



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.12.72 (P. 159939)

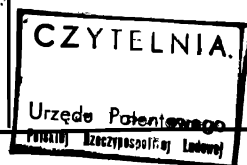
Pierwszeństwo: 24.01.72 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 15.11.73

Opis patentowy opublikowano: 25.02.1977

MKP C07d 99/00
C07d 55/06

Int. Cl.²
C07D 243/12



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company, Kalamazzo (Stany Zjed-
noczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych dwubenzotriazoloazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwubenzotriazoloazepin o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki albo grupę o wzorze 2, w którym R_5 i R_8 oznaczają każdy atom wodoru lub alkil o 1—3 atomach węgla włącznie, albo X oznacza grupę -N- R_1 , w której R_1 oznacza atom wodoru albo alkil o wyżej podanym znaczeniu lub grupę o wzorze 3, 4, 5, 6, 7 i 8, w których n oznacza liczbę 1—4 włącznie, a R oznacza alkil o wyżej podanym znaczeniu, lub R_1 oznacza grupę o wzorze 9 lub 10, w których każdy R_7 i R_8 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o wyżej podanym znaczeniu, a n ma wyżej podane znaczenie, albo razem tworząc grupę R_7 -N- R_8 oznaczającą grupę piroolidynową lub piperidynową, R_2 we wzorze 1 ma znaczenie podane dla R_1 zaś R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, bromu lub jodu, albo grupę aminową, nitrową, albo cyjanową, lub alkilową o wyżej podanym znaczeniu, grupę trójfluorometylową, albo alkoksy, alkilotio, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową i alkaniloaminową o 1—3 atomach węgla części alkilowej lub grupę dwualkiloaminową, w której alkil ma wyżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji tiozwiązku o wzorze 11, w którym X, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, z hydrazynokarboksylanem alkilu, po czym powstały związek triazolinowy o wzorze 12 poddaje się reakcji ze zwią-

2

kiem alkilującym o wzorze R_2 Cl, R_2 Br lub R_2 J, w którym R_2 z wyjątkiem atomu wodoru ma wyżej podane znaczenie otrzymując wyżej zdefiniowany związek o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku wytwarza się także farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Sposób wytwarzania nowych związków według wynalazku przedstawiony jest na schemacie 1, w którym symbole X, R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Korzystną postać związków według wynalazku stanowią związki o wzorze 1, w których oznacza niższą grupą alkilową o 1—3 atomach węgla, na przykład grupą metylową, etylową, propylową i izopropylową, a część alkilową w grupie alkoksylowej, alkilosulfinowej, alkilosulfonylowej i alkilotio tych związków stanowi alkil o 1—3 atomach węgla.

Grupę C_nH_{2n} , w której $n=1-4$, stanowią grupy - CH_2 -, -(CH_2)₂-, -(CH_2)₃-, -(CH_2)₄- oraz alkileny a łańcuchu rozgałęzionym, takie jak grupa o wzorze 13, 14, 15. Grupę alkaniloaminową o 1—3 atomach węgla stanowi grupa formamidowa (o wzorze 16), acetamidowa i propionamidowa.

Wyjściowymi związkami stosowanymi w sposobie według wynalazku są dwuwodorodwubenzotriazoloazepiny o wzorze 11, które są związkami znanymi, lub można je otrzymać na drodze syntezy, przez potraktowanie odpowiedniego ketozwiązku pięcio-

siarkiem fosforu jak to podano w przykładach poniżej.

W sposobie według wynalazku wybrany tion o wzorze 11 ogrzewa się z hydrazynokarboksylanem alkilu o wzorze $H_2N-NHCOOAlk$, w którym grupa alkilowa zawiera 1–3 atomy włącznie. Zwykle korzystnie stosuje się hydrazynokarboksylan etylu, lecz wyższe hydrazynokarboksylany alkilu mogą być również stosowane. Korzystnie w sposobie według wynalazku, wybrany tion o wzorze 11 ogrzewa się z hydrazynokarboksylanem etylu w dużym nadmiarze w ciągu 1/2–3 godzin w temperaturze 190° – $250^{\circ}C$ na łaźni olejowej. Hydrazynokarboksylan alkilu służy jednocześnie jako reagent i jako rozpuszczalnik. Produkt wytrąca się zwykle podczas ochładzania mieszaniny reakcyjnej i odzyskuje się go przez odsączenie, po czym oczyszcza za pomocą znanych metod, np. ekstrakcji zanieczyszczeń, chromatografii lub przez rekrystalizację. Sposobem tym otrzymuje się związek triazolonowy o wzorze 12.

Alkilowanie związku o wzorze 12 przeprowadza się przez poddanie go reakcji z silną zasadą, np. z wodorkiem sodowym lub potasowym w organicznym rozpuszczalniku, takim jak np. dwumetyloformamid, dwuetyloformamid, dwuetyloacetamid, czterowodorofuran, dioksan, benzen lub podobne, stosując zasadę w nadmiarze, po czym wytworzoną sól z metalem alkalicznym poddaje się reakcji ze związkiem R_2X , w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R_2 ma wyżej podane znaczenie. Obydwie reakcje, wytworzenia soli i reakcję tej soli z R_2X prowadzi się zwykle w temperaturze podwyższonej, w zakresie 50° – $125^{\circ}C$. Czas reakcji wytwarzania soli związku o wzorze 12 z metalem alkalicznym wynosi zwykle 15–75 minut. Reakcję soli z chlorkiem prowadzi się przez dłuższy okres czasu, utrzymując mieszaninę reakcyjną w podwyższonej temperaturze przez 1–36 godzin.

Otrzymany w ten sposób związek o wzorze 1 wydziela się i oczyszcza za pomocą konwencjonalnych środków, na przykład ekstrakcji, chromatografii, krystalizacji i tym podobnych.

Poniżej podano syntezę substratów stosowanych w sposobie według wynalazku.

Wytwarzanie 6(5H)-morfantrydynotyonu.

Mieszaninę 30 g (0,144 mola) 6(5H)-morfantrydynonu, 33,5 g (0,158 mola) pięciosiarczku fosforu i 1200 ml pirydyny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 23 godzin, po czym odparowuje się pirydynę. Następnie dodaje się chlorek metylenu i wodę i oddziela warstwę organiczną (obecna jest substancja stała), przemyma wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego dopóki znajdują się ślady substancji stałej, po czym przemyma nasyconym roztworem soli, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość rozciera się z metanolem otrzymując 28,8 g 6(5H)-morfantrydynotyonu o temperaturze topnienia 218 – $219^{\circ}C$. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu i metanolu otrzymuje się produkt w postaci pręcików barwy jasnożółtej, przy czym temperatura topnienia pozostaje niezmieniona.

Analiza: Obliczono dla $C_{14}H_{11}N_2$:

$C = 74,63\%$; $H = 4,92\%$; $N = 6,22\%$; $S = 14,23\%$

Znaleziono:

$C = 74,94\%$; $H = 5,07\%$; $N = 6,08\%$; $S = 14,25\%$

5 Wytwarzanie 5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo [b,e] [1,4] dwuazepinotyonu-11.

Mieszaninę 10 g (0,0476 mola) 5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo [b,e]-[1,4] dwuazepinonu-11, 93 g (0,0525 mola) pięciosiarczku fosforu i 365 ml pirydyny ogrzewa się wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym odstawia na noc. Następnie odparowuje się pirydynę, a pozostałość wytrząsa z 250 ml wody i 250 ml chloroformu. Powstałą zawiesinę przesącza się w celu usunięcia substancji stałej. Po przesączeniu oddziela się warstwę chloroformową od warstwy wodnej, przemyma wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość łączy się z substancją stałą otrzymaną powyżej i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się dwa rzuty 5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo [b,e] [1,4] dwuazepinotyonu-11: wydajność 9,01 g (84% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia 257 – $259^{\circ}C$.

25 Wytwarzanie dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinotyonu-11(1H).

Mieszaninę 21,6 g (0,1 mola) dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinonu/11 (10H) 23,4 g (0,15 mola) pięciosiarczku fosforu i 850 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem pirydynę. Pozostałość miesza się z chloroformem i dodaje 500 ml nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Powstałą zawiesinę przesącza się i substancję stałą odrzuca. Przesącz rozdziela się na warstwy. Warstwę organiczną przemyma się kolejno wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość wykrystalizuje się z mieszaniny chloroformu i metanolu otrzymując 14,6 g dwubenzo [b,f] [1,4]-oksazepinotyonu-11(10H) w postaci igieł barwy jasnożółtej o temperaturze topnienia 194 – $195^{\circ}C$. Po przekrystalizowaniu temperatura nie ulega zmianie.

Analiza: Obliczono dla $C_{13}H_9NOS$:

$C = 68,69\%$; $H = 3,99\%$; $N = 6,16\%$; $S = 14,11\%$

Znaleziono:

50 $C = 68,50\%$; $H = 3,93\%$; $N = 6,30\%$; $S = 13,77\%$

Wytwarzanie dwubenzo [b,f] [1,4] tiazepinotyonu-11 (10H) według schematu 2.

Mieszaninę dwubenzo [b,f] [1,4] tiazepinonu-11 (10H) i pięciosiarczku fosforu w pirydynie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie odparowuje się pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość traktuje się w sposób analogiczny do opisanego powyżej otrzymując dwubenzo [b,f] [1,4] tiazepinotyonu-11(10H) o temperaturze topnienia 246 – $247,5^{\circ}C$.

