągu 0,5–3 godzin. Po usunięciu pozostałych jeszcze części lotnego rozpuszczalnika w próżni dodaje się etanolu, w wyniku czego wykrystalizowuje (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 190–195°.

Przykład XII. 2-chloro-12,13-dwumetoksy-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) N-(homowetratrylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid.

Mieszaninę składającą się z 1 g bezwodnika kwasu 5-chloro-N-metyloizatowego i 1 g homowetratryloaminy w 4 ml dioksanu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 15 minut, przy czym zachodzi silne wydzielanie się dwutlenku węgla. Do otrzymanego roztworu dodaje się wody, w wyniku czego wytrąca się N-(homowetratrylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid o temperaturze topnienia 96–98°.

b) N-(homowetratrylo)-2-metylotozyloamino-5-chlorobenzamid.

Do roztworu składającego się z 4 g N-(homowetratrylo)-3-metyloamino-5-chlorobenzamidu w 12 ml pirydyny dodaje się 3 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego, po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa w temperaturze 60° w ciągu 1½ godziny. Następnie do tej mieszaniny dodaje się 12 ml acetonu i 4 ml wody, po czym całość wstrząsa w ciągu 30 minut. Po zagęszczeniu do małej objętości dodaje się octanu etylu, po czym fazę organiczną ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym i roztworem wodorotlenku sodu. Następnie fazę organiczną osusza się, a rozpuszczalnik odpędza. Otrzymuje się jako bezpostaciową pozostałość tozylan N-(homowetratrylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu.

c) 1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuwodorozochinolina.

Otrzymany sposobem opisanym w przykładzie XII b surowy tozylan rozpuszcza się w 5 ml gorącego ksylenu, po czym do otrzymanej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 6 g pięciotlenku fosforu. Tę mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie ksylen odpędza się w próżni, a kleistą pozostałość rozkłada przez dodatek lodu.

Powstałą wodną mieszaninę alkalizuje się stężonym wodnym roztworem wodorotlenku, po czym ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną ekstrahuje się następnie rozcieńczonym kwasem solnym. Warstwę wodną alkalizuje się w identyczny sposób jak wyżej, po czym ekstrahuje chlorkiem etylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika organicznego otrzymuje się 1-(2-metylotozyloamino-5-chlorofenilo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuwodorozochinolinę jako bezpostaciową pozostałość.

d) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuwodorozochinolina.

Roztwór sporządzony z 1 g surowego produktu otrzymanego według przykładu XII c pozostawia się w 2,5 g stężonego kwasu siarkowego w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie do tego roztworu dodaje się wodę z lodem i wodorotlenek sodu, a wytrącony mazisty osad ekstrahuje chlorkiem metylenu. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymana tym sposobem 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuwodorozochinolina topnieje w temperaturze 110–112°.

e) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Roztwór złożony z 1 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuwodorozochinoliny w 8 ml kwasu octowego wytrząsa się w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze wodoru i w obecności 0,05 g katalizatora platynowego. Następnie odsąca się katalizator, a przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość rozdziela się pomiędzy chlorek metylenu i rozcieńczony wodny roztwór wodorotlenku sodu. Roztwór organiczny suszy się następnie i uwalnia od rozpuszczalnika. Oleistą pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny octan etylu/eter dwuetylowy. Otrzymana tym sposobem 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolina topi się w temperaturze 145–147°.

f) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Mieszaninę złożoną z 1 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 1 g bromooctanu etylu, 0,6 g trójetylaminy i 0,1 g jodku sodu w 8 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Tak otrzymany roztwór odparowuje się następnie w próżni do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 10 ml etanolu i 3 ml 2n wodnego ługu sodowego. Tak otrzymany roztwór ogrzewa się następnie do temperatury 60° w ciągu jednej godziny. Następnie alkohol odpędza się w próżni, przy czym wykrystalizowują małe ilości związku wyjściowego. Odsąca się je, a do przesączu dodaje 3 ml 2n kwasu solnego i wytrąconą 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę odsąca się.

g) 2-chloro-12,13-dwumetoksy-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

Otrzymaną według przykładu XII f 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę ogrzewa się do temperatury 150° w ciągu jednej godziny. Następnie surowy produkt przekształca się z octanu etylu i w ten sposób otrzymuje 2-chloro-12,13-dwumetoksy-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 175—177°.

Przykład XIII. Chlorowodorek 2-trójfluorometylo-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6.

a) Chlorowodorek 1-(2-chloro-5-trójfluorometylo-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinoliny.

