



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.12.75 (P. 185365)

Pierwszeństwo: 27.12.74 dla zastrz. 8
23.04.74 dla zastrz. 7
Japonia

Int. Cl.²
C07D 413/06

Zgłoszenie ogłoszono: 09.10.76

Opis patentowy opublikowano: 31. 01. 1981

Twórcy wynalazku: Yoshinori Takashima, Isamu Maruyama, Junki Katsube

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Limited, Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolinyłometylo- -dwubenzo[b,f] azepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolinyłometylo-dwubenzo [b,f] azepiny oraz ich nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli użytecznych jako środki przeciwpresyjne.

Trójcykliczne pochodne dwubenzazepiny wytwarzane sposobem według wynalazku mają wzór 1a, w którym A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub ugrupowanie o wzorze 5, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub alkoksylową o 1—3 atomach węgla, R₁ i R₂ mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub alkil o 1—4 atomach węgla, a R₃ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkenylową o 3—5 atomach węgla, alkinyłową o 3—5 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 3—6 atomach węgla w grupie cykloalkilowej i 1—3 atomach węgla w grupie alkilowej, aryloalkilową o 1—3 atomach węgla w grupie alkilowej, wielochlorowcoalkilową o 1—2 atomach węgla, alkoksylalkilową o 1—4 atomach węgla w grupie alkoksylowej i 1—3 atomach węgla w grupie alkilowej lub hydroksylalkilową o 1—3 atomach węgla, jak również ich nietoksyczne, farmaceutycznie przydatne sole.

Stwierdzono, że trójcykliczne pochodne dwubenzazepiny o wzorze 1a oraz ich nietoksyczne, farmaceutycznie przydatne sole posiadają nadzwyczajne właściwości farmakologiczne jako środki prze-

2

ciwdepresyjne o niskiej toksyczności i mogą być użyteczne jako takie środki.

Wynalazek podaje sposób wytwarzania trójcyklicznych pochodnych dwubenzazepiny o wzorze 1a oraz ich nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli.

Użyte tu określenia „niższy alkil” oznacza alkil o 1—3 atomach węgla, a „alkil o 1—4 atomach węgla” oznaczają prostołańcuchowy lub rozgałęziony alkil, zawierający odnośną liczbę atomów węgla (np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, II-rz. butyl). Określenia „niższy alkoksyl” oznacza metoksyl lub etoksyl, a „alkoksyl o 1—3 atomach węgla” oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony alkoksyl zawierający jeden do trzech atomów węgla (np. metoksyl, etoksyl, n-propoksyl, izopropoksyl). Przykładem „alkenylu o 3—5 atomach węgla” jest propenyl, butenyl, 3,3-dwumetyloallil, itp., a przykładem „alkinyłu o 3—5 atomach węgla” jest propargil, butynal, itp.

Przykładem „cykloalkiloalkilu o 3—6 atomach węgla w grupie cykloalkilowej o 1—3 atomach węgla w grupie alkilowej” jest cyklopropylometyl, cyklopropyloetyl, itp., przykładem „aryloalkilu o 1—3 atomach węgla w grupie alkilowej” jest benzyl, fenylometyl, naftylometyl itp., a przykładem „wielochlorowcoalkilu o 1—2 atomach węgla” jest trójfluorometyl, trójfluoroetyl, dwufluoroetyl, itp. Przykładem „alkoksylalkilu o 1—4 atomach węgla w grupie alkoksylowej i 1—3 atomach węgla w

grupie alkilowej" jest metoksyetyl, metoksypropyl, etoksyetyl, etoksypropyl, n-propoksyetyl, n-propoksypropyl, izopropoksyetyl, izopropoksypropyl, itp., a przykładem „hydroksyalkilu o 1—3 atomach węgla" jest hydroksyetyl, hydroksypropyl itp. Przykładem „chlorowca" jest chlor, brom, fluor itp.

Przykładami nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli trójcyklicznych pochodnych dwubenzozazepiny o wzorze 1a są sole addycyjne z kwasami, takie jak chlorowodorek, bromowodorek, siarczan, octan, szczawian, cytrynian, winian, bursztynian, fumaran i mleczan.

Zgodnie z niniejszym wynalazkiem