

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

60 146

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 5

Zgłoszono: 12.VII.1966 (P 115 575)

Pierwszeństwo: 13.VII.1965 dla zastrz. 3
26.VII.1965 dla zastrz. 1
Szwajcaria

MKP C 07 d, 41/08

Opublikowano: 10.VII.1970

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych azepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru albo rodnik metylowy, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru albo niższe rodniki alkilowe, albo też grupa $-NR_3R_4$, ewentualnie łącznie z grupą iminową, niższą grupą alkiloiminową, grupą hydroksyalkiloiminową, albo grupą alkanooiloksyalkiloiminową jako członem pierścienia oznaczającego nasycony rodnik heterocykliczny o 5—7 członach w pierścieniu, oraz ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi i organicznymi.

Związki o wzorze 1 działają na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Działają przy podaniu doustnym, doodbytniczym albo pozajelitowym uspokajająco, przeciwkonwulsyjnie oraz potęgую na narkozę; hamującą odruchy monosynaptyczne i polisynaptyczne oraz działają antagonyście w stosunku do leków, które jak np. tetrabenazyna, działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Związki te wykazują także działanie spazmolityczne, histaminolityczne i potęgуюce aktywność noradrenaliny. Te właściwości farmakologiczne powodują, że nowe związki nadają się do leczenia stanów napięcia i stanów pobudzenia.

W związkach o ogólnym wzorze 1, R_2 , R_3 i R_4 jako niższe rodniki alkilowe oznaczają korzystnie rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropy-

2

lowy, butylowy, izobutylowy, II-rzęd. butylowy i III-rzęd. butylowy albo R_3 i R_4 tworzą łącznie z atomem azotu, z którym są związane rodnik heterocykliczny taki jak 1-pirolidynylowy, piperidynowy, sześciowodoro-1 H-azepinyłowy-1, 1-piperazynyłowy, 4-metylo-1-piperazynyłowy, 4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynyłowy, 4-(2-acetoksyetylo)-1-piperazynyłowy, 4-(2-trójmetyloacetyloetylo)-1-piperazynyłowy, sześciowodoro-1 H-1, 4-dwuazepinyłowy-1, 4-metylosześciowodoro-1 H-1, 4-dwuazepinyłowy-1, albo 4-(2-hydroksyetylo)-sześciowodoro-1 H-1, 4-dwuazepinyłowy-1.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez reakcję zdolnego do reakcji estru związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 albo grupa $-NR_3R_4$ mają znaczenie wyżej podane, albo ze związkiem metalu N-acylowej pochodnej niższej alkiloaminy, produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie w celu odszczepienia rodnika acylowego związanego z atomem azotu w łańcuchu bocznym i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 z grupą iminową jako członem pierścienia w grupie NR_3R_4 , ewentualnie traktuje się niższym tlenkiem alkilenu, zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu, albo zdolnym do reakcji estrem niższego alkanooiloksyalkanolu i ewentualnie związek o ogólnym wzorze 1 zawierający niższą grupę hy-

droksyalkiloiminową jako człon pierścienia w grupie $-NR_2R_4$ acyluje się, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym albo organicznym.

Według odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a grupa $-NR_2R_4$ oznacza grupę piperazynową lub sześciowodoro-1H-1, 4-dwuazepinową, otrzymuje się przez reakcję estru związku o wzorze 2 z N-acylową pochodną piperazyń lub sześciowodoro-1H-1, 4-dwuazepiny, od produktu reakcji odszczepia się rodnik acylowy na drodze hydrolizy i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Jako zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 2 stosuje się halogenki, zwłaszcza bromki, estry kwasu sulfonowego jak np. estry kwasu toluenosulfonowego albo estry kwasu metylosulfonowego.