Mieszaninę składającą się z 8 ml chlorku cynowego, 10 g chlorku feniloetylowego i 13 g 2-chloro-5-trójfluorometylo-benzonitrylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin.

Następnie silnie ziębiąc (suchy lód/aceton) dodaje się do oziębionej mieszaniny 25-procentowego roztworu wodorotlenku sodu aż do alkalicznego odczynu roztworu. Następnie mętny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie octanem etylu, po czym fazę organiczną przesącza się. Następnie wymywa się ją wodą i nasyconym roztworem soli kuchennej, po czym suszy nad siarczanem sodu, a rozpuszczalnik organiczny odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, po czym roztwór nasycza suchym gazowym chlorowodorem. Po dodaniu eteru dwuetylowego i oziębieniu do temperatury 0° wytrąca się związek wymieniony w nagłówku, o temperaturze topnienia 212—214°. Związek ten można oczyścić drogą sublimacji przy temperaturze 100° pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

b) 1-(2-metyloamino-5-trójfluorometylo-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolina.

Mieszaninę składającą się z 35 g chlorowodoru 1-(2-chloro-5-trójfluorometylo-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinoliny, 1,7 g chlorku miedzi, 1,7 g sproszkowanej miedzi w 500 ml płynnej metyloaminy ogrzewa się w autoklawie do temperatury 55—60°, po czym utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 12 godzin. Otrzymany produkt reakcji oziębia się następnie, po czym metyloaminę odparowuje w temperaturze pokojowej.

Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml chlorku metylenu, przesącza, a przesącz wymywa dwukrotnie wodą. Po osuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu organicznego rozpuszczalnika otrzymuje się wymieniony w nagłówku związek w postaci słabo żółtego oleju.

c) 1-(2-metyloamino-5-trójfluorometylo-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Mieszaninę składającą się z 30 g 1-(2-metyloamino-5-trójfluorometylo-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinoliny i 8 g borowodoru sodu ogrzewa się w 400 ml 95% etanolu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór oziębia się, po czym dodaje 2n kwasu solnego w celu rozłożenia nadmiaru borowodoru sodu. Następnie alkaliczuje się 2n wodnym roztworem wodorotlenku sodu, po czym roztwór zagęszcza się do 100 ml przez odparowanie rozpuszczalnika w próżni. Na-

stępnie roztwór ten ekstrahuje się trzykrotnie octanem etylu. Fazę organiczną wymywa się dwukrotnie nasyconym roztworem soli kuchennej, po czym suszy nad siarczanem sodu. Przez odparowanie rozpuszczalnika w próżni i przekształcanie z etanolu otrzymuje się wymieniony w nagłówku związek o temperaturze topnienia 125—129°.

d) 1-(2-metyloamino-5-trójfluorometylo-fenilo)-2-karboetoksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolina.

Mieszaninę składającą się z 1 g 1-(2-metyloamino-5-trójfluorometylo-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 1 g bromooctanu etylu i 0,7 g trójetyloaminy w 30 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Następnie rozpuszczalnik odpędza się w próżni, pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu, roztwór wymywa wodą, po czym suszy nad siarczanem sodu i w końcu uwalnia w próżni od rozpuszczalnika. Oleistą pozostałość destyluje się w temperaturze 130° i pod ciśnieniem 0,5 mm Hg, a destylat przekształca się z pentanu. Otrzymany w ten sposób wymieniony w nagłówku związek topnieje w temperaturze 80—82°.

e) Chlorowodorek 2-trójfluorometylo-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6.

Do roztworu 0,1 g metalicznego sodu w 200 ml absolutnego 2-metoksy-etanolu dodaje się 10 g 1-(2-metyloamino-5-trójfluorometylo-fenilo)-2-karboetoksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, po czym całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu. Fazę organiczną wymywa się dwukrotnie wodą, po czym suszy nad siarczanem sodu, a w końcu rozpuszczalnik odpędza w próżni, w wyniku czego pozostaje lekko brązowy olej. Olej rozpuszcza się w octanie etylu i powstały roztwór nasycza suchym, gazowym chlorowodorem. Po oziębieniu wytrąca się chlorowodorek wymienionego w nagłówku związku o temperaturze topnienia 221—225°.

Przykład XIV. 2-chloro-5,10,10-trójmetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) N-(2-metylo-2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid.