60 Wytwarzanie 7-chloro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo [b,e] [1,4] dwuazepinotyonu-11.

Mieszaninę 30,5 g (0,125 mola) 7-chloro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo [b,e] [1,4] dwuazepinonu-11, 27,8 g (0,131 mola) pięciosiarczku fosforu i 1 litra

pirydydy ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje się pirydydę pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się w ciągu 1 godziny z 1 litrem nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i 1 litrem chlorku metylenu, po czym przesącza w celu usunięcia substancji stałej. Warstwę organiczną przesącza przemywa się kolejno roztworem wodorowęglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość łączy się z wyżej otrzymaną substancją stałą i rozciera z gorącym chloroformem i metanolem otrzymując 12,2 g 7-chloro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyonu-11 o temperaturze topnienia 274—275°C. Przez zagęszczenie roztworów chloroformowych i metanolowych z przemycia otrzymuje się dodatkowo 8,4 g produktu o tej samej temperaturze topnienia. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody otrzymuje się próbkę do analizy w postaci igieł barwy jasnożółtej o temperaturze topnienia 276—277°C.

Wytwarzanie 5,10-dwuwodoro-5-metylo-11H-dwumento-[b,e] [1,4]dwaazepinotyonu-11.

Mieszaninę 6,1 g (0,0272 mola) 5,10-dwuwodoro-5-metylo-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinonu-11, 6,51 g (0,0286 mola) pięciosiarczku fosforu i 175 ml pirydydy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,75 godziny, po czym odparowuje się pirydydę pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z chloroformem i nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego. Powstałą zawiesinę przesącza się otrzymując substancję A. Warstwę chloroformową przesącza przemywa się kolejno nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy ją nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylu i metanolu otrzymując 3,5 g 5,10-dwuwodoro-5-metylo-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyonu-11 o temperaturze topnienia 217—218°C, która pozostaje niezmienną po następnym przekrystalizowaniu produktu.

Drugi rzut waży 0,8 g ma temperaturę topnienia 214—215°C.

Substancję A wytrząsa się z chlorkiem metylenu i 10% wodorotlenkiem sodowym postępując jak wyżej i otrzymuje się dodatkowo 1,5 g tony o temperaturze topnienia 216—217°C.

Analiza: obliczono dla $C_{14}H_{12}N_2S$:

C — 69,96%; N — 5,30%; N — 11,66%; S — 13,34%;
Znaleziono:

C — 69,79%; H — 5,20%; N — 11,37%; S — 13,29%.

Wytwarzanie 2-chloro-6(5H)-morfantrydynotyonu.

Mieszaninę 10 g (0,046 mola) 2-chloro-6(5H)-morfantrydynonu, 11,2 g pięciosiarczku fosforu i 340 ml pirydydy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się w ciągu 2 godzin z 500 ml chlorku metylenu i 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, po czym suszy i odparowuje. Pozostałość łączy się z produktem A i przekrystalizowuje z mieszaniny chloro-

formu i metanolu. Otrzymuje się 2 rzuty 2-chloro-6(5H)-morfantrydynotyonu: pierwszy rzut 5,6 g w postaci igieł barwy żółtej o temperaturze topnienia 246—257,5°C i drugi rzut 4,0 g o temperaturze topnienia 245—246°C. Wydajność 93%.

Analiza: Obliczono dla $C_{14}H_{10}ClNS$:

C — 64,73%; H — 3,88%; Cl — 13,65%; N — 5,39%; S — 12,35%;

Znaleziono:

C — 69,66%; H — 3,83%; Cl — 13,89%; N — 5,38%; S — 12,05%.

Inne związki wyjściowe o wzorze 21 wytwarza się w sposób podany powyżej. Przykładem związków o wzorze 11 są:

- 15 3,8-dwuchloro-6(5H)-morfantrydynotyon;
3,8-dwubromo-6(5H)-morfantrydynotyon;
2,9-dwufluoro-6(6H)-morfantrydynotyon;
8-amino-6(5H)-morfantrydynotyon;
9-metylo-4-(metylotio)-6(5H)-morfantrydynotyon;
- 20 1-(etylosulfonylo)-7-propylo-6(5H)-morfantrydynotyon;
1-dwuetyloamino-8-sulfinylo-6(5H)-morfantrydynotyon;
9-jodo-4-izopropylo-6(5H)-morfantrydynotyon;
- 25 2,8-dwuetoksy-6(5H)-morfantrydynotyon;
7-acetamido-3-izopropylo-6(5H)-morfantrydynotyon;
8-chloro-6(5H)-morfantrydynotyon;
7-fluoro-6(5H)-morfantrydynotyon;
3-amino-6(5H)-morfantrydynotyon;
- 30 7-bromo-6(5H)-morfantrydynotyon;
2,8-dwuchloro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
2,8-dwubromo-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
- 35 3,7-dwufluoro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
2,7-dwufluoro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
3,8-dwufluoro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
- 40 4,7-dwuamino-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
2,8-dwuizopropoksy-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
- 45 5,10-dwuwodoro-4-formamido-8-metylo-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
5,10-dwuwodoro-1-jodo-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
- 50 5,10-dwuwodoro-1-metylo-7-(propylosulfonylo)-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
1-bromo-2-(etylosulfinylo)-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
5,10-dwuwodoro-1-(izopropylotio)-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
- 55 2-dwuetyloamino-8-fluoro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11;
7-amino-5,10-dwuwodoro-3-propoksy-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwaazepinotyon-11 i tym podobne.

Inne tony o wzorze 11 można otrzymać przez reakcję z hydrazynokarboksylanem alkilu, takim jak hydrazynokarboksylan metylu, etylu, propylu lub izopropylu i przeprowadzić w azepinę, dwuazepinę, oksazepinę lub tiazepinę o wzorze 12. Przedstawicielami związków o wzorze 12 otrzymanych tym sposobem są:

6,12-dwubromo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-
-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
6-amino-12-bromo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo
[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
13-metylo-2,9-dwuwodoro-5-(metylotio)-3H-dwu-
benzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
2,9-dwuwodoro-5-izopropyl-10-jodo-3H-dwubenzo
[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
6,11-dwuetyloksy-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-
-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
7,12-dwuizopropoksy-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo
[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
13-acetamido-2,9-6-izopropyl-3H-dwubenzo[c,f]-s-
-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
12-formamido-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-
-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
5-fluoro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-tria-
zolo[4,3-a]azepinon-3;
12-amino-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-tria-
zolo[4,3-a]azepinon-3;
2,9-dwuwodoro-11-jodo-3H-dwubenzo[c,f]-s-tria-
zolo[4,3-a]azepinon-3;
11-bromo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-tra-
zolo[4,3-a]azepinon-3;
12-bromo-6-fluoro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo
[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
6,12-dwuchloro-(9,9)-dwumetylo-2,9-dwuwodoro-3H-
-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
5-amino-9,9-dwuetylo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo
[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[c,f]-s-tria-
zolo[4,3-a]azepinon-3;
2,9-dwuwodoro-9-propyl-3H-dwubenzo[c,f]-s-tria-
zolo[4,3-a]azepinon-3;
6,12-dwubromo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-
-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
6,11-dwuamino-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-
-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
7,11-dwujodo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-
-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
5-formamido-2,9-dwuwodoro-10-metylo-3H-dwu-
benzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
2,9-dwuwodoro-11-jodo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo
[4,3-d]-[1,4]dwuazepinon-3;
13-fluoro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-tria-
zolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
6-bromo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-tria-
zolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
12-chloro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-tria-
zolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
2,9-dwuwodoro-5-metylo-10-(propylsulfonylo)-3H-
-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepi-
non-3;
2,9-dwuwodoro-8-(izopropylotio)-3H-dwubenzo[b,f]-
-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
12-(dwuetyloamino)-8-fluoro-2,9-dwuwodoro-3H-
-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepi-
non-3;
2,9-dwuwodoro-11-propoksy-6-propyl-3H-dwuben-
zo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
7-(etylosulfinylo)-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-
-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
7,13-dwuetylo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-
-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;

5-(dwumetyloamino)-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo
[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
6,12-dwuchloro-9-(dwumetyloamino)-metylo-2,9-
-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d]
[1,4]dwuazepinon-3;
9-[3-(dwuetyloamino)-propyl]-11-fluoro-2,9-dwu-
wodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]
dwuazepinon-3;
2,9-dwuwodoro-3-metylo-9-(2-morfolinoetylo)-3H-
-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepi-
non-3;
6,12-dwuchlorodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-
-oksazepinon-3(2H);
6-chlorodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksaze-
pinon-3(2H);
7-chloro-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksaze-
pinon-3(2H);
6-(trójfluorometylo)-dwubenzo(b,f)-s-triazolo[4,3-d]
7-nitrodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4] oksaze-
pinon-3(2H);
[1,4]oksazepinon-3(2H);
5-bromo-12-(dwupropylamino)-dwubenzo[b,f]-s-
-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
8-amino-13-(izopropyl)-dwubenzo[b,f]-s-triazolo
[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
11-cyjanodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksaze-
pinon-3(2H);
10-metylodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksaze-
pinon-3(2H);
12-etoksy-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksaze-
pinon-3(2H);
7-chlorodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepi-
non-3(2H);
6,12-dwuchlorodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-
tiazepinon-3(2H);
7,11-dwunitrodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-
tiazepinon-3(2H);
7-(etylosulfonylo)-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d]
[1,4]-tiazepinon-3(2H);
13-(metylotio)-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-
tiazepinon-3(2H);
10-(propylsulfonylo)-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d]
[1,4]-tiazepinon-3(2H);
6,7-dwufluorodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-
tiazepinon-3(2H);
10-formamidodwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-
tiazepinon-3(2H);
5-jododwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4] tiazepi-
non-3(2H);
13-(dwuetyloamino)-5-etoksydwubenzo[b,f]-s-tria-
zolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
Przez potraktowanie powyższych związków
o wzorze 12 silną zasadą, np. wodorkiem sodowym,
wodorkiem potasowym, butanolanem sodowym, izo-
propanolanem potasowym i następnie chlorowco-
wym związkiem o wzorze R_2X , w którym R_2 ma
wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlor, brom
lub jod, otrzymuje się związki o wzorze 1. Przed-
stawicielami otrzymanych w ten sposób związków
są następujące:
6,12-dwubromo-2-[3-(dwuetyloamino)-propyl]-2,9-
-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]aze-
pinon-3;
6-amino-12-bromo-2-(2-morfolinoetylo)-2,9-dwuwo-
doro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;