Reakcję zdolnego do reakcji estru związku o ogólnym wzorze 2 z aminą o ogólnym wzorze 3 prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, przy czym nadmiar aminy może służyć jako środek wiążący kwas i ewentualnie także jako środowisko reakcji. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się np. węglowodory takie jak benzen albo toluen, niższe alkanole jak metanol albo etanol, niższe alkanony jak aceton albo metyloetyloketon oraz wodę. Zależnie od znaczenia R_1 , R_2 , R_3 i R_4 reakcja jest mniej lub więcej egzotermiczna, a w razie potrzeby reakcję doprowadza się do końca przez ogrzanie mieszaniny reakcyjnej. Zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji, np. z dwumetyloaminą, metyloetyloaminą, dwuetyloaminą, dwupropyloaminą, dwubutyloaminą, metyloaminą, etyloaminą, propyloaminą, izopropyloaminą, II-rzędową butyloaminą, amoniakiem, piroldyną, piperydyną, sześciowodoro-1 H-azepiną, 1-metylopiperazyną, piperazyno-1-etanolem, 1-(2-acetoksyetylo)-piperazyną, 1-(2-trójmetyloacetyloksyetylo)-piperazyną albo z 1-metylosześciowodoro-1H-1, 4-dwuazepiną.

Reakcję zdolnego do reakcji estru związku o ogólnym wzorze 2 z N-acylową pochodną piperazyń albo sześciowodoro-1 H-1, 4-dwuazepiny, jak np. pochodną N-formylową, N-acetylową, N-fenoksytiokarbonylową, albo niższą pochodną N-alkoksykarbonylową albo pochodną N-alkilotiokarbonylową albo też ze związkiem metalu N-acylowej pochodnej niższej alkiloaminy, jak np. ze związkiem sodu niższej N-formyloalkiloaminy, N-alkoksykarbonyloalkiloaminy, N-fenoksykarbonyloalkiloaminy, N-alkoksytiokarbonyloalkiloaminy, albo N-fenoksytiokarbonyloalkiloaminy, prowadzi się np. w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika w warunkach bezwodnych. Wymienione pochodne pieperazyń albo pochodne sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepiny poddaje się reakcji w obecności środka wiążącego kwas, zwłaszcza w obecności nadmiaru zasadowej substancji wyjściowej. Jako rozpuszczalniki do tych reakcji stosuje się

np. węglowodory, jak benzen albo toluen. Rodnik acylowy otrzymanego produktu reakcji związany z atomem azotu w łańcuchu bocznym można następnie odszczepić ogrzewając produkt reakcji z wodorotlenkiem metalu alkalicznego, jak wodorotlenek potasowy w środowisku rozpuszczalnika organicznego. Jako środowisko reakcyjne stosuje się rozpuszczalniki zawierające grupy wodorotlenowe, jak glikol etylenowy albo glikol dwuetylenowy, niższe etery alkilowe albo niższe alkanole jak etanol. Stosując niższe alkanole należy reakcję prowadzić w naczyniu zamkniętym. Poza tym hydrolizę prowadzi się np. przez gotowanie z alkanolowym roztworem kwasu solnego.

Niższe rodniki hydroksyalkilowe albo alkanoksyalkilowe wprowadza się do wolnej grupy iminowej związków o ogólnym wzorze 1, w którym grupa $-NR_2R_4$ tworzy rodnik heterocykliczny z grupą iminową jako członem pierścienia, traktując te związki, zwłaszcza związki 1-piperazyńlowe albo związki sześciowodoro-1 H-1,4-dwuazepinyłowe-1, np. tlenkiem etylenu, tlenkiem propylenu, 2-bromoetanolem, 2-(p-tolilosulfonyloksy)etanolem albo też octanem 2-bromoetylu. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, do którego dodaje się środka wiążącego kwas w przypadku, kiedy reakcja przebiega z odszczepieniem 1 równoważnika molowego kwasu. Jako rozpuszczalniki stosuje się np. węglowodory jak benzen albo toluen, niższe alkanony, jak aceton albo metyloetyloketon, a jako środki wiążące kwas — węglany metali alkalicznych, jak węglan potasowy.

Grupy wodorotlenowe związków o ogólnym wzorze 1, w którym grupa $-NR_2R_4$ razem z niższą grupą hydroksyalkiloiminową jako członem pierścienia tworzy rodnik heterocykliczny, zwłaszcza związków 4-hydroksyalkilo-1-piperazyńlowych albo związków 4-hydroksyalkilosześciowodoro-1 H-1,4-dwuazepinyłowych-1, acyluje się ogrzewając te związki np. w bezwodniku niższego kwasu alkanokarboksylowego, takiego jak kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy albo kwas piwalinowy albo też traktując je halogenkiem kwasowym w środowisku III-rzęd. aminy, takiej jak pirydyna, albo też sodowe pochodne związków hydroksyalkilowych poddaje się reakcji z halogenkami kwasowymi.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2, jak np. 10-bromometylo- albo 10-(α -bromoetylo)-5-alkilo-5H-dwubenzo- [b, f] azepinę, wytwarza się np. przez bromowanie 10-metylo- lub 10-etylo-5-alkilodwubenzo [b, f] azepiny za pomocą imidu kwasu bromobursztynowego.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 mają wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza rodnik metylowy, a R_3 i R_4 oznaczają niższe rodniki alkilowe lub grupa $-NR_2R_4$ oznacza nasycony rodnik heterocykliczny o 5—7 członach pierścienia, wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 , R_3 i R_4 lub grupa $-NR_2R_4$ mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się za pomocą zdolnego do reakcji alkanolu o ogólnym wzorze R_1OH , w którym R_1 ma wyżej po-

dane znaczenie. Alkilowanie prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika i zasadowego środka kondensującego, po czym związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 4 są opisane w literaturze. Jako zdolne do reakcji estry stosuje się np. halogenki, takie jak chlorki, bromki albo jodki, estry kwasu sulfonowego, jak ester kwasu metanosulfonowego, ester kwasu benzenosulfonowego, ester kwasu o- i p-toluenosulfonowego, albo ester kwasu 2,4-dwunitrobenzenosulfonowego, jak również estry kwasu siarkowego, jak siarczan metylu albo siarczan etylu.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak węglowodory, np. benzen, toluen, ksylen, kumen, tetralina, lub etery takie jak dioksan, alkanony, jak aceton albo metyloetyloketon, amidy kwasów karboksylowych, jak dwumetyloformamid albo sulfotlenki, takie jak sulfotlenk metylowy albo sulfotlenk etylowy. Jako środki kondensujące zasadowe stosuje się np. metale alkaliczne, jak sód, potas albo lit, wodorotlenki metali alkalicznych, jak wodorotlenek sodowy albo potasowy, węglany metali alkalicznych, jak węglan potasowy, amidki metali alkalicznych, jak amidek sodowy, potasowy lub litowy, wodoroki metali alkalicznych, jak wodorek sodowy albo litowy, alkanolany metali alkalicznych, jak metanolan sodowy, etanolan sodowy albo III-rzęd. butanolan sodowy albo też związki alkilolitowe i związki aryloilitowe, jak butylolit albo fenylolit.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie następnie w znany sposób w sole addycyjne z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Stosuje się np. następujące kwasy: kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoesowy, salicylowy, fenylloctowy, migdałowy i embonowy.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1 oraz dotychczas nieopisanych produktów pośrednich nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 15 g 5-metylo-10-bromometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny rozpuszcza się w 50 ml absolutnego benzenu i w temperaturze 0—5° dodaje się do roztworu 10 g dwumetyloaminy w 100 ml absolutnego benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 40—50°.

Fazę organiczną przemycia się dokładnie wodą i ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkaliczuje się stężonym roztworem wodnym amoniaku wobec fenoloftaleiny i wytrząsa z eterem etylowym. Roztwór eterowy przemycia się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość, którą destyluje się w wysokiej próżni, wrze w temperaturze 140—

—144°/0,01 mm Hg. Otrzymaną wolną zasadę 5-metylo-10-dwumetyloaminometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny przeprowadza się za pomocą roztworu kwasu solnego w absolutnym etanolu w chlorowodorek, którego temperatura topnienia wynosi 225—228°.

Stosowaną jako substancję wyjściową 5-metylo-10-bromometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę wytwarza się następująco:

37,5 g 5,10-dwumetylo-5 H-dwubenzo- [b, f] azepiny rozpuszcza się w 375 ml czterochlorku węgla i dodaje 30,5 g imidu kwasu bromobursztynowego. Mieszaninę reakcyjną mieszając ogrzewa się do temperatury 70° i naświetla dwiema lampami o mocy 200 watów. Temperaturę utrzymuje się na poziomie 70° w ciągu 3—5 minut przez słabe ochładzanie. Potem mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 20°, imid kwasu bursztynowego odsysa i przemywa czterochlorkiem węgla. Przesącz ekstrahuje się wodą, fazę organiczną suszy nad siarczanem sodowym i zatacza pod próżnią w temperaturze 40°. Pozostałość przekształca się z cykloheksanu, po czym otrzymany związek topnieje w temperaturze 109—111°.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się z 5-metylo-10-bromometylo-5-H-dwubenzo [b, f] azepiny następujące produkty końcowe:

z metyloaminą otrzymuje się 5-metylo-10-metyloamino-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 147—149°/0,05 mm Hg; chlorowodorek topnieje w temperaturze 175—177° (z absolutnego etanolu) eteru etylowego);

z piperazyno-1-etanolem otrzymuje się 4-(5-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinylo-10-metylo)-piperazyno-1-etanol o temperaturze topnienia dwuchlorowodoru 214—217° (z absolutnego metanolu/eteru etylowego);

z dwumetyloaminą otrzymuje się 5-metylo-10-dwumetylo-aminometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 147—150°/0,04 mm Hg temperatura topnienia fumaranu wynosi 148—149° (z absolutnego etanolu);

z 4-metylopiperazyną otrzymuje się 5-metylo-10-(4-metylo-1-piperazynylometylo)-5 H-dwubenzo- [b, f] azepinę (produkt surowy, dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 224—229° (z rozkładem z metanolu);

z 1-(2-acetoksyetylo)-piperazyną otrzymuje się 1-(2-acetoksyetylo)-4-(5-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinylo-10-metylo)-piperazynę.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się z 5-etylo-10-bromometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny następujące produkty końcowe:

z dwumetyloaminą otrzymuje się 5-etylo-10-(dwumetyloaminometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę, temperatura wrzenia 150—152°/0,04 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodoru 247—249° (z absolutnego etanolu);

z pirolidyną otrzymuje się 5-etylo-10-(1-pirolidynometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze topnienia 92° (z pentanu) chlorowodo-

rek topnieje w temperaturze 170—172° (z absolutnego etanolu).

Stosowaną jako produkt wyjściowy 5-etylo-10-bromometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę (produkt surowy) wytwarza się analogicznie do opisanej w przykładzie I 5-metylo-10-bromometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny z 5-etylo-10-metylo-5 H-dwubenzazepiny o temperaturze topnienia 143—145° (z etanolu). Tę substancję wyjściową otrzymuje się w znany sposób z 10-metoksy-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny o temperaturze topnienia 124° poprzez następujące produkty pośrednie:

5-etylo-10-metoksy-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze topnienia 186—188° (z etanolu);

5-etylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepin-10-(11H)-on o temperaturze topnienia 126—128° (z etanolu);

5-etylo-10-metylo-10, 11-dwuwodoro-5 H-dwubenzo [b, f] azepin-10-ol (produkt surowy).

Przykład IV. Do 72 g 10-dwumetyloamino-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny w 720 ml absolutnego toluenu wkrapla się mieszając w ciągu 15 minut zawieszinę 13,8 g amidku sodowego w 30 ml absolutnego toluenu, po czym mieszaninę reakcyjną gotuje w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Z kolei ochładza się do temperatury 50° i wkrapla w ciągu 90 minut 45 g jodku metylu utrzymując przy tym temperaturę 50—52°. Potem mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 16 godzin w tej samej temperaturze, w ciągu 1 godziny w temperaturze 85—95°, po czym ochładza się do temperatury 20°. Następnie dodaje się 100 ml wody, fazę organiczną oddziela się i ekstrahuje ją 2 n kwasem solnym. Z ekstraktu tego wytrąca się za pomocą stężonego ługu sodowego wolną zasadą, którą ekstrahuje się eterem metylowym. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje pod próżnią. Przez destylację pozostałości w wysokiej próżni otrzymuje się 5-metylo-10-dwumetyloaminometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 140—144°/0,01 mm Hg. Wolną zasadę przeprowadza się za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego w chlorowodorek, który przekrystalizowany z absolutnego etanolu topnieje w temperaturze 225—228°.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się:

z 10-(1-pirolidynylometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny i jodku metylu 5-metylo-10-(1-pirolidynylometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 160—164°/0,01 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodoru 130—132° (z izopropanolu);

z 10-piperydynometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny i jodku metylu 5-metylo-10-piperydynometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 172—175°/0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 171—174° (z izopropanolu);

z 10-(α -dwumetyloaminoetylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny i jodku metylu 5-metylo-10-(α -dwumetyloaminoetylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 145—149°/0,04 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodoru 156—160° (z absolutnego etanolu/eteru etylowego) i

z 10-(α -1-pirolidynylo-etylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny i jodku metylu 5-metylo-10-(1-pirolidynylo-etylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze wrzenia 168—172°/0,03 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 193—196° (z absolutnego etanolu).

Przykład VI. 15 g surowej 5-metylo-10-(1-piperazynylometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny rozpuszczonej w 150 ml toluenu gotuje się z 70 g węgla potasowego i 12,5 g β -bromoetanolu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem do ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 100 ml wody, fazę organiczną oddziela się i ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Ekstrakt ten alkalizuje się 4 n ługiem sodowym, przy czym wytrąca się surowa zasada. Rozpuszcza się ją w eterze, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i zatęża. Do zatężonego roztworu dodaje się etanolowego roztworu kwasu solnego do wartości pH = 4—5, przy czym wydziela się dwuchlorowodorek 4-(5-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinylo-10-metylo)-piperazyno-1-etanolu o temperaturze topnienia 214—217° (z metanolu/absolutnego eteru).

Stosowaną jako substancję wyjściową 5-metylo-10-(1-piperazynylometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I, albo jak następuje:

17,0 g estru kwasu piperazyno-1-karboksylowego rozpuszcza się mieszając w 100 ml absolutnego benzenu. Do roztworu tego wkrapla się 15 g 5-metylo-10-bromometylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny w 75 ml absolutnego benzenu i mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę ochładza się, fazę organiczną przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje pod próżnią.

18 g pozostałości stanowiącej ester kwasu 4-(5-piperazyno-5 H-dwubenzo [b, f] azepinylo-10-metylo)-piperazyno-1-karboksylowego i roztwór 18 g wodorotlenku potasowego w 72 ml absolutnego etanolu gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Następnie ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy ekstrahuje się 2 n kwasem solnym i ekstrakt ten alkalizuje stężonym amoniakiem wobec fenoloftaleiny. Wytrąconą surową zasadę rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Otrzymuje się surową 5-metylo-10-(1-piperazynylometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę, której dwuchlorowodorek otrzymany w roztworze acetonowym za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego wykazuje temperaturę topnienia 184—189° (z etanolu).

Przykład VII. 7 g tlenku etylenu wprowadza się do roztworu 5-metylo-10-(1-piperazynylometylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepiny w 250 ml etanolu i mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną zatęża się pod próżnią i do pozostałości dodaje obliczoną ilość metanolowego roztworu kwasu solnego, przy czym wytrąca się dwuchlorowodorek 4-(5-metylo-5 H-dwubenzo) [b, f]

azepinylo-10-metylo-piperazyno-1-etanolu, o temperaturze topnienia 214—217° (z metanolu/absolutnego eteru).

Stosowaną jako substancję wyjściową 5-metylo-10-(1-piperazynylo)-5 H-dwubenzo [b, f] azepinę wytwarza się według przykładu VI.

Przykład VIII. 33,6 g 4-(5-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinylo-10-metylo)-piperazyno-1-etanolu i 101 g bezwodnika kwasu octowego gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym nadmiar bezwodnika kwasu octowego oddestylowuje pod próżnią i do pozostałości dodaje stężonego amoniaku. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się eterem etylowym, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i zobojętnia roztworem chlorowodoru w absolutnym etanolu, przy czym wykryszalizowuje dwuchlorowodorek 1-(2-acetoksyetylo)-4-(5-metylo-5 H-dwubenzo [b, f] azepinylo-10-metylo)-piperazyny.

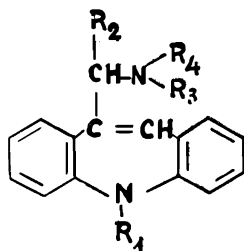
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru albo niższe rodniki alkilowe, albo też grupa $-NR_3R_4$ ewentualnie łącznie z grupą iminową, niższą grupą alkiloiminową, grupą hydroksyalkiloiminową lub alkanoiloksy alkiloiminową jako członem pierścienia, oznacza nasycony rodnik heterocykliczny o 5—7 członach w pierścieniu, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 lub grupa $-NR_3R_4$ mają znaczenie wyżej podane, albo ze związkiem metalu N-acylowej pochodnej niż-

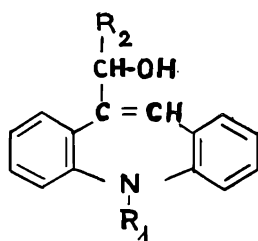
szej alkiloaminy i produkt reakcji poddaje się ewentualnie hydrolizie w celu odszczepienia rodnika acylowego związanego z atomem azotu w łańcuchu bocznym i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 z grupą iminową jako członem pierścienia w grupie $-NR_3R_4$ traktuje się ewentualnie niższym tlenkiem alkilenu, zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu lub zdolnym do reakcji estrem niższego alkanooloksyalkanolu i ewentualnie związek o wzorze ogólnym 1 zawierający niższą grupę hydroksyalkiloiminową jako człon pierścienia w grupie $-NR_3R_4$ acyluje się, po czym otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że ester związku o wzorze 2 poddaje się reakcji z N-acylową pochodną piperazyny lub sześciowodoro-1 H-1,4-dwuazepiny, od produktu reakcji odszczepia się rodnik acylowy na drodze hydrolizy i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a grupa $-NR_3R_4$ oznacza grupę piperazynową lub sześciowodoro-1 H-1,4-dwuazepinową, przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

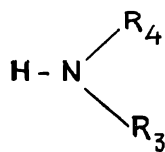
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 oznacza rodnik metylowy, R_3 i R_4 oznaczają niższe rodniki alkilowe lub grupa $-NR_3R_4$ ma znaczenie podane w zastrz. 1, alkiluje się za pomocą zdolnego do reakcji estru alkanolu o ogólnym wzorze R_1OH , w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, korzystnie w obecności rozpuszczalnika i zasadowego środka kondensującego, po czym otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



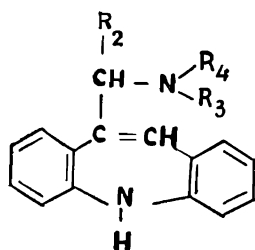
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4