Mieszaninę składającą się z 2 g bezwodnika kwasu 5-chloro-N-metyloizatowego i 1,5 g 2-metylo-2-fenylpropyloaminy w 10 ml dioksanu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 15 minut, przy czym zachodzi silne wydzielanie się dwutlenku węgla. Do otrzymanego roztworu dodaje się wody, w wyniku czego wytrąca się N-(2-metylo-2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid o temperaturze topnienia 126—127°.

b) N-(2-metylo-2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid.

Do roztworu składającego się z 0,85 g N-(2-metylo-2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu w 2,5 ml pirydyny dodaje się 1 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i tak otrzymaną mie-

szaninę ogrzewa do temperatury 60° w ciągu 1½ godziny. Następnie odparowuje się w próżni, dodaje 3 ml acetonu i 1 ml wody, po czym tak otrzymaną mieszaninę wstrząsa w ciągu 30 minut. Po odparowaniu acetonu dodaje się octanu etylu, po czym warstwę organiczną ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym i wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodu, po czym rozpuszczalnik usuwa przez odparowanie. Otrzymuje się oleistą pozostałość, która wykryształizowuje przez pozostawienie jej w 5 ml eteru dwuetylowego. Otrzymany przy tym N-(2-metylo-2-fenylpropylo)-2-metylotyloamino-5-chlorobenzamid topnieje w temperaturze 127—130°.

c) Chlorowodorek 1-(2-metylotyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolinoliny.

10 g otrzymanego według przykładu XIV b N-(2-metylo-2-fenylpropylo)-2-metylotyloamino-5-chlorobenzamidu dodaje się do 75 ml tlenochlorku fosforu, po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej (20°) i odparowuje w próżni. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 300 ml chlorku metylenu. Otrzymany roztwór wymywa się najpierw lodowato zimnym 1n wodnym roztworem wodorotlenku sodu (dwa wymycia, do których zużywa się w przybliżeniu 120 ml roztworu wodorotlenku sodu), następnie wodą, a w końcu nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu. Tak wymytą fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodu i uwalnia od rozpuszczalnika w próżni. Pozostałość rozpuszcza w 60 ml acetonu, po czym tak otrzymany roztwór wysycha suchym gazowym chlorowodorem. Następnie podgęszcza się do połowy objętości w próżni, dodaje 30 ml eteru dwuetylowego, w wyniku czego wytrąca się chlorowodorek 1-(2-metylotyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolinoliny o temperaturze topnienia 260° (rozkład).

d) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolina.

Do 6,8 g chlorowodoru 1-(2-metylotyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolinoliny dodaje się powoli stale ziębiąc 15 ml stężonego kwasu siarkowego, po czym otrzymany roztwór pozostawia w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie roztwór wylewa się na lód, alkalizuje wodorotlenkiem sodu, po czym alkaliczny roztwór ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór osusza się i uwalnia od organicznego rozpuszczalnika. Otrzymana 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolina topnieje w temperaturze 125—128°.

e) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolina.

16 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolinoliny zawiesza się w 200 ml 95% etanolu, do zawiesiny dodaje 3,5 g borowodoru sodu i tak otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Następnie oziębia się do temperatury po-

kojowej i zakwasza 2n kwasem solnym. Następnie nastawia się wartość pH na 9 za pomocą 2n wodnego ługu sodowego, podgęszcza do 1/3 objętości w próżni i tak stężony roztwór ekstrahuje dwukrotnie każdorazowo po 150 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne wymywa się następnie wodą i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, osusza siarczanem sodu i uwalnia w próżni od rozpuszczalnika. Oleista pozostałość krystalizuje z mieszaniny eter dwuetylowy/pentan. Otrzymana w ten sposób 1-(2-metylo-amino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolina topnieje w temperaturze 110—112°.

f) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolina.

10 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinoliny rozpuszcza się w 90 ml etanolu i do tak otrzymanego roztworu dodaje 10 g bromooctanu metylu i 7 g trójetyloaminy. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość miesza się w 200 ml octanu etylu i 100 ml wody, obie fazy rozdziela, po czym fazę wodną ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml octanu etylu. Fazy organiczne łączy się razem i wymywa wodą oraz nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu. Tak przygotowaną fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodu, po czym rozpuszczalnik organiczny odparowuje w próżni. Pozostałość przekryształizowuje się w 75 ml mieszaniny złożonej z benzenu i pentanu (1:1). Wytrącone kryształy odsącza się i tak otrzymana 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksymetylo-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolina topnieje w temperaturze 111—113°. 2 g tego związku rozpuszcza się w 10 ml etanolu i do otrzymanego roztworu dodaje 10 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Następnie roztwór oziębia się do temperatury pokojowej, po czym dodaje doń 10 ml 1n kwasu solnego. Wytrącone kryształy odsącza się i suszy. Tak otrzymana 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolina topi się w temperaturze 212—216°.