- 2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-13-metylo-5-(metylotio)-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo-[4,3-a]azepinon-3;
- 6,11-dwuetylo-2-[3-(dwuetyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 7,12-dwuizopropoksy-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]-azepinon-3;
- 13-acetamido-2-[2-(dwuetyloamido)-etylo]-2,9-dwuwodoro-6-izopropilo-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]-azepinon-3;
- 12-formamido-2,9-dwuwodoro-2-[3-(pirolidyno)-propylo]-3H-dwubenzof[c,f]-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 5-fluoro-2,9-dwuwodoro-2-[2-(1-piperidylo)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 12-amino-2-[2-(4-metylo-1-piperazylo)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 2,9-dwuwodoro-11-jodo-2-[2-(1-metylo-2-piperidylo)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 2,9-dwuwodoro-11-bromo-2-[3-/2-(1-etanol)-piperazylo]-propylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 12-bromo-6-fluoro-2,9-dwuwodoro-2-(2-morfolino)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-2]azepinon-3;
- 6,12-dwuchloro-2-[3-(dwuetyloamino)-propylo]-9,9-dwuetylo-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[3,3-a]azepinon-3;
- 5-amino-9,9-dwuetylo-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 6,12-dwubromo-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 6,11-dwuamino-2,9-dwuwodoro-2-(3-morfolinopropilo)-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 7,11-dwuodjo-2,9-dwuwodoro-2-[3-(1-piperidylo)-propylo]-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 2-[2-(dwuetyloamino)-etylo]-5-formamido-2,9-dwuwodoro-10-metylo-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 2-etylo-2,9-dwuwodoro-11-jodo-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 13-fluoro-2,9-dwuwodoro-2-metylo-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 6-bromo-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 12-chloro-2-[2-(dwuetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 2,9-dwuwodoro-5-metylo-2-propylo-10-(propylosulfonylo)-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 2,9-dwuwodoro-8-(izopropylotio)-2-(2-morfolino)-etylo]-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 12-(dwumetyloamino)-8-fluoro-2,9-dwuwodoro-2-morfolinometylo-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;

- 2,9-dwuwodoro-11-propoksy-2,6-dwupropylo-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 7-(etylosulfinylo)-2,9-dwuwodoro-2-[3-(1-piperidylo)-propylo]-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 7,13-dwuetylo-2,9-dwuwodoro-2-[2-(1-pirolidynylo)-etylo]-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 5-(dwumetyloamino)-2,9-dwuwodoro-2-propylo-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 6,12-dwuchloro-2,9-bis[(dwumetyloamino)-metylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 5-bromo-9-[2-(dwuetyloamino)-etylo]-2-[3-dwupropyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3;
- 6,12-dwuchloro-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 6-chloro-2-[2-(4-metylo-1-piperazylo)-etylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-2(2H);
- 7-chloro-2-[4-(dwuetyloamino)-2-butynylo]-1-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 7-nitrodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-2(2H);
- 6-(tróji fluorometylo)-2-[2-metylo-3-(2-pirydynylo)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 5-bromo-12-dwupropyloamino-2-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 8-amino-13-izopropilo-2-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 11-cyano-2-[3-[4-(2-hydroksyetylo)piperazylo]-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 10-metylo-2-[2-krotylo-1-(piperidylo)-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 2-[3-(dwumetyloamino)-2-metylopropylo]-12-etoksydwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H);
- 7-chloro-2-[3-(dwupropyloamino)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 6,12-dwuchloro-2-[2-(morfolino)-etylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 7,11-dwunitro-2-[4-(1-etylo-3-pirolidynylo)-butylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 7-(etylosulfonylo)-2-[3-(1-propylo-4-piperidylo)-propynylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 2-etylo-13-metylotio-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 10-(propylosulfonylo)-2-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d]tiazepinon-3(2H);
- 6,7-dwufluoro-2-[4-(dwumetyloamino)-krotylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 2-[2-(dwuetyloamino)-etylo]-5-jodo-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H);
- 7-chloro-2-[2-(4-metylo-1-piperazylo)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
- 7-chloro-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-2,9-dwu-

wodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepi-
non-3;
7-chloro-9,9-dwumetylo-2-[2-(dwumetyloamino)-
-etylo]-2,9dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo
4,3-a]azepinon-3;
6-chloro-2-[3-(4-metylo-1-piperazylo)-propylo]-
-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo-[4,3-a]azepinon-3;
6-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-9,9-dwume-
tylo-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3;
2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-
-dwubenzo-[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepi-
non-3.

Przez potraktowanie związków o wzorze 12 i o wzorze 1 farmakologicznie dopuszczalnym kwasem, takim jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, fosforowy, siarkowy, octowy, propionowy, toluenosulfonowy, naftaleno- β -sulfonowy, metanosulfonowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, jabłkowy, maleinowy lub cykloheksanosulfaminowy wytwarza się farmakologicznie dopuszczalne sole tych związków o wzorze 12 i 1. Sole te można stosować do tego samego celu co wolne zasady o wzorze 12 i 1.

Sól wytwarza się sposobem konwencjonalnym przez reakcję o wzorze 1 z nadmiarem wybranego kwasu w odpowiednim środowisku, takim jak na przykład woda, alkanol, eter lub aceton, po czym odzyskuje się sól przez odparowanie rozpuszczalnika, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Nowe związki o wzorach 12 oraz 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami oraz N-tlenki wykazują działanie przeciwdepresyjne i z tego powodu przydatne są do leczenia stanów przygnębienia u ssaków i ptaków.

Główne działanie środka przeciwdepresyjnego polega na przywróceniu pacjenta o zaburzeniu depresyjnym do normalnego stanu. Należy skrupulatnie

odróżnić działanie takiego środka od leków pobudzających stany psychiczne, takich jak amfetaminy, które wywołują u pacjentów nadmierne ogólne pobudzenie.

5 Stosowano i stosuje się różne metody oceny działania przeciwdepresyjnego. Ogólnie metody te związane są z przeciwdziałaniem na środek uspokajający, taki jak rezerpina lub tetrabenazyna lub powodują synergistyczny wzrost toksyczności niektórych związków (np. johimbiny lub 3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny) i dają porównanie działania leczniczego nowego związku z innymi znanymi 10 środkami przeciwdepresyjnymi. Nie można jednym pojedynczym badaniem określić, czy nowy związek jest lub nie jest środkiem przeciwdepresyjnym, tylko przekrój wyników udowodniony różnymi testami ustali działanie przeciwdepresyjne, o ile takie istnieje. Pewne takie badania opisano poniżej.

20 Badania hypotermiczne (na obniżenie temperatury) z oksotremoryną: [1-[4-(pirolidynylo)-2-butylo]-2-pirolidynon].

Oksotremoryna (tak jak apomorfina i tetrabenazyna) wywołują u myszy reakcję hypotermiczną (obniżenie temperatury). Reakcję tę hamuje się 25 środkami przeciwocholinergicznymi i przeciwdepresyjnymi, takimi jak atropina i imipramina.

Oksotremoryna powoduje bardzo wyraźną hypotermię, która osiąga szczyt w 60 minut po podaniu.

30 Przy dawce 0,6 mg/kg temperatura ciała myszy obniża się o około 13°F (7,21°C) (gdy utrzymuje się mysz w temperaturze pokojowej). Temu obniżeniu 35 temperatury przeciwdziałają środki przeciwdepresyjne, np. desipramina, imipramina, doksepina i inne jak uwidoczniło w tabeli 1.

Tabela 1

Związek	Dawka mg/kg Dootrze- wnowo	Czas wchłania- nia (min.)	Zmiana w °F temperatury ciała od nośnika, badanie po minutach			
			15	30	60	90
Oksotremoryna (kontrolna)	0,6		-5,8	-11,6	-13,2	-8,0
Desipramina	25	30	-3,5	-3,5	-4,1	-3,6
Imipramina	25	30	-0,4	-3,3	-5,6	-6,4
Iprindol	25	30	-6,3	-11,8	-12,8	-11,9
Doksepina	25	30	-2,3	-7,1	-11,0	-12,3
Amitriptylina	25	30	+0,7	-2,4	-5,4	-6,8
Amfetamina	5	30	-1,5	-4,3	-4,4	-2,2
Atropina	3	30	+0,6	-0,6	-0,7	-0,2

Związki według wynalazku badano w sposób następujący: czterem myszom — osobnikom męskim o wadze 18–22 g (szczep CF = Carworth Frams) wstrzyknięto dootrzewnowo 1 mg oksotremoryny. Obniżenie się temperatury ciała mierzone przez odbytnicę termometrem elektronowym przed i w 30 minut po podaniu leku. Po podaniu leku otrzymano myszy w klatkach w temperaturze 19°C.

Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2

	Srednia temperatura myszy w °F (°C)
Nośnik (kontrola)	101 (38,3)
Oksotremoryna (1 mg)	83,8 (28,6)
Oksotremoryna (1 mg) i A (100 mg)	93,3 (34)
Oksotremoryna (1 mg) i B (100 mg)	89,5 (31,9)
Oksotremoryna (1 mg) i C	88,1 (31,1)

A = 2-[2-(dwumetyloaminoetylo)-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]-azepinon-3;

B = 2-[2-(dwumetyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]-dwuazepinon-3;

C = 2-[2-(dwumetyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Spotęgowana sumaryczna toksyczność johimbiny: LD₅₀ chlorowodoru johimbiny dla myszy wynosi 45 mg/kg dootrzewnowo. Podanie 30 mg/kg chlorowodoru johimbiny nie jest dawką śmiertelną. Jeżeli środek przeciwdepresyjny podaje się przed podaniem 30 mg chlorowodoru johimbiny, śmiertelność pod działaniem tej ostatniej wzrasta.

Dziesięciu samcom mysim o wadze 18–20 g wstrzyknięto chlorowodorek johimbiny w roztworze soli fizjologicznej. Po 2 godzinach określono dawkę LD₅₀. Grupie myszy wstrzyknięto środek przeciwdepresyjny w 30 minut przed podaniem 30 mg chlorowodoru johimbiny [Y Cl]. Żadna mysz, lub tylko jedna została uśmiercona 30 mg związku [Y Cl]. Stwierdzono, że zwiększyła się toksyczność [Y Cl], gdy podano ten związek w obecności środka przeciwdepresyjnego.

Wartość ED₅₀ trzech związków A, B i C powodujących 50% śmiertelność myszy podano w tabeli 3.

Spotęgowanie działania apomorfiny powodującego gryzienie grupie składającej się z 4 myszy (samce, CF, 18–22 g) podano dootrzewnowo, badany związek na godzinę przed podskórnym zastrzykiem 10 mg/kg chlorowodoru apomorfiny. Następnie umieszczono w pudełku plastikowym (15 cm × 28 cm × 13 cm) wyłożonym na spodzie papierem chłonnym z podkładką celofanową. Pod koniec 30

Tabela 3

	ED ₅₀ mg/kg
[Y Cl] (30 mg) kontrolna	bez śmiertelności
[Y Cl] (30 mg) i A	7 mg (A)
[Y Cl] (30 mg) i B	16 mg (B)
[Y Cl] (30 mg) i C	40 mg (C)

minuty odnotowano stopień uszkodzenia papieru licząc od zera do 4. Zapis 3 i 4 wskazuje, że związek spotęgował działanie apomorfiny w tym doświadczeniu. Wszystkie 3 związki A, B, i C dały wynik dodatni w tym doświadczeniu z myszami z ilością 100 mg/kg.

Wyniki powyższe wskazują na to, że związki o wzorze 1 i ich farmakologiczne dopuszczalne sole addycyjne z kwasami oraz N-tlenki można stosować jako środki przeciwdepresyjne dla ssaków w celu doprowadzenia ich do stanu normalnego.

Postacie farmaceutyczne N-tlenków oraz soli związków o wzorze 1 wytwarzanych sposobem według wynalazku obejmują preparaty farmaceutyczne nadające się do stosowania doustnego, poza jelitowego i doobytniczego np. tabletki, proszek w opłatkach, kapsułki, roztwory, zawiesiny, sterylne postacie nadające się do wstrzykiwań, czopki, zglębniaki, i tym podobne. Odpowiednie rozcieńczalniki lub nośniki, takie jak węglowodany, laktoza, proteiny, lipidy, fosforan wapnia, skrobia kukurydziana, kwas stearynowy, metylceluloza i tym podobne można stosować jako nośniki do powlekania. Wodę lub oleje, takie jak olej kokosowy, sezamowy, saflorowy, bawełniany i olej z orzeszków ziemnych można stosować do wytwarzania roztworów lub zawiesin aktywnego leku. Można też dodać środki słodzące, zabarwiające i zapachowe.

Dla ssaków można przygotowywać pokarmowe mieszanki, wstępnie przygotowywane ze skrobią, mąką owsianą, z suszonym mięsem rybnym, z mączką rybną i tym podobnymi.

Jako środki przeciwdepresyjne stosuje się związki o wzorze 12 i 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami w dawkach 0,1–5 mg/kg, podawanych doustnie lub w postaci preparatów nadających się do wstrzykiwań powyżej opisanych w celu złagodzenia depresji występującej w sytuacjach napięcia. Sytuacje takie to na przykład, gdy zwierzęta zmieniły właściciela, lub gdy chwilowo umieszczono je w psiarni, podczas nieobecności ich właścicieli w domu.

Sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 wytwarza się w postaci soli addycyjnych z kwasem fluorokrzmowym, które można stosować jako środki moloodporne oraz jako sole z kwasem trójchlorooctowym, używane jako herbicydy przeciw chwastom takim jak trawa Johnsona, psi ząb wła-

ściwy, żółta i czerwona włósnica oraz perz właściwy.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]-azepinon-3.

Mieszaninę 28,8 g (0,128 mola) 6(5H)-morfantrydynotyonu 133 g (1,28 mola) hydrazynikarboksylanu etylu ogrzewa się na łaźni olejowej wstępnie ogrzanej do temperatury 195–205°, przy zastosowaniu skraplacza z odbieralnikiem (usuwa się 45 ml). Powstałą substancję stałą miesza się z mieszaniną chlorku metylenu oraz wody i wytworzoną zawiesinę przesącza się otrzymując 12,9 g 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 276–279°C.

Przesącz rozdziela się na warstwy i warstwę organiczną przemywa się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Około połowę rozpuszczalnika usuwa się przez oddestylowanie i roztwór pozostawia do ochłodzenia. Wydziela się 2,6 g substancji o temperaturze topnienia 288–290°C. Otrzymuje się także dodatkowy rzut 3,3 g o temperaturze topnienia 286–288°C. Wszystkie rzuty łączy się i przekrystalizowuje z chlorkiem metylenu otrzymując 14,2 g (44% wydajności) substancji o temperaturze topnienia 289–290°C, która pozostaje niezmienną po ponownym przekrystalizowaniu produktu.

Analiza: obliczono dla $C_{15}H_{11}N_3O$:

C — 72,27%; H — 4,45%; N — 16,86%.

Znaleziono:

C — 72,20%; H — 4,30%; N — 17,17%.

Przykład II. 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

0,42 g (0,01 mola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 2,4 g (0,01 mola) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w 100 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 30 minut, a następnie chłodzi do temperatury 50°C i dodaje roztwór 1,07 g (0,01 mola) chlorku dwumetyloaminoetylu w 1,07 g ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 18 godzin, po czym odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie chlorku metylenu i wody, po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Po przekrystalizowaniu pozostałości otrzymuje się 2 g bezbarwnych słupków 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3, o temperaturze topnienia 161–162°C, która nie zmienia się po przekrystalizowaniu produktu. W drugim rzucie otrzymuje się 200 mg substancji o temperaturze topnienia 161–162°C.

Analiza: obliczono dla $C_{19}H_{20}N_4O$:

C — 71,22%; H — 6,29%; N — 17,49%;

Znaleziono:

C — 71,20%; H — 6,34%; N — 17,33%.

Przykład III. 2-[3-(dwumetyloamino)propylo]-

-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

0,178 g (4,21 moli) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 1,05 g (4,21 moli) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w 50 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 35 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 50°C i dodaje roztwór 0,51 g (4,21 mmoli) chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 0,51 g ksylenu, po czym kontynuuje się ogrzewanie do temperatury 95°C w ciągu 21 godzin. Potem mieszaninę odparowuje się, a do pozostałości dodaje się mieszaninę chlorku metylenu i wody. Warstwę organiczną oddziela się i 3 razy ekstrahuje stosując każdorazowo 10 ml 10% wodnego kwasu solnego.

Kwaśny ekstrakt chłodzi się i alkaliczuje 15% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po czym zasadową mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru otrzymując 0,975 g 2-[3-(dwumetyloamino)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 130–131°C. Po ponownym przekrystalizowaniu temperatura ta pozostaje niezmienną.

Analiza: obliczono dla $C_{20}H_{22}N_4O$:

C — 71,83%; H — 6,63%; N — 16,76%;

Znaleziono:

C — 71,91%; H — 6,63%; N — 17,16%.

Przykład IV. 2-[3-(4-metylo-1-piperazynylo)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 i jego dwuchlorowodorek.

0,42 g (0,01 mola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 2,49 g (0,01 mola) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w 100 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury około 50°C i dodaje roztwór 1,76 g (0,01 mola) 1-(3-chloropropyl)-4-metylopiperazyny [wytworzonej według F. Sowińskiego i H. Z. Yale, J. Med. Chem., 5, 54 (1962)] w 1,76 g ksylenu, po czym całość ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 21 godzin. Z kolei mieszaninę odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w mieszaninie chlorku metylenu i wody.

Warstwę organiczną oddziela się i ekstrahuje 10% wodnym kwasem solnym. Kwaśny ekstrakt chłodzi się i alkaliczuje 15% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po czym alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje otrzymując 2-[3-(4-metylo-1-piperazynylo)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3. Pozostałość tę rozpuszcza się w eterze, zadaje 100 ml in roztworu chlorowodoru w etanolu i eteru otrzymując 2,9 g częściowo uwodnionego dwuchlorowodoru 2-[3-(4-metylo-1-piperazynylo)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3,

o temperaturze topnienia 277—279°C (rozkład). Po przekrystalizowaniu temperatura topnienia produktu wynosi 279—281°C.

Analiza: obliczono dla $C_{23}H_{27}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$;

C — 59,16%; H — 6,37%; N — 15,00%; Cl — 15,19%;

Znaleziono:

C — 59,17%; H — 6,45%; N — 15,14%; Cl — 15,07%.

Produkt bezwodny otrzymuje się przez suszenie wodzianu w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez kilka godzin.

Przykład V. 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinon-3.

Mieszaninę 21 g (0,093 mola) 5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo[b,c] [1,4]-dwaazepinotjonu-11 i 100 g hydrazynokarboksylanu etylu ogrzewa się w ciągu 50 minut w temperaturze 190—200°C na łaźni olejowej uprzednio ogrzanej do tej temperatury, przy zastosowaniu skraplacza z odbieralnikami. W tym czasie oddziela się 25 ml cieczy. Z kolei mieszaninę chłodzi się do temperatury 50°C i dodaje do niej 100 ml wody. Powstałą zawiesinę przesącza się, a osad przemywa się wodą i eterem. Otrzymuje się 15,4 g (86% wydajności) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinonu-3 o temperaturze topnienia 262—263,5°C. Po przekrystalizowaniu związku z mieszaniny acetonu i wody temperatura topnienia wynosi 263—264,5°C.

Analiza: obliczono dla $C_{14}H_{10}N_4O$:

C — 67,19%; H — 4,03%; N — 22,39%;

Znaleziono:

C — 66,79%; H — 3,96%; N — 22,43%.

Przykład VI. 2-[2-(dwumetyloamino)etylu]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinon-3.

0,456 (0,0108 mola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 2,7 g (0,0108 mola) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinonu-3 w 95 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 40°C i dodaje roztwór 1,16 g (0,0108 mola) chlorku 2-dwumetyloaminoetylu w 1,16 g ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 18 godzin, po czym odparowuje. Do pozostałości dodaje się wody i chlorku metylenu, oddziela warstwę organiczną i ekstrahuje ją trzykrotnie stosując 20 ml porcji 10% wodnego kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt przemywa się eterem i eter odrzuca. Ekstrakt oziębia się i alkaliczuje 15% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Otrzymany ekstrakt przemywa się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru otrzymując 1,83 g 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinonu-3 w postaci słupków barwy żółtawobrunatnej o temperaturze topnienia 153—144,5°C. Po przekrystalizowaniu temperatura topnienia produktu wynosi 144—145°C.

Analiza: obliczono dla $C_{18}H_{19}N_5O$:

C — 67,27%; H — 5,96%; N — 21,79%;

Znaleziono:

C — 67,25%; H — 6,10%; N — 21,44%.

Przykład VII. 2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinon-3.

0,456 g (0,0108 mola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 2,7 g (0,0108 mola) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinonu-3 w 95 ml dwumetyloformamidu.

Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa do temperatury 95°C przez 30 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 40°C i dodaje roztwór 1,31 g (0,0108 mola) chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 1,31 g ksylenu, po czym kontynuuje się ogrzewanie do temperatury 95°C w ciągu 21 godzin. Z kolei mieszaninę zagęszcza się przez oddestylowanie i do koncentratu dodaje się wodę i chlorek metylenu.

Warstwę organiczną oddziela się i ekstrahuje trzykrotnie stosując po 20 ml 10% wodnego kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt przemywa się eterem (który odrzuca się), alkaliczuje 15% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, i alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt ten przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru otrzymując 2,54 g 2-[3-(dwumetyloamino)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinonu-3, o temperaturze topnienia 125—126°C.

Analiza: obliczono dla $C_{18}H_{21}N_5O$:

C — 68,08%; H — 6,31%; N — 20,88%;

Znaleziono:

C — 68,20%; H — 6,42%; N — 20,73%.

Przykład VIII. 2,9-dwuwodoro-2-[3-(4-metylo-1-piperazynylo)-propylo]-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4] dwaazepinonu-3 i jego dwu-chlorowodorok.

0,456 g (0,0108 mola) wodoru sodowego w postaci 57% dyspersji w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 2,7 g (0,0108 mola) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinonu-3 w 95 ml dwumetyloformamidu, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 40°C, dodaje roztwór 1,9 g (0,0108 mola) 1-(3-chloropropylo)-4-metylopiperazyny w 1,9 g ksylenu i ogrzewanie do temperatury 95°C kontynuuje się przez 22 godziny. Z kolei mieszaninę odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu i wodzie.

Warstwę organiczną oddziela się i ekstrahuje ją trzykrotnie stosując po 10 ml 10% wodnego kwasu chlorowodorowego. Kwaśny ekstrakt przemywa się eterem (który odrzuca się), chłodzi i alkaliczuje 15% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po czym alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Otrzymany ekstrakt przemywa się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Otrzymany 2,9-dwuwodoro-2-[3-(4-metylo-1-piperazynylo)-propylo]-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwaazepinon-3 roz-

puszcza się w 30 ml metanolu i dodaje do 100 ml 1,1 n eterowego roztworu chlorowodoru.

Wydzieloną gumowatą substancję rozciera się z gorącym metanolem otrzymując 2,4 g dwuchlorowodoru 2,9-dwuwodoro-2-[3-(4-metylo-1-piperazylo)-propylo]-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3, o temperaturze topnienia 288—290°C. Po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny metanolu i chlorku metylenu, jego temperatura topnienia wynosi 286—288°C.

Analiza: obliczono dla $C_{22}H_{27}N_5O \cdot 2HCl$:

C — 57,02%; H — 6,09%; Cl — 15,30%; N — 18,14%;

Znaleziono:

C — 56,99%; H — 6,25%; Cl — 15,08%; N — 18,44%.

Przykład IX. 5-(3-dwumetyloaminopropylo)-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo[b,e] [1,4]dwuazepinon-11.

Mieszaninę 5 g (0,017 mola) 5-(3-dwumetyloaminopropylo)-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo[b,e] [1,4]dwuazepinonu-11, 4,15 g (0,0187 mola) pięciosiarczku fosforu i 175 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje się pirydynę. Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml chlorku metylenu i 100 ml 5% wodnego kwasu chlorowodorowego. Warstwę organiczną oddziela się i przemycywa wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu otrzymując w pierwszym rzucie 0,08 g 5-[3-(dwumetyloamino)propylo]-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzo[b,e] [1,4]dwuazepinon-11, o temperaturze topnienia 181—182°C, a w drugim rzucie 0,257 g o temperaturze topnienia 179—180°C. Wydajność 85%.

Analiza: Obliczono dla $C_{18}H_{21}N_3S$:

C — 69,41%; H — 6,80%; N — 13,49%; S — 10,30%;

Znaleziono:

C — 69,61%; H — 6,63%; N — 13,18%; S — 10,33%.

Przykład X. 9-[3-(dwumetyloamino)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo [4,3-d] [1,4] dwuazepinon-3. Mieszaninę 0,5 g (1,6 mmola) 5-[3-(dwumetyloamino)propylo]-hydrazynokarboksylanu etylu zanurza się w kąpeli olejowej o temperaturze 192°C na okres 10 minut, po czym wyjmuję i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu około 72 godzin. Następnie do mieszaniny dodaje się wodę i chlorek metylenu, oddziela się warstwę wodną i ekstrahuje pięciokrotnie stosując po 10 ml chlorku metylenu.

Ekstrakt przemycywa się trzykrotnie wodą i raz nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość rozciera się z acetonem, po czym przekrystalizowuje z acetonu otrzymując 0,225 g 9-[3-(dwumetyloamino)propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3 w postaci słupków o temperaturze topnienia 212—214°C. Po kolejnym przekrystalizowaniu produktu jego temperatura topnienia wynosi 213—214°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{19}H_{21}N_5O$:

C — 68,04%; H — 6,31%; N — 20,88%;

Znaleziono:

C — 67,95%; H — 6,34%; N — 20,64%.

Przykład XI. Chlorowodorek 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3.

Roztwór 1,2 g 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w eterze w eterze zadaje się eterowym roztworem chlorowodoru. Po przekrystalizowaniu otrzymanej soli, z mieszaniny etanolu i eteru otrzymuje się 1,1 g chlorowodoru 2-[2-(dwumetyloamino) etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo [4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 252—253,5°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{19}H_{20}N_4O \cdot HCl$:

C — 63,95%; H — 5,94%; N — 15,70%; Cl — 9,93%;

Znaleziono:

C — 63,90%; H — 5,98%; N — 15,92%.

Przykład XII. 2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3.

Mieszaninę 1 g (4,16 mmola) 6,10-dwuwodoro-5-metylo-11H-dwubenzo[b,e] [1,4]dwuazepinonu-11 i 4,31 g (4,16 mmoli) hydrazynokarboksylanu etylu zanurza się na 30 minut w kąpeli olejowej o temperaturze 221—225°C, i postępuje jak podano w przykładzie I. Po przekrystalizowaniu produktu z metanolu otrzymuje się 0,85 g 2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3, o temperaturze topnienia 159°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{15}H_{12}N_4O$:

C — 68,17%; H — 4,58%; N — 21,20%;

Znaleziono:

C — 67,95%; H — 4,66%.

Przykład XIII. 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3 i jego chlorowodorek, 0,169 g (4 mmole) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 1,09 g (4 mmoli) 2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3 w 35 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 35 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury około 40°C, dodaje roztwór 0,428 g (4 mmole) chlorku 2-dwumetyloaminoetylu w 0,428 g ksylenu i kontynuuje ogrzewanie do temperatury 95°C w ciągu 18 godzin, po czym odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinon-3. Do otrzymanej w ten sposób pozostałości dodaje się eter i wodę.

Warstwę organiczną ekstrahuje się trzykrotnie stosując po 10 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i zasadową mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt ten przemycywa się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Chlorowodorek zasady wytwarza się w eterze z eterowym roztworem chlorowodoru i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i eteru otrzymując 0,518 g chlorowodoru 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-9-metylo-3H-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3 o temperaturze topnienia 293—294°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{19}H_{21}N_5O \cdot HCl$:

C — 61,36%; H — 5,96%; Cl — 9,53%; N — 18,84%
Znaleziono:

C — 61,20%; H — 5,93%; Cl — 9,52%; N — 18,30%

Przykład XIV. 7-chloro-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Mieszaninę 2,6 g (0,01 mola) 2-chloro-6(5H)-morfantrydynonu i 10,4 g (0,1 mola) hydrazynokarboksylanu etylu zanurza się na 50 minut w temperaturze 220—227°C w kąpeli olejowej uprzednio ogrzanej do tej temperatury. W tym czasie odbiera się poprzez skraplacz 4 ml cieczy. Produkt ma postać substancji szklistej, którą rozciera się i dodaje do niej wodę i chloroform. Następnie mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Przez przekrystalizowanie pozostałości z metanolu otrzymuje się w pierwszym rzucie 1,2 g 7-chloro-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w postaci igieł barwy jasnożółtej o temperaturze topnienia 272—273°C (niezmienionej po ponownym przekrystalizowaniu). W drugim rzucie otrzymuje się 0,45 g produktu o temperaturze topnienia 267—269°C. Wydajność 59%.

Analiza: Obliczono dla $C_{15}H_{10}ClN_3O$:

C — 63,50%; H — 3,55%; Cl — 12,50%; N — 14,81%;
Znaleziono:

C — 62,99%; H — 3,49%; Cl — 12,42%; N — 14,78%.

Przykład XV. 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

0,188 g (4,47 mmoli) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 1,25 g (4,47 mmoli) 7-chloro-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w 50 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 25 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się i dodaje do niej roztwór 0,48 g (4,47 mmoli) chlorku 2-dwumetyloaminoetylu w 0,48 g ksylenu, po czym ogrzewa do temperatury 95°C w ciągu 16,5 godzin. Sposobem podanym w przykładzie II wydziela się produkt. Po przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się 0,92 g 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 152—153°C (niezmienionej po ponownym przekrystalizowaniu).

Analiza: Obliczono dla $C_{19}H_{19}ClN_4O$:

C — 64,31%; H — 5,41%; Cl — 9,99%; N — 15,79%;
Znaleziono:

C — 64,17%; H — 5,49%; Cl — 9,99%; N — 15,37%.

Przykład XVI. Dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepin-(2H)-on-3.

Mieszaninę 2,59 g (0,01 mola) dwubenzof[b,f][1,4]oksazepin-(10H)-ionu-11 i 10,4 g (0,1 mola) hydrazynokarboksylanu etylu zanurza się na okres 15 minut w łaźni olejowej o temperaturze 205—210°C uprzednio ogrzanej do tej temperatury. W tym czasie poprzez skraplacz odbiera się 1 ml cieczy. Przeczysty żółty roztwór chłodzi się do temperatury około 40°C i rozcieńcza 50 ml wody. Powstałą zawiesinę przesącza się i otrzymany w ten sposób dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepin-(2H)-on-3 przemywa się wodą i przekrystalizowuje otrzymując 1,6 g substancji o temperaturze topnie-

nia 258—260°C. W drugim rzucie otrzymuje się 0,248 g substancji o temperaturze topnienia 253—255°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{14}H_9N_3O_2$:

C — 66,93%; H — 3,61%; N — 16,73%;

Znaleziono:

C — 66,70%; H — 3,53%; N — 16,85%.

Przykład XVII. 2-[2-(dwumetyloamino)etylo]dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepin-(2H)-on-3.

0,218 g (5,17 mmola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 1,3 g (5,17 mmoli) dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepin-(2H)-onu-3 w 50 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury 95°C. Następnie dodaje się roztwór 0,5555 g (5,17 mmoli) chlorku 2-dwumetyloaminoetylu w 0,565 g ksylenu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 17 godzin. Sposobem opisanym w przykładzie V wydziela się produkt, który przekrystalizowuje się z eteru i eteru naftowego (temperatura wrzenia 30—60°C) otrzymując 0,65 g 2-[2-(dwumetyloamino)etylo]dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepin-(2H)-onu-3 o temperaturze topnienia 109—111°C. Po przekrystalizowaniu z eteru temperatura topnienia wynosi 103—104°C.

Przykład XVIII. 2,9-dwuoduro-2-[2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-propylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3. 2 g (0,00805 mola) 2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 traktuje się 194 mg wodoru sodowego w dwumetyloformamidzie i następnie 1,18 g 2-(3-chloropropylo)-1-metylopirolidyny otrzymując 1,7 g 2,9-dwuoduro-2-[2-(1-metylo-2-pirolidynylo)-propylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3, bezpostaciowej substancji stałej.

Przykład XIX. 2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 i jego maleinian.

Sposobem podanym w przykładzie II, z 2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 potraktowanego wodorkiem sodowym, a następnie chlorkiem dwumetyloaminoetylu otrzymuje się 2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 w postaci oleju barwy żółtej.

Produkt ten przeprowadza się z kwasem maleinowym w eterze w maleinian 2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 147—148°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{21}H_{24}N_4O \cdot C_4H_4O_4$:

C — 64,64%; H — 6,08%; N — 12,06%;

Znaleziono:

C — 64,58%; H — 6,01%; N — 12,10%.

Przykład XX. Chlorowodorek 2,9-dwuoduro-2-[2-(1-piperydynylo)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3.

Sposobem podanym w przykładzie I, 2,9-dwuoduro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 traktuje się wodorkiem sodowym i 1-(2-chloroetylo)piperydyną otrzymując po ekstrakcji kwasem chlorowodorowym, chlorowodorek 2,9-dwuoduro-2-[2-(1-piperydynylo)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazo-

le[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 246,5—248°C.

Przykład XXI. 2,9-dwuwodoro-2-[2-(metyloamino)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Roztwór 2,9-dwuwodoro-2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu w benzenie i chloroformie ogrzewa się z chlormrówczanem etylu do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin otrzymując 2-[2-(etoksykarbonylo)-metyloamino]etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Produkt ten w glikolu propylenowym zawierającym wodorotlenek potasowy utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin otrzymując 2-[2-(metyloamino)etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 o temperaturze topnienia 125—126°C.

Chlorowodorek 2,9-dwuwodoro-2-[2-(metyloamino)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 wytwarza się przez zmieszanie zasady z bezwodnym chlorowodorowem w eterze. Jego temperatura topnienia wynosi 257—259°C.

Przykład XXII. Chlorowodorek 2-[(1-metylopiperydylo-2)metylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II i stosując 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,b]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3, wodorek sodu i 1-metylo-2-chlorometylopiperydynę, po ekstrakcji kwasem solnym otrzymuje się chlorowodorek 2-[(1-metylopiperydylo-2)-metylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,b]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3, o temperaturze topnienia 150—151°C.

Przykład XXIII. 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie II, z 7-chloro-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinonu-3 (2H), wodoru sodowego i chlorku dwumetyloaminoetylu otrzymuje się 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]oksazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 142—143°C.

Przykład XXIV. Dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie I przez reakcję dwubenzof[b,f] [1,4]tiazepinotyonu-11(10H) z hydrazynokarboksylanem etylu otrzymuje się dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 302—303°C.

Przykład XXV. Chlorowodorek 2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinonu-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie II; z dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinonu-3(2H) potraktowanego najpierw wodorkiem sodowym, a następnie przez reakcję powstałego produktu z chlorkiem (dwumetyloamino)-etylu otrzymuje się po ekstrakcji z kwasem chlorowodorowym chlorowodorek 2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 292—293°C.

Przykład XXVI. Chlorowodorek 7-chloro-2-[2-

-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3.

Sposobem podanym w przykładzie II, z 7-chloro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-d] dwuazepinonu-3 o temperaturze topnienia 289—290°C wytworzonego w sposób opisany w przykładzie II z 7-chloro-5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwuazepinonu-11, i chlorku 2-(dwumetyloamino)-etylu otrzymuje się po ekstrakcji kwasem chlorowodorowym chlorowodorek 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]dwuazepinonu-3 o temperaturze topnienia 263—264°C.

Przykład XXVII. 2-[3-(ftalimido)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

0,421 g (0,01 mola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 2,49 g (0,01 mola) 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w 50 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 40 minut do temperatury 95°C. Następnie w ciągu 2 minut dodaje się roztwór 2,54 g (0,01 mola) N-(2-bromoetylo)-ftalimidu w 15 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 17 godzin, po czym odparowuje się, dodaje 50 ml wody i powstałą zawiesinę przesącza się. Substancję stałą przekrystalizowuje się z metanolem otrzymując 2,8 g 2-[3-(ftalimido)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 184—185°C, która po ponownym przekrystalizowaniu wynosi 186—187°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{25}H_{18}N_4O_3$:

C — 71,08%; H — 4,29%; N — 13,26%;

Znaleziono:

C — 71,10%; H — 4,29%; N — 13,13%.

Przykład XXVIII. 2-[2-(amino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 i jego sól addycyjna z kwasem β -naftalenosulfonowym.

Mieszaninę 1,89 g (4,47 mmoli) 2-[3-(ftalimido)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3, 90 g (0,0179 mola) wodoru hydrazyny i 25 ml etanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Powstałą gęstą zawiesinę odsącza się. Przesącz odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w mieszaninie chlorku metylenu i wody. Ekstrakt przemyma się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje otrzymując 0,649 g 2-[3-(amino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Sól addycyjną z kwasem β -naftalenosulfonowym wytwarza się w metanolu i przekrystalizowuje z metanolu. Ma on temperaturę topnienia 281,5—283°C.

Przykład XXIX. Chlorowodorek 2-[2-(N-benzyl-N-metyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3.

Sposobem podanym w przykładzie II, z 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu po potraktowaniu wodorkiem sodowym, a następnie chlorkiem 2-(benzyl-N-metyloamino)etylu otrzymuje się 2-[2-(N-benzyl)-N-otrzymuje się 2-[2-(benzyl)-

-N-metyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 o temperaturze topnienia 98—99,5°C. Przez uwodornienie otrzymanego związku otrzymuje się związek z przykładu XXXII, to jest 2,9-dwuwodoro-2-[(metyloamino)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Przykład XXX. 6-chloro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Mieszaninę 26,5 g (0,103 mola) 3-chloro-6(5H)-morfantrydynotyonu i 107 g (1,03 mola) hydrazynokarboksylanu zanurza się na okres 120 minut w temperaturze 210—215°C w łaźni olejowej uprzednio ogrzanej do tej temperatury. W ciągu tego czasu odbiera się 45 ml cieczy poprzez skraplacz. Otrzymaną substancję stałą miele się i dodaje do niej wodę i chloroform. Następnie ekstrahuje się mieszaninę kilkakrotnie chloroformem.

Ekstrakty łączy się, przemywa wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i chloroformu otrzymując 9,5 g 6-chloro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 o temperaturze topnienia 266—267°C (niezmienionej po przekrystalizowaniu). W drugim rzucie otrzymuje się 3,65 g substancji o temperaturze topnienia 265—266°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{15}H_{10}ClN_3O$:

C—63,50%; H—3,55%; Cl—12,50%; N—14,81%;

Znaleziono:

C—63,43%; H—3,70%; Cl—12,80%; N—14,79%.

Przykład XXXI. 6-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

0,97 g (23 mmola) wodoru sodowego w postaci 57% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do roztworu 0,5 g (23 mmole) 6-chloro-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w 230 ml dwumetyloformamidu, i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C w ciągu 40 minut. Po przereagowaniu z chlorkiem dwumetyloaminoetylu wydziela się produkt postępując według przykładu II. Po przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się 6-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 o temperaturze topnienia 158,5—160°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{19}H_{19}ClN_4O$:

C—64,31%; H—5,40%; Cl—9,99%; N—15,79%.

Znaleziono:

C—64,30%; H—5,40%; Cl—9,85%; N—16,20%.

Przykład XXXII. 7-chloro-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]-oksazepinon-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie XXXI, przez reakcję 7-chlorodwubenzof[b,f]-[1,4]oksazepinotyonu-11(10H) z hydrazynokarboksylanemetylu otrzymuje się 7-chlorodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]-oksazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 313—314°C.

Przykład XXXIII. 7-chloro-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepinon-3(2H) i jego chlorowodorek.

Sposobem podanym w przykładzie XXXI, z 7-chlorodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepinonu-3(2H) potraktowanego wodorkiem sodowym, a następnie chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylu

otrzymuje się chlorowodorek 7-chloro-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepinonu-3(2H) o temperaturze topnienia 228—229°C.

Przykład XXXIV. 2-[3-(dwumetylopropylo)-amino]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepinon-3(2H) i jego chlorowodorek.

Sposobem podanym w przykładzie XXXI, z dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]oksazepinonu-3(2H) potraktowanego najpierw wodorkiem sodowym, a następnie chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylu otrzymuje się po ekstrakcji kwasem chlorowodorowym, chlorowodorek 2-[(dwumetylo)-amino]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]-oksazepinonu-3(2H) o temperaturze topnienia 183—184°C, w postaci związku częściowo uwodnionego.

Przykład XXXV. 7-chlorodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]-tiozepinon-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie I, z 7-chlorodwubenzof[b,f]-[1,4]tiazepinotyonu(-11/10H) i hydrazynokarboksylanu etylu otrzymuje się 7-chlorodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 293—294°C.

Przykład XXXVI. 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie II, z 7-chlorodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinonu-3(2H) potraktowanego najpierw wodorkiem sodowym, a następnie chlorkiem 2-(dwumetyloamino)-etylu otrzymuje się 7-chloro-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 101—102°C.

Przykład XXXVII. 7-chloro-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H).

Sposobem podanym w przykładzie II, z 7-chlorodwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinonu-3(2H) potraktowanego najpierw wodorkiem sodowym, a następnie chlorkiem 3-(dwumetyloamino)-propylo otrzymuje się 7-chloro-2-[3-(dwumetyloamino)-propylo]-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 123—125°C.

Przykład XXXVIII. 9,9-dwuketo-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H).

1,3 g (0,005 mola) dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinonu-3(2H) rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i metanolu (1:1) na łaźni parowej i chłodzi do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się mieszając 1,72 g (0,01 mola) kwasu matochloronadtlanobenzoowego. W ciągu 10—15 minut wytrąca się osad. Mieszanie kontynuuje się przez noc otrzymując przeźroczysty roztwór. Roztwór ten przenosi się do rozdzielacza i przemywa go 25 ml nasyconego roztworu $NaHCO_3$ i 50 ml wody. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa 2×25 ml nasyconego roztworu $NaCl$. Oddzieloną warstwę organiczną odparowuje się do sucha otrzymując 1,7 g białej substancji. Po przekrystalizowaniu z kwasu octowego otrzymuje się 9,9-dwuketo-dwubenzof[b,f]-s-triazolo[4,3-d][1,4]tiazepinon-3(2H) o temperaturze topnienia 307°C (mgła). Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i chlorku metylenu otrzymuje się 0,763 g czystego związku o temperaturze topnienia 304—306°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299,30)
C — 56,18%; H — 3,30%; N — 14,03%; S — 10,72%;
Znaleziono:

C — 56,22%; H — 3,20%; N — 14,26%; S — 10,53%.

Przykład XXXIX. 9,9-dwuketo-2-[2-(dwumetyloamino)]-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepinon-3(2H). 1,49 g (0,005 mola) 9,9-dwuketo-
-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]tiazepiny roz-
puszcza się w dwumetyloformamidzie i dodaje
0,12 g (0,005 mola) wodoru sodowego, po czym
ogrzewa się w łaźni parowej w ciągu
40 minut do uzyskania klarownego roztworu. Na-
stępnie dodaje się 0,535 g chlorku- 2-(dwumetylo-
amino)-etylu w 1,07 g ksylenu (1:1) i roztwór
ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 17 godzin.

Potem dodaje się wodę i chlorek metylenu, od-
dziela się warstwę organiczną i ekstrahuje ją trzy-
krotnie stosując po 15 ml 10% kwasu solnego.

Kwaśny ekstrakt chłodzi się, alkalizuje 20% roz-
tworem wodorotlenku sodowego, ekstrahuje chlor-
kiem metylenu i suszy nad $MgSO_4$. Po odparowa-
niu otrzymuje się 1,6 g substancji, którą przekry-
stalizowuje się z mieszaniny metanolu i chloroformu
(1:1) otrzymując 1,8 g 9,9-dwuketo-2-[2-(dwu-
metyloamino)]-dwubenzo[b,f]-s-triazolo[4,3-d] [1,4]
tiazepinonu-3(2H) o temperaturze topnienia 200—
—201°C. Po przekrystalizowaniu ponownym otrzy-
muje się 1,175 g związku w postaci bezbarwnych
słupków o temperaturze topnienia 202—203°C.

Analiza: (Obliczono dla $C_{13}H_{10}N_4O_3S$ (370,42)

C — 58,36%; H — 4,89%; N — 15,13%; S — 8,66%;

Znaleziono:

C — 58,25%; H — 4,92%; N — 15,16%; S — 8,66%.

Przykład XL. 2,9-dwuwodoro-9,9-dwumetylo-
-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

A. 6-chloro-11,11-dwumetylomorfantrydyna.

Stopioną masę 4,72 g (0,02 mola) 11,11-dwumetylo-6
(5H)-morfantrydynonu z 5,8 g (0,028 mola) pięcio-
chloru fosforu miesza się w atmosferze azotu
w temperaturze 130°C w ciągu 2 godzin. Wytwo-
rzony $POCl_3$ oddestylowuje się pod zmniejszonym
ciśnieniem otrzymując jako pozostałość 5,1 g czer-
wonego lepkiego oleju. Przekrystalizowuje się go
i stosuje bez dalszego oczyszczania do następnej
reakcji.

B. 11,11-dwumetylomorfantrydyno-N-karboetok-
syhydrazyd.

5,1g (0,02 mole) wytworzonej powyżej 6-chloro-11,
11-dwumetylomorfantrydyny i 10,4g (0,1 mola) hy-
drazynokarboksylanu etylu w 200 ml absolutnego
etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmo-
sferze azotu w ciągu 21 godzin, po czym odparo-
wuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po-
zostałość rozpuszcza się w 100 ml chlorku mety-
lenu i przemywa zimnym 2% NaOH, następnie
wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem
otrzymując 6,1g 11,11-dwumetylomorfantrydyno-
-N-karboetoksyhydrazidu, który stosuje się w na-
stępnym stadium procesu bez dalszego oczyszcza-
nia.

C. 2,9-dwuwodoro-9,9-dwumetylo-3H-dwubenzo
[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

6,4g (0,02 mola) wytworzonego powyżej 11-11-

-dwumetylomorfantrydyno-N-karboetoksyhydrazu-
du w 100 ml n-butanolu ogrzewa się pod chłodnicą
zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin.
Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod
zmniejszonym ciśnieniem otrzymując jako pozos-
tałość olej. Olej ten rozpuszcza się w 40 ml
 $CHCl_3$, przemywa zimnym 5% NaOH, wodą i za-
gęszcza do konsystencji lepkiego, bezbarwnego sy-
ropu. Przekrystalizowuje się go z acetonu otrzy-
mując 1,53g 2,9-dwuwodoro-9,9-dwumetylo-3H-
-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 w po-
staci białych igieł o temperaturze topnienia 311—
314°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{17}H_{15}N_3O$:

C — 73,63%; H — 5,45%; N — 15,15%;

Znaleziono:

C — 73,14%; H — 5,43%; N — 14,89%.

Przykład XLI. 2,9-dwuwodoro-2-[2-(dwumetyloamino)-etylo]-9,9-dwumetylo-3H-dwubenzo[c,f]-
-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

Mieszaninę 1,38 g (0,005 mola) 2,9-dwuwodoro-
-9,9-dwumetylo-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]
-azepinonu-3 i 250 mg (0,006 mola) wodoru sodo-
wego w postaci 50% zawiesiny w oleju mineral-
nym, w 50 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się
w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną do tem-
peratury 95°C w ciągu 40 minut. Następnie do-
daje się 0,01 mola chlorku dwumetyloaminoetylu
w benzenie i kontynuuje ogrzewanie i mieszanie
w ciągu 7 godzin. Potem usuwa się pod zmniejszo-
nym ciśnieniem dwumetyloformamid otrzymując
produkt w postaci syropu który rozpuszcza się w
50 ml CH_2Cl_2 i wody.

Warstwę organiczną ekstrahuje się zimnym 10%

HCl i kwaśny roztwór alkalizuje się, po czym
ekstrahuje CH_2Cl_2 . Po odparowaniu rozpuszczal-
nika otrzymuje się pozostałość, którą przekry-
stalizowuje się z CH_2Cl_2 . Po odparowaniu rozpuszczal-
nika otrzymuje się pozostałość, którą przekry-
stalizowuje się z CH_2Cl_2 . (Skellysolve B). Otrzymuje
się 6,50 mg 2,9-dwuwodoro-2-[2-(dwumetyloamino)-
etylo]-9,9-dwumetylo-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo-
[4,3-a] azepinonu-3, o temperaturze topnienia 148—
149°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{21}H_{24}N_4O$:

C — 72,38%; H — 6,94%; N — 16,08%;

Znaleziono:

C — 72,42%; H — 6,97%; N — 16,38%.

Przykład XLII. 6-chloro-2-[3-(dwumetyloami-
no)-propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-
-triazolo[4,3-a]azepinon-3 i jego szczawian.

Sposobem podanym w przykładzie II, z 6-chloro-
-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a]
-azepinonu-3 potraktowanego wodorotlenkiem sodowym,
a następnie chlorkiem 3-(dwumetyloamino)-propy-
lu otrzymuje się 6-chloro 2-[3-(dwumetyloamino)-
propylo]-2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzo[c,f]-s-tria-
zolo[4,3-a]azepinon-3 w postaci oleju. Sól szczawia-
nową tego związku wytwarza się z kwasu szczawio-
wego w eterze i ma ona temperaturę topnienia
235—236°C.

Przykład XLIII. 2-[-(4-metylo-1-piperazylo)-
etylo]-3H dwubenzo[c,f]-s-triazolo[4,3-a] azepinon-3
i jego dwuchlorowodorek.

Sposobem podanym w przykładzie II, z 2,9-dwu-

wodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinonu-3 potraktowanego wodorkiem sodowym, a następnie 1-(2-chloroetylo-4-metylopiperazyną otrzymuje się 2-[2-(4-metylo-1-piperazylo)-etylo]-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3 w postaci oleju. Olej ten rozpuszcza się w eterze i traktuje eterowym roztworem HCl otrzymując dwuchlorowodorek w postaci wodzanu, o temperaturze topnienia 245°C.

Bezwodną sól można otrzymać przez wysuszenie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Zastrzeżenia patentowe

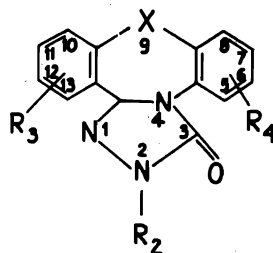
Sposób wytwarzania nowych dwubenzotriazoloazepin o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, albo grupę o wzorze 2, w którym każdy R_5 i R_6 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla włącznie albo X oznacza grupę -N- R_1 , w której R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o wyżej podanym znaczeniu, lub grupę o wzorze 3, 4, 5, 6, 7 i 8 w których n oznacza liczbę 1—4 włącznie, a R oznacza wyżej zdefiniowaną grupę alkilową lub R_1 oznacza grupę o wzorze 9 albo 10, w których R_7 i R_8 oznaczają atom wodoru lub wyżej określoną grupę alkilową albo razem tworząc grupę R_7 -N- R_8 oznaczają grupę pirolidynową lub piperidynową, R_2 we wzorze 1 ma znaczenie podane dla R_1 , zaś R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru, fluoru, bromu, jodu lub grupę aminową, nitrową, cyjanową, wyżej zde-

finiowaną grupę alkilową, grupę trójfluorometylową albo grupę alkoksylową, alkilotio, alkilosuflinylową, alkilosulfonilową i alkanoiloaminową, w których część alkilowa zawiera 1—3 atomy węgla włącznie, lub grupę dwualkoaminową, w której alkil ma wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że związek o wzorze 11, w którym X, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z hydrazynokarboksylanem alkilu o wzorze $H_2N-NH-COOAlk$, w którym grupa alkilowa zawiera 1—3 atomy węgla włącznie, otrzymując związek o wzorze 12, w którym X, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, po czym na otrzymany związek ewentualnie poddaje się alkilowaniu związkiem o wzorze R_2Cl , R_2Br lub R_2J , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, w obecności zasady otrzymując związek o wzorze 1.

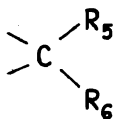
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako hydrazynokarboksylan alkilu stosuje się hydrazynokarboksylan etylu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy o wzorze 11 stosuje się 6(5H)-morfantrydynon, otrzymując w pierwszym stadium procesu 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[c,f]-s-triazolo[4,3-a]azepinon-3.

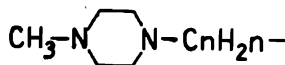
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy o wzorze 11 stosuje się 5,10-dwuwodoro-11H-dwubenzof[b,e] [1,4]dwuazepinon-11, otrzymując w pierwszym stadium procesu 2,9-dwuwodoro-3H-dwubenzof[b,f]-s-triazolo [4,3-d] [1,4]dwuzepinon-3.



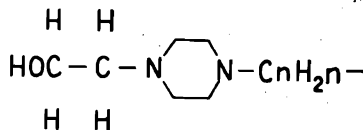
Wzór 1



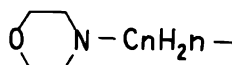
Wzór 2



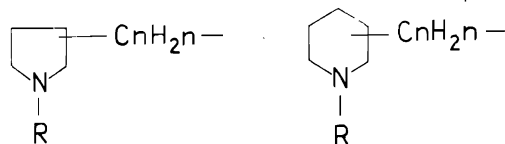
Wzór 3



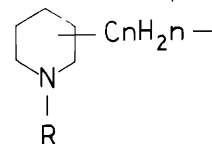
Wzór 4



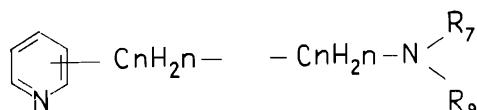
Wzór 5



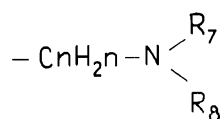
Wzór 6



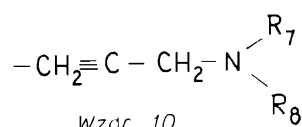
Wzór 7



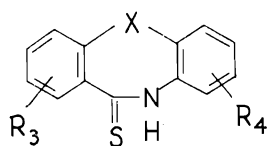
Wzór 8



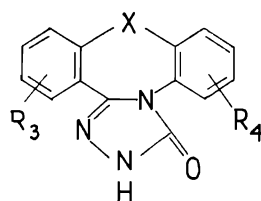
Wzór 9



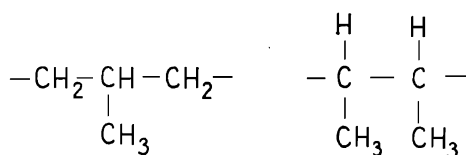
Wzór 10



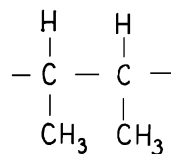
Wzór 11



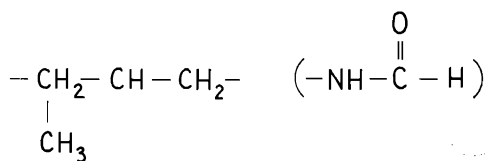
Wzór 12



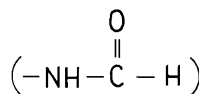
Wzór 13



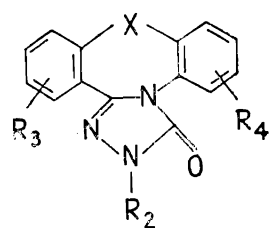
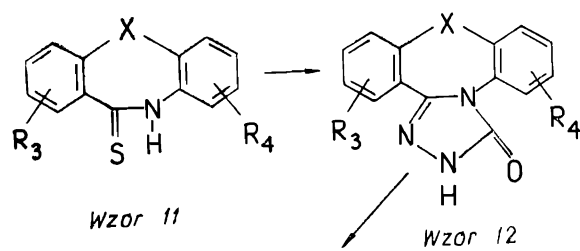
Wzór 14



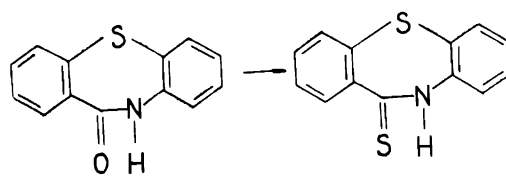
Wzór 15



Wzór 16



Wzór 1
Schemat 1



Schemat 2