



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.XI.1965 (P 111 454)

Pierwszeństwo: 03.XI.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d, 67/00

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny i oksepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiepiny i oksepiny o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, chloru lub bromu, niższą resztę alkilową lub alkoksyłową, Z oznacza siarkę lub tlen, R₁ oznacza wodór lub resztę metylową, R₂ oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, R₃ oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, a R₂ i R₃ razem z sąsiadującym atomem azotu i ewentualnie z przyłączonym atomem tlenu tworzą grupę iminową lub niższą grupę alkiloiminową, hydroksyalkiloiminową lub alkanooiloksyalkiloiminową jako człon pierścienia nasyconej heterocyklicznej reszty o 5—7 członach pierścienia, dotychczas nie były znane.

Stwierdzono, że związki te oraz ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne zwłaszcza działanie adrenolityczne i hamujące oddziaływanie na układ centralny, na przykład działanie uspakajające i potęgujące narkozę. Można je stosować doustnie lub pozajelitowo w postaci wodnych roztworów ich dopuszczalnych farmaceutycznie soli, na przykład w leczeniu stanów napięcia lub podniecenia. Można je również łączyć z innymi środkami farmaceutycznymi na przykład z środkami antydepresyjnymi.

W związkach o wzorze ogólnym 1 X występuje przede wszystkim w położeniu 2 lub 3, a Y przede

2

wszystkim w położeniu 7 lub 8. Jako reszty alkilowe dla X i Y można wymienić na przykład grupy metylową, etylową i izopropylową, jako resztę alkoksyłową — grupę metoksyłową, etoksyłową i izopropoksyłową. R₂ oznacza, na przykład wodór, resztę metylową, etylową, n-propylową, n-butyłową, a R₃ — wodór lub reszty alkilowe wymienione dla R₂. Związane ze sobą reszty R₂ i R₃ razem z sąsiadującym atomem azotu mogą tworzyć na przykład resztę 1-pirolidynylową, piperydynową, 1-heksahydroazepinylową, morfolinową, 1-piperazynylową, 4-metylo-1-piperazynylową, 4-(2'-hydroksyetylo)-1-piperazynylową, 4-(2'-acetoksyetylo)-1-piperazynylową, 4-(2'-piwaloiloksyetylo)-1-piperazynylową lub 4-metylo-1-homopiperazynylową.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek dwubromowy o wzorze ogólnym 2 w którym R₁, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z co najmniej podwójną ilością molową związku, o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie lub z co najmniej podwójną molową ilością związku metalu pochodnej N-acylowej niższej alkiloaminy.

W razie potrzeby poddaje się produkt reakcji hydrolizie w celu odszczepienia związanej z atomem azotu w bocznym łańcuchu grupy acylowej, ewentualnie związek o wzorze ogólnym 1, zawierający grupę iminową jako człon pierścienia traktuje się niższym tlenkiem alkilenu, zdolnym do

reakcji monoestrem niższego alkanodiolu lub zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoiloksyalkanolu lub ewentualnie acyluje się związek o wzorze ogólnym 1, który zawiera niższą grupę hydroksyalkiloiminową jako człon pierścienia do związku zawierającego niższą grupę alkanoiloksyalkiloiminową i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

W procesie prowadzonym sposobem według wynalazku występuje odszczepienie bromowodoru i zastąpienie związanego nie-trzeciorzędowo bromu przez grupę zawierającą azot. Drugą z wyżej wymienionych reakcji przyspiesza się przez stosowanie związku o wzorze ogólnym 3 jako produktu wyjściowego ewentualnie w nadmiarze, to znaczy przez wprowadzenie co najmniej trzykrotnej ilości molekulej w stosunku do związku dwubromowego. Reakcję prowadzi się na przykład w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen, niższe alkanole lub alkanony. W zależności od znaczenia R_1 , R_2 i R_3 reakcja zachodzi mniej lub bardziej egzotermicznie. W razie potrzeby reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej. Związki o wzorze ogólnym 2 można wprowadzać w reakcję na przykład z dwumetyloaminą, metyloetyloaminą, dwuetyloaminą, dwu-n-propyloaminą, amoniakiem, metyloaminą, etyloaminą, n-propyloaminą, izopropyloaminą, n-butyloaminą, izobutyloaminą, pirolidyną, piperydyną, heksametylenoiminą, morfoliną, 1-metylopiperazyną, 1-(β -hydroksyetylo)-piperazyną, 1-(β -acetoksyetylo)-piperazyną, 1-(β -piwaloiloksyetylo)-piperazyną lub 1-metylohomopiperazyną.

Reakcję związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem metalu pochodnej N-acylowej niższej alkilaminy na przykład ze związkiem sodowym niższej N-formylo lub N-alkoksykarbonyloalkilaminy prowadzi się na przykład w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak benzen lub toluen w warunkach bezwodnych w podwyższonej temperaturze. Odszczepienie występującej w produkcie reakcji reszty acylowej związanej z atomem azotu w bocznym łańcuchu, następuje na przykład przez traktowanie produktu reakcji wodorotlenkiem metalu alkalicznego w podwyższonej temperaturze albo w wysokowrzącym, zawierającym grupy hydroksylowe organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład glikol etylenowy lub glikol dwuetylenowy lub w jego niższym monoalkiloeterze, albo w niższym alkanolu, przy czym w tym ostatnim przypadku reakcję korzystnie prowadzi się w zamkniętym naczyniu. Hydrolizę można prowadzić również, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia z alkanolowym roztworem kwasu solnego.

Jeżeli w związkach o wzorze ogólnym 1 R_2 i R_3 razem z sąsiadującym atomem azotu i grupą iminową tworzą resztę heterocykliczną, wówczas występuje korzystnie reszta 1-piperazynylowa lub 1-homopiperazynylowa. Takie związki w celu wprowadzenia niższej reszty hydroksyalkilowej lub reszty alkanoiloksyalkilowej do wolnej grupy iminowej, to znaczy, na przykład w położenie 4 pierścienia piperazynowego lub homopiperazynowego,

wprowadza się w reakcję na przykład z β -bromoetanolem, β -(p-toluenosulfonyloksy)-etanolem, octanem β -bromoetylu, w obecności odpowiedniego środka wiążącego kwas, na przykład węglanu potasu lub węglanu sodu w organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład benzen, toluen, aceton lub butanon lub z tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku.

Acylowanie 10- ewentualnie 11-(4'-hydroksyalkilo-1'-piperazynylometylo)- i 10 ewentualnie 11-[1'-(4''-hydroksyalkilo - 1''-piperazynyl)-etylo] - dwubenzo [b, f] tiepin lub -dwubenzo [b, f] oksepin lub odpowiednich związków homopiperazynylowych zachodzi na przykład przez ogrzewanie tych substancji w bezwodniku niższego kwasu alkanowego, takiego jak kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy lub kwas piwalinowy lub przez traktowanie odpowiednimi halogenkami kwasowymi w trzeciorzędowej zasadzie azotowej, jak pirydyna lub jej homologi lub przez reakcję odpowiedniego związku sodowego z chlorkiem kwasowym.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się na przykład wychodząc ze znanego dwubenzo [b, f] tiepin -10(11 H)-onu ewentualnie z dwubenzo [b, f] oksepin -10(11 H)-onu i z ich odpowiednio do definicji X i Y podstawionych pochodnych. Te związki — keto o wzorze ogólnym 4, w którym X, Y i Z ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się z metaloorganicznym i związkami metylu lub etylu na przykład z halogenkiem metylomagnezu lub etylomagnezu, do związków hydroksylowych, o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, w eterze lub rozpuszczalniku typu eterowego, jak w eterze etylowym lub tetrahydrofuranie, które ewentualnie dodatkowo miesza się z obojętnym organicznym rozpuszczalnikiem, takim jak na przykład benzen ewentualnie toluen.

Związek hydroksylowy o wzorze 5 traktuje się środkami odszczepiającymi wodę lub wprowadza w warunki, w których następuje odszczepienie wody, na przykład ogrzewa się do wrzenia przez pewien czas związek hydroksylowy z bardzo rozcieńczonym, na przykład 0,2 n kwasem solnym. Otrzymuje się przy tym mieszaninę związku o wzorze ogólnym 6 i izomerycznego związku z endocyklicznym podwójnym wiązaniem, o wzorze ogólnym 7. Zawartość pożądanego związku o wzorze ogólnym 6 można zwiększyć przez utrzymywanie łagodnych warunków reakcji i unikanie zbędnego przedłużania okresu czasu reakcji. Przez traktowanie związku o wzorze ogólnym 6, ewentualnie zawierającego ten związek surowego produktu, bromem w odpowiednim obojętnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład siarczek węgla lub czterochlorek węgla, na zimno, otrzymuje się pożądaną produkt wyjściowy o wzorze ogólnym 2, podczas gdy izomeryczny związek o wzorze ogólnym 7 pozostaje niezmieniony. Surowego produktu addycyjnego z bromem nie oczyszcza się, lecz wprowadza w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w ilości odpowiedniej w stosunku do zawartości związku o wzorze ogólnym 2, ustalonej na podstawie zużycia bromu. Otrzymany zasadowy związek o wzorze ogólnym 1 można łatwo w znany sposób

uwolnić od obojętnego, towarzyszącego mu związku o wzorze ogólnym 7. Analogicznie usuwa się substancję towarzyszącą, gdy zamiast związku o wzorze ogólnym 3 stosuje się związek metalu N-acylowej pochodnej niższej alkiloaminy, w tym przypadku jednak należy najpierw uwolnić zasadę o wzorze ogólnym 1 przez hydrolizę.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą sole, z których część jest rozpuszczalna w wodzie, z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetasanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenylloctowy i kwas migdałowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, nie stanowią jednak w żadnym razie jedynej postaci przeprowadzania procesu według wynalazku.

Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a.) Do sporządzonego z 29,4 g magnezu, 170 g jodku metylu i 350 ml absolutnego eteru roztworu Grignard'a wkrapla się podczas energicznego mieszania, w temperaturze od -150° do -10° w ciągu 2,5 godziny roztwór 135,5 g dwubenzu [b, f] tiepin - 10(11 H)-onu, o temperaturze topnienia 68° w 300 ml absolutnego benzenu. W tych warunkach wydzielanie metanu (reakcja Zerewitinoff'a z enolową postacią ketonu) w ilości około 500 ml jest praktycznie bez znaczenia. Roztwór reakcyjny doprowadza się w ciągu około 2 godzin do temperatury 0° , a w ciągu dalszej godziny do temperatury pokojowej. Następnie miesza się dalej w ciągu jeszcze 20 godzin w temperaturze wewnętrznej 40° pod chłodnicą zwrotną, przy czym wytrąca się szary osad. Po oziębieniu wprowadza się mieszaninę reakcyjną do roztworu z 300 g chlorku amonu w 400 ml lodowatej wody. Fazę organiczną oddziela się, a fazę wodną ekstrahuje benzenem. Połączone roztwory przemywa się dwukrotnie wodą i suszy nad węglanem potasowym. Rozpuszczalnik odparowuje się całkowicie w próżni, przy czym krystalizuje 10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzeno [b, f] tiepin - 10-ol, który przekrystalizowuje się z 400 ml cykloheksanu pozostawiając na pewien czas w lodówce. Otrzymuje się czysty produkt, o temperaturze topnienia $109-111^{\circ}$.

b.) 50 g 10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepin 10-olu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 300 ml 0,2 n kwasu solnego, w ciągu 12 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 20° i ekstrahuje eterem naftowym. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad węglanem potasu i odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 10-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepinę.

c.) 8,9 g surowej 10-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepiny rozpuszcza się w 25 ml dwusiarczku węgla. W temperaturze $5-10^{\circ}$, podczas mieszania, wkrapla się roztwór bromu w dwusiarczku węgla (1 część wagowa w 5 częściach ob-

jętościowych), aż do stwierdzenia ustania pobierania bromu (na przykład zużycie 3,18 g bromu = 50% teorii przy półgodzinnym wkraplaniu). Następnie rozpuszczalnik usuwa się w próżni w temperaturze najwyżej 40° . Jako pozostałość otrzymuje się 12 g mieszaniny 10-bromo-10-bromometylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepiny i 10-metylo-dwubenzu [b, f] tiepiny.

d.) 12 g surowego produktu, otrzymanego pod c) rozpuszcza się w 20 ml absolutnego benzenu i w ciągu 30 minut wkrapla podczas mieszania do roztworu z 5 g dwumetyloaminy w 25 ml absolutnego benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Po dodaniu 10 ml wody oddziela się fazę organiczną i trzykrotnie ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Ekstrakt alkalizuje się stężonym amoniakiem wobec fenoloftaleiny i wytrąsa z eterem. Eterowy roztwór przemywa się wodą, suszy nad węglanem potasowym, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość stanowi 10-dwumetyloaminometylo-dwubenzu [b, f] tiepina, o temperaturze topnienia 112° .

e.) Analogicznie jak pod d.) otrzymuje się stosując monometyloaminę zamiast dwumetyloaminy z surowej 10-bromo-10-bromometylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepiny 10-monometyloaminometylo-dwubenzu [b, f] tiepinę, której chlorowodorek topnieje w temperaturze $234-237^{\circ}$.

Stosując odpowiednie zasady otrzymuje się w analogiczny sposób:

f.) 10-[(4'- β -hydroksyetylo-1'-piperazylo)-metylo]-dwubenzu [b, f] tiepinę. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru wynosi $235-242^{\circ}$.

g.) 10-[(4'- β -piwaloiloksyetylo-1'-piperazylo)-metylo]-dwubenzu [b, f] tiepinę. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru wynosi $199-200^{\circ}$.

h.) 10-[(4'-metylo-1'-piperazylo)-metylo]-dwubenzu- [b, f] tiepinę. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru $225-228^{\circ}$.

i.) 10-aminometylo-dwubenzu [b, f] tiepinę, której zawierający wodę krystaliczną chlorowodorek topnieje w temperaturze $228-231^{\circ}$.

j.) Jeżeli odszczepienie wody w stadium b.) prowadzi się w energicznych warunkach, na przykład przez 20 godzinne ogrzewanie z 5 n kwasem solnym, przy energicznym mieszaniu, wówczas powstaje z ilościową wydajnością izomeryczna 10-metylo-dwubenzu [b, f] tiepina, którą wyosobnia się przez dwukrotną ekstrakcję za pomocą cykloheksanu z kwasu solnego. Roztwór cykloheksanowy przemywa się wodą, suszy i odparowuje, przy czym powoli krystalizuje 10-metylo-dwubenzu [b, f] tiepina o temperaturze topnienia $45-48^{\circ}$. Po przekrystalizowaniu z pentanu topnieje w temperaturze $50-51^{\circ}$.

Przykład II. Analogicznie do dwubenzu [b, f] tiepin-10(11 H)-onu wytwarza się 8-chloro-dwubenzu [b, f] tiepin-10(11 H)-on o temperaturze topnienia po krystalizacji z eteru $119-120^{\circ}$. Wytwarza się dalej na przykład następujące produkty pośrednie: 8-chloro-10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepin -10-ol (produkt surowy), 2-chloro-11-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzu [b, f] tiepina (surowy produkt) i 10-bromo-10-bromometylo-

-8-chloro-10, 11-dwuhydro-dwubenzo- [b, f] tiepina (surowy produkt) i następne produkty końcowe:

a.) 2-chloro-11-dwumetyloaminoetylo - dwubenzo [b, f] tiepinę, temperatura topnienia 116° (z eteru naftowego) i

b.) 2-chloro-11-(4'-metylo-1'-piperazynylometylo)-dwubenzo [b, f] tiepinę, o temperaturze topnienia 111—112° (z eteru naftowego).

Przykład III. Analogicznie do dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 2-chloro-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on, o temperaturze topnienia 141°. Ponadto wytwarza się na przykład poprzez 2-chloro-10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepin-10-ol (surowy produkt), 2-chloro-10-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepinę (surowy produkt) i 10-bromo-10-bromometylo-2-chloro-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepinę (surowy produkt) i produkty wyjściowe:

a.) 2-chloro-10-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f] tiepinę, o temperaturze topnienia 76—77° (z eteru naftowego) i

b.) 2-chloro-piperidynometylo-dwubenzo [b, f] tiepinę, o temperaturze topnienia 118° (z benzyny).

Przykład IV. Analogicznie do dwubenzo [b, f] tiepin 10(11H)-onu wytwarza się 8-metoksy-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on. Poprzez produkty pośrednie, na przykład 8-metoksy-10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f]- tiepin-10-ol 2-metoksy-11-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepinę, 10-bromo-10-bromoetylo-8-metoksy-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f]-tiepinę (surowy produkt) wytwarza się produkt końcowy taki jak 8-metoksy-10-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f]-tiepinę (= 2-metoksy-11-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f] tiepinę), o temperaturze wrzenia 151° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 92,5°. Chlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 230—231° (częściowo rozkład).

Przykład V. Analogicznie do dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 2-metylo-dwubenzo [b, f] tiepin, -10(11H)-on. Stąd poprzez produkty przejściowe na przykład 2, 10-dwumetylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepin-10-ol (surowy produkt) 2-metylo-10-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f]- tiepinę (surowy produkt) i 10-bromo-10-bromometylo - 2 - metylo - 10, 11 - dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepinę (surowy produkt) wytwarza się produkt końcowy 2-metylo-10-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f] tiepinę, o temperaturze topnienia 245—248°.

Przykład VI. Analogicznie do dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 7-chloro-dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-on. Poprzez produkty pośrednie, na przykład 7-chloro-10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepin 10-ol (surowy produkt) 3-chloro - 11-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f]-tiepinę (surowy produkt) i 10-bromo - 10-bromometylo - 7-chloro-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepinę (surowy produkt) wytwarza się produkty końcowe:

a.) 3-chloro - 11-dwumetyloaminometylo - dwubenzo [b, f] tiepinę, o temperaturze topnienia 70° oraz

b.) 3-chloro - 11-(1'-pirolidynylometylo) - dwubenzo [b, f]-tiepinę o temperaturze wrzenia 172—

175° przy 0,001 mg Hg. Chlorowodorek o temperaturze topnienia 265—268° (rozkład).

Przykład VII. Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie 1 pod a.) z zastosowaniem roztworu Grignard'a otrzymanego ze stechiometrycznej ilości jodku etylu zamiast jodku metylu, wytwarza się poprzez produkty pośrednie takie jak 10-etylideno-10, 11-dwuhydro-dwubenzo-[b, f] tiepina (surowy produkt), 10-bromo-10-(α -bromometylo) - 10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] tiepina (surowy produkt), na przykład następujące produkty końcowe:

a.) 10-(α -dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo [b, f] tiepinę o temperaturze wrzenia 160° przy 0,012 mm Hg, jak i

b.) 10-(α -monometyloaminoetylo)-dwubenzo [b, f] tiepinę, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 251—252°.

Przykład VIII. a) d.) Jeżeli w przykładzie Ia) zamiast dwubenzo [b, f] tiepin-10(11H)-onu stosuje się 126,0 g dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu otrzymuje się w podobny sposób 10-metylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepin-10-ol. Otrzymany produkt przeprowadza się w analogiczny sposób do opisanego w przykładzie I pod b) i c) poprzez 10-metyleno-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepinę w 10-bromo-10-bromometylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] -oksepinę (surowy produkt). Reakcja tego produktu z dwumetyloaminą prowadzona analogicznie jak w przykładzie I pod d) daje surową 10-dwumetyloaminometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, którą można destylować w próżni, w temperaturze 128—130° przy 0,004 mm Hg. Wytworzony z tej zasady za pomocą etanolowego kwasu solnego chlorowodorek topnieje po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 234—236°.

e.) Analogicznie do przykładów I d) i VIII d) otrzymuje się z 10-bromo-10-bromoetylo-10, 11-dwuhydro-dwubenzo [b, f] oksepinu (surowy produkt)

z metyloaminą 10-metyloaminometylo-dwubenzo [b, f]-oksepinę o temperaturze wrzenia 145° przy 0,004 mm Hg, o temperaturze topnienia 185—188° z absolutnego etanolu,

z piperazyno - 1-etanolem 10-[4'-(2"-hydroksyetylo) - 1'-piperazynylometylo] - dwubenzo [b, f] oksepinę, dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 220—225° z absolutnego etanolu,

z pirolidyną 10-pirolidynometylo-dwubenzo [b, f] oksepinę, o temperaturze wrzenia 150—155° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 193—196° z absolutnego etanolu, i

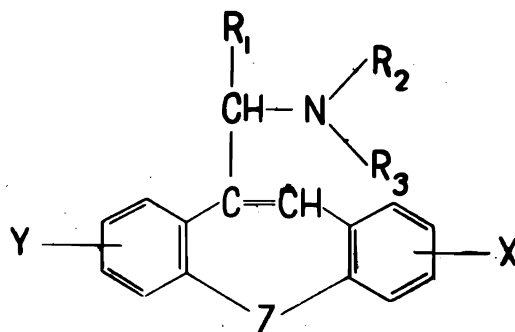
z 1-metylopiperazyną 10-(4'-metylo-1'-piperazynylometylo) - dwubenzo [b, f] oksepinę, o temperaturze topnienia 82—83° z pentanu. Dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 210—215° z absolutnego etanolu.

Zastrzeżenie patentowe

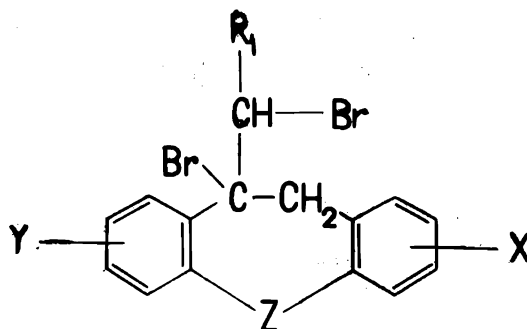
Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny i oksepinu o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y niezależnie od siebie oznaczają wodór, atom chloru lub bromu, niższą resztę alkilową lub niż-

sza resztę alkoksylową, Z oznacza siarkę lub tlen, R_1 oznacza wodór lub resztę metylową, R_2 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, R_3 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową lub R_2 i R_3 razem z sąsiadującym atomem azotu i ewentualnie z atomem tlenu tworzą grupę iminową lub niższą grupę alkiloiminową, grupę hydroksyalkiloiminową lub grupę alkanoiloksyalkiloiminową jako człon pierścienia nasyconej heterocyklicznej reszty o 5—7 członach pierścienia, znamienny tym, że związek dwubromowy, o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z co najmniej podwójną molową ilością związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub z co najmniej podwójną molową ilością związku

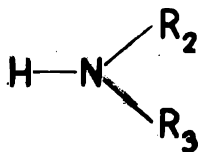
metalu i pochodnej N-acylowej niższej alkiloaminy, produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie w celu odszczepienia związanej z atomem azotu w łańcuchu bocznym reszty acylowej lub związek o wzorze ogólnym 1, zawierający grupę iminową jako człon pierścienia traktuje się niższym tlenkiem alkilenu, lub zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu lub zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoiloksyalkanolu, lub związek o wzorze ogólnym 1 zawierający niższą grupę hydroksyalkiloiminową jako człon pierścienia acyluje się do związku zawierającego niższą grupę alkanoiloksyalkiloiminową i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w sole.



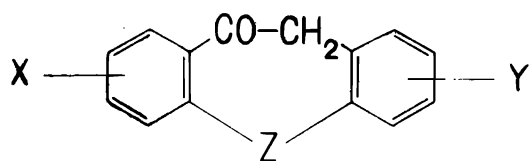
Wzór 1



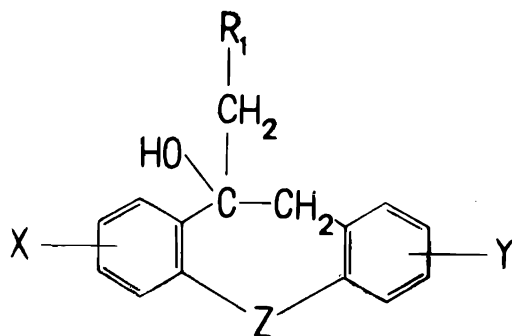
Wzór 2



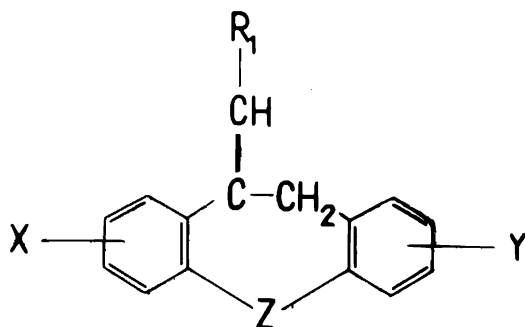
Wzór 3



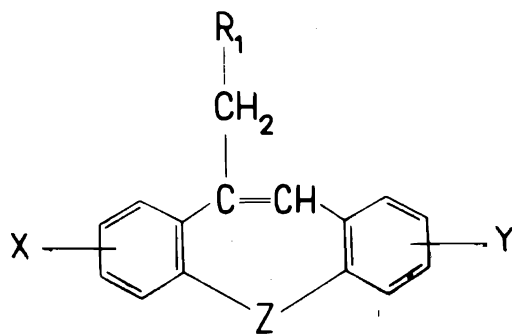
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7