g) 2-chloro-5,10,10-trójmetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodoroizochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

2 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinoliny ogrzewa się do temperatury 200° w ciągu 40 minut. Następnie pozostałość przekryształizowuje się z mieszaniny, złożonej z 5 ml chlorku metylenu i 10 ml eteru dwuetylowego, w wyniku czego otrzymuje się 2-chloro-5,10,10-trójmetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodoroizochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 o temperaturze topnienia 190—194°.

Przykład XV. Cis- i trans-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodoroizochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6.

a) N-(2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid.

Mieszaninę składającą się z 2 g bezwodnika kwasu 5-chloro-N-metyloizotawowego i z 1,6 g 2-fenylpropyloaminy w 10 ml dioksanu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 15 minut, przy czym wydziela się dwutlenek węgla. Do otrzymanego roztworu dodaje się wody, w wyniku czego wytrąca się N-(2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamid o temperaturze topnienia 100—103°.

b) N-(2-fenylpropylo)-2-metylotozyloamino-5-chlorobenzamid.

Do roztworu składającego się z 0,8 g N-(2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu w 2,5 ml pirydyny dodaje się 1 g chlorku kwasu p-tuenosulfonowego i tak otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60° w ciągu 1½ godziny. Następnie odparowuje się w próżni, dodaje 3 ml acetonu i 1 ml wody i tak otrzymaną mieszaninę reakcyjną wstrząsa w ciągu 30 minut. Po odparowaniu acetonu dodaje się octanu etylu, po czym warstwę organiczną wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym i z wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu. Na końcu fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się N-(2-fenylpropylo)-2-metylotozyloamino-5-chlorobenzamid o temperaturze topnienia 89—91° (rozkład).

c) Chlorowodorek 1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodorooizochinolin.

Do 43 ml tlenochlorku fosforu dodaje się 10 g otrzymanego według przykładu XV b N-(2-fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu, po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie oziębia się do temperatury pokojowej i odparowuje w próżni. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 300 ml chlorku metylenu. Tak wytworzony roztwór wymywa się najpierw lodowatą zimnym roztworem wodnym 1n wodorotlenku sodu (2 wymycia, do których zużywa się w przybliżeniu 120 ml roztworu wodorotlenku sodu), następnie wodą i w końcu nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu. Tak przemyty roztwór suszy się nad siarczanem sodu, a następnie rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 60 ml acetonu, a utworzony roztwór nasycza suchym gazowym chlorowodorek. Następnie objętość roztworu zmniejsza się przez odparowanie do połowy, po czym dodaje 30 ml eteru dwuetylowego. W wyniku tego wytrąca się chlorowodorek 1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodorooizochinolin o temperaturze topnienia 254°.

d) 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodorooizochinolin.

Do 46 g otrzymanego według przykładu XVc chlorowodoru 1-(2-metylotozyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodorooizochinolin dodaje się powoli stale ziębiąc 100 ml stężonego kwasu siarkowego, po czym tak otrzymany roztwór pozostawia w temperaturze pokojowej przez noc. Roztwór ten wylewa się następnie na lód i alkaliczuje wodorotlenkiem sodu. Alkaliczny roztwór ekstrahuje się chlorkiem metylenu, roztwór organiczny suszy, a organiczny rozpuszczalnik odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 1-(2-metyloamino-5-

chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodorooizochinolinę o temperaturze topnienia 108—110°.

e) Cis i trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin.

18,5 g 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodorooizochinolin zawieszają się w 200 ml 95% etanolu, po czym do otrzymanej zawiesiny dodaje się 7 g chlorowodoru sodu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Następnie oziębia się do temperatury pokojowej i zakwasza 2n kwasem solnym. Po dodaniu 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, przy czym wartość pH nastawia się na 9, odparowuje się w próżni do 1/3 objętości i tak zatężony roztwór ekstrahuje dwukrotnie po 150 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne wymywa się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy nad siarczanem sodu, a następnie odparowuje w próżni, przy czym otrzymuje się oleistą pozostałość. Olej ten przekształca się z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu, w wyniku czego otrzymuje się 14 g cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin o temperaturze topnienia 142—144° i 2,2 g izomeru trans o temperaturze topnienia 81—84° (po przekształceniu z mieszaniny eteru dwuetylowego/pentan).

f) Cis- i trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin.

2 g otrzymanej według przykładu XV e cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin rozpuszcza się w 20 ml absolutnego etanolu, po czym do tak otrzymanego roztworu dodaje się 1,7 g bromooctanu metylu i 2 g trójetyloaminy.

Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie rozpuszczalnik odparowuje. Pozostałość miesza się w 200 ml octanu etylu i 100 ml wody. Obie fazy się rozdziela, po czym fazę wodną ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml octanu etylu, fazy organiczne łączy się razem, po czym wymywa je wodą, a następnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu. Fazę organiczną suszy się następnie nad siarczanem sodu i odparowuje w próżni. Przez dodanie 75 ml mieszaniny składającej się z benzenu i pentanu (1:1) do pozostałego roztworu organicznego, krystalizuje cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin o temperaturze topnienia 111—113°. Odpowiedni związek trans o temperaturze topnienia 99—102° otrzymuje się według wyżej opisanego sposobu wtedy, jeśli wychodzi się z trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin.

g) Cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin.

2 g otrzymanej według przykładu XV f cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorooizochinolin rozpuszcza się w 10 ml etanolu i otrzymany roztwór miesza się z 10 ml 1n wodnego roztworu wodoro-

tlenku sodu. Mieszaninę ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny, następnie oziębia do temperatury pokojowej, po czym dodaje 10 ml 1n kwasu solnego. Wytrącone w wyniku tego kryształy odsąca się i suszy. Tak otrzymana cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolina topi się w temperaturze 260—266°.

h) Cis-2-chloro-5,6-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6.

2 g otrzymanej według przykładu XV cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny ogrzewa się do temperatury 200° w ciągu 40 minut. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się następnie z mieszaniny składającej się z 5 ml chlorku metylenu i 10 ml eteru dwuetylowego, otrzymując w ten sposób cis-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6 o temperaturze topnienia 179—181°.

i) Trans-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon 6.

10 g trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny rozpuszcza się w roztworze 0,1 g sodu w 100 ml metoksyetanolu, po czym tak otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Następnie oziębia się do temperatury pokojowej, a rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w 150 ml chlorku metylenu i tak otrzymany roztwór ekstrahuje dwukrotnie po 50 ml wody. Tak wymyty roztwór organiczny suszy się nad siarczanem sodu, a następnie podgęszcza do objętości 30 ml przez odparowanie rozpuszczalnika. Następnie dodaje się 100 ml eteru dwuetylowego. Utworzone przy tym kryształy odsąca się i wymywa eterem dwuetylowym. Tak otrzymany trans-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinon-6 topnieje w temperaturze 187—189°.

W taki sam sposób otrzymuje się z wytworzonego według przykładu XV f izomeru cis, odmianę izomeryczną cis wymienionego w nagłówku związku o temperaturze topnienia 179—181°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinol[2,1-d]benzo[1,4]dwuazepinonów-6 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub rodnik metoksyloowy, R_3 i R_4 — atom wodoru, lub rodnik metylowy, R_5 oznacza atom wodoru, R_6 — atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, niższą grupę dwualkiloaminoalkilową, grupę alkinyłową, bądź alkenyłową, z których każda zawiera 3—4 atomów węgla, a X oznacza atom wodoru, chloru lub grupę trójlfluorometylową w postaci form optycznie czynnych, znamieny tym, że optycznie czynne lub dia-

stereoizomeryczne postacie związku o ogólnym wzorze 12 w którym R_1 — R_5 i X mają podane wyżej znaczenie, a R_6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla poddaje się reakcji z niższym estrem alkilowym kwasu bromo- względnie chlorooctowego, a otrzymany związek diastereoizomeryczny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 — R_5 , R_6 i X mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza niższy rodnik alkilowy, albo bezpośrednio albo po zhydrolizowaniu grupy estrowej poddaje się reakcji cyklizacji, przy czym otrzymuje się związki optycznie czynne lub diastereoizomeryczne o ogólnym wzorze 1a, w którym R_1 — R_5 , R_6 i X mają wyżej podane znaczenie albo optycznie czynne lub diastereoizomeryczne związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 — R_5 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R_6'' — Y, w którym R_6'' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o 3 lub 4 atomach węgla, alkenyłowy o 3 lub 4 atomach węgla lub niższą grupę dwualkiloaminoalkilową, a Y oznacza atom chloru, bromu, lub jodu, przy czym otrzymuje się związki optycznie czynne lub diastereoizomeryczne o ogólnym wzorze 1b, w którym R_1 — R_5 , R_6 i X mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymane ewentualnie optycznie czynne lub racemiczne lub diastereoizomeryczne związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami organicznymi bądź nie-organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że racemiczne związki o ogólnym wzorze 1 rozszczepia się na enancjomery optycznie czynne.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że w przypadku otrzymania mieszaniny związków diastereoizomerycznych o ogólnym wzorze 1 rozdziela się ją w znany sposób na poszczególne diastereoizomery.
4. Sposób według zastrz. 1 znamieny tym, że reakcję związku o ogólnym wzorze 12 z niższym estrem kwasu chloro- lub bromooctowego prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.
5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję bezpośredniej cyklizacji związku o ogólnym wzorze 2, prowadzi się przez ogrzewanie tego związku do wrzenia w β -metoksyetanolu, w obecności β -metoksyetanolanu sodu, bądź w III rzęd. butanolu, w alkoholu izoamylowym lub w kwasie octowym lodowatym.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję cyklizacji związku o ogólnym wzorze 2, po uprzednim zhydrolizowaniu grupy estrowej prowadzi się przez ogrzewanie tego związku do temperatury 120—200° w ciągu 10—60 minut.
7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję związku o ogólnym wzorze 3 ze związkiem o wzorze R_6'' — Y prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, w obecności mocnej bezwodnej zasady.
8. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że

- niższy ester alkilowy kwasu chloro- lub bromoocetowego poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 12, w którym R_1-R_5 , R_6' i X mają znaczenie wyżej podane z tym, że wszystkie te podstawniki nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru, otrzymanym na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 4, w którym R_1-R_5 mają wyżej podane znaczenie, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, a X i R_6' mają wyżej podane znaczenie, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 9, w którym X i R_6' mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 10, w którym R_1-R_5 , R_6' i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji po uprzednim zablokowaniu wolnej grupy aminowej grupą ochronną, a następnie otrzymany po usunięciu grupy ochronnej związek o ogólnym wzorze 11, w którym R_1-R_5 , R_6' i X mają wyżej podane znaczenie redukuje się do związku o ogólnym wzorze 12.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że niższy ester alkilowy kwasu bromo- lub chloroocetowego poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 12, w którym R_1-R_5 , R_6' i X mają znaczenie wyżej podane z tym, że wszystkie te rodniki nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru, otrzymanym na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 13, w którym R_1-R_5 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 14, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru lub bromu, a otrzymany związek o wzorze 15, w którym R_1-R_5 , X i Hal mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 16, w którym R_6' ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 11, w którym R_1-R_5 , R_6' i X mają wyżej podane znaczenie redukuje się do związku o ogólnym wzorze 12.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że niższy ester alkilowy kwasu chloro- lub bromoocetowego poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 12, w którym R_1-R_5 i X mają znaczenie wyżej podane, a R_6' oznacza atom wodoru, z tym że wszystkie te podstawniki nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru, otrzymanym na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 4, w którym R_1-R_5 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym X posiada wyżej podane znaczenie, w środowisku alkalicznym, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_1-R_5 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 7, w którym R_1-R_5 i X mają wyżej podane znaczenie, redukuje się do związku o ogólnym wzorze 12.
11. Sposób według zastrz. 8 i 9, **znamienny tym**, że redukcję związku o ogólnym wzorze 11 prowadzi się za pomocą wodoru sodowo-borowego we wrzącym alkoholu etylowym.
12. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że redukcję związku o ogólnym wzorze 7 prowadzi się za pomocą wodoru sodowo-borowego w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu.
13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-(2-aminofenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromoocetanem etylu, po czym produkt reakcji zmydla się, a otrzymaną 1-(2-aminofenilo)-2-karbometoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji cyklizacji do 5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.
14. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 poddaje się reakcji z jodkiem metylu w obecności wodoru sodu, a otrzymany 5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6, przeprowadza się następnie w sól addycyjną z kwasem.
15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromoocetanem etylu, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie, a otrzymaną 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji cyklizacji do 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
16. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 poddaje się reakcji z jodkiem etylu w obecności wodoru sodu, a otrzymany 2-chloro-5-etylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6, przeprowadza się ewentualnie następnie w sól addycyjną z kwasem.
17. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 poddaje się reakcji z bromkiem propargilu w obecności wodoru sodu, a otrzymany 2-chloro-5-propargilo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6, przeprowadza się ewentualnie następnie w sól addycyjną.
18. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 poddaje się reakcji z bromkiem allilu w obecności wodoru sodu, a otrzymany 2-chloro-5-allilo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 przeprowadza się następnie ewentualnie w sól addycyjną.
19. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 poddaje się reakcji z jodkiem propylu w obecności wodoru sodu, a otrzymany 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwa-

- azepinon-6 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną.
20. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 2-chloro-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo-[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6 poddaje się reakcji z 1-dwumetyloaminopropanem w obecności wodoru sodu, a otrzymany 2-chloro-5-(β' -dwumetyloamino-propylo-1')-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinon-6, przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
 21. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-(2-metylo-amino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie a otrzymaną 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji do 2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
 22. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie, a otrzymaną (+)-1-(2-metyloamino-5-chlorofenilo)-2-karbometoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji, do (-)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się następnie ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
 23. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, a otrzymaną (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboetoksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji do (+)-2-chloro-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który następnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.
 24. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, po czym produkt reakcji poddaje hydrolizie, a otrzymaną w ten sposób 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji do 2-chloro-12,13-dwumetoksy-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie następnie w sól addycyjną z kwasem.
 25. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że 1-(2-metyloamino-5-trójfliuorometylo-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, a otrzymaną 1-(2-metyloamino-5-trójfliuorometylo-fenilo)-2-karboetoksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji cyklizacji do 2-trójfliuoro-

- metylo-5-metylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
- 5 26. Sposób według zastrz. 1 i 6, **znamienny tym**, że 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie, a otrzymaną 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karboksymetylo-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji do 2-chloro-5,10,10-trójmetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
 - 10 27. Sposób według zastrz. 1 i 6, **znamienny tym**, że cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie, a otrzymaną cis-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksy-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji do cis-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
 - 15 28. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się reakcji z bromooctanem etylu, a otrzymaną trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-2-karbometoksymetylo-4-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę poddaje się cyklizacji do trans-2-chloro-5,10-dwumetylo-5,6,7,9,10,14b-sześciowodorozochinolo[2,1-d]benzo[1,4]dwaazepinonu-6, który przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.
 - 20 29. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że bromooctan etylu poddaje się reakcji z 1-(2-amino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinoliną otrzymaną w wyniku reakcji β -fenyloetyloaminy z chlorkiem kwasu 2-nitro-5-chlorobenzoowego, cyklizacji otrzymanego N-(β -fenyloetylo)-2-nitro-5-chlorobenzamidu i katalitycznej redukcji otrzymanej 1-(2-nitro-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolinę.
 - 25 30. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że bromooctan etylu poddaje się reakcji z 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodorozochinoliną, otrzymaną w wyniku reakcji β -fenyloetyloaminy z bezwodnikiem kwasu 5-chloro-N-metyloizatowego, cyklizacji otrzymanego N-(β -fenyloetylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu, po uprzednim zablokowaniu wolnej grupy aminowej grupą toluenosulfonową, i następną redukcję otrzymanej po usunięciu grupy ochronnej, 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-3,4-dwuwodorozochinolinę.
 - 30 31. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że bromooctan etylu poddaje się reakcji z 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinoliną, otrzymaną w
 - 35

wyniku reakcji homoweratryloaminy z bezwodnikiem kwasu 5-chloro-N-metyloizatowego, cyklizacji otrzymanego N-(homoweratrylo)-3-metyloamino-5-chlorobenzamidu, po uprzednim zablokowaniu wolnej grupy aminowej grupą toluenosulfonową, i następną redukcję otrzymanej po usunięciu grupy ochronnej 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuwodoroizochinoliny.

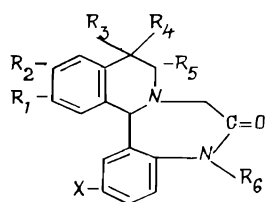
32. Sposób według zastrz. 9 i 11, znamienny tym, że bromooctan etylu poddaje się reakcji z 1-(2-metyloamino-5-trójkfluorometylo-fenilo)-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliną, otrzymaną w wyniku reakcji α -chlorofenylometanu z 2-chloro-5-trójkfluorometylo-benzonitrylem, reakcji otrzymanej 1-(2-chloro-5-trójkfluorometylo-fenilo)-3,4-dwuwodoroizochinoliny z metyloaminą oraz redukcji otrzymanej 1-(2-metyloamino-5-trójkfluorometylo-fenilo)-3,4-dwuwodoroizochinoliny.

33. Sposób według zastrz. 8 i 11, znamienny tym, że bromooctan metylu poddaje się reakcji z 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliną, otrzymaną w wyniku reakcji 2-metylo-2-fenylpropyloaminy z bezwodnikiem kwasu 5-chloro-N-metyloizatowego, cyklizację otrzymanego N-(2-metylo-2-

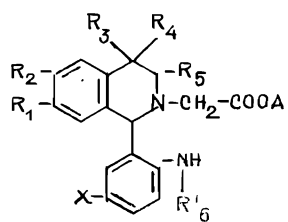
fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu, po uprzednim zablokowaniu wolnej grupy aminowej za pomocą grupy toluenosulfonowej, i następną redukcję otrzymanej po usunięciu grupy ochronnej 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinoliny.

34. Sposób według zastrz. 8 i 11, znamienny tym, że bromooctan metylu poddaje się reakcji z cis-, lub trans-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliną, otrzymaną w wyniku reakcji 2-fenylpropyloaminy z bezwodnikiem kwasu 5-chloro-N-metyloizatowego, cyklizacji otrzymanego N-(fenylpropylo)-2-metyloamino-5-chlorobenzamidu, po uprzednim zablokowaniu wolnej grupy aminowej i redukcji otrzymanej po usunięciu grupy ochronnej 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-4-metylo-3,4-dwuwodoroizochinoliny, po czym produkt reakcji rozdziela się na izomery cis i trans znanymi metodami.

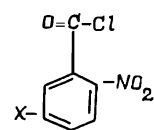
35. Sposób według zastrz. 30, znamienny tym, że 1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę rozszczepia się na (-)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę i (+)-1-(2-metyloamino-5-chloro-fenilo)-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę.



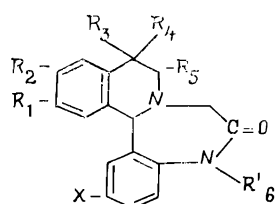
Wzór 1



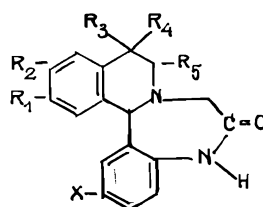
Wzór 2



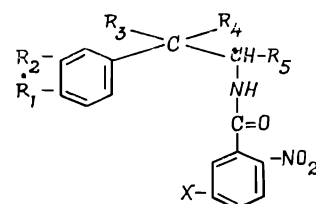
Wzór 5



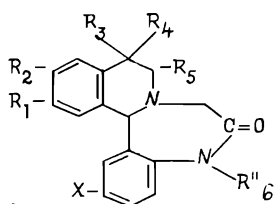
Wzór 1a



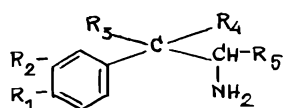
Wzór 3



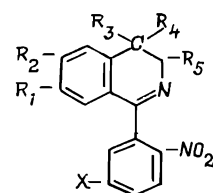
Wzór 6



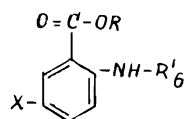
Wzór 1b



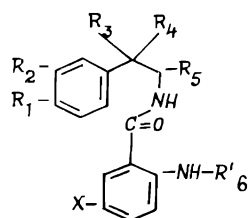
Wzór 4



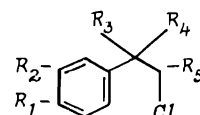
Wzór 7



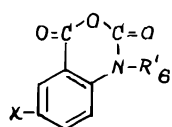
Wzór 8



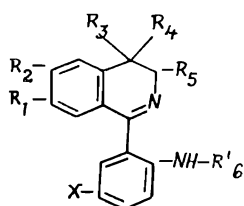
Wzór 10



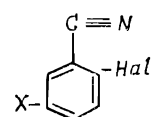
Wzór 13



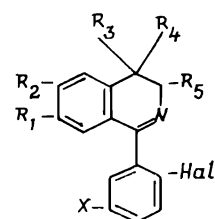
Wzór 9



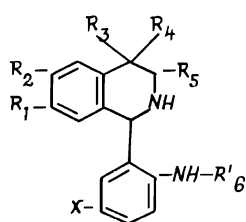
Wzór 11



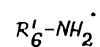
Wzór 14



Wzór 15



Wzór 12



Wzór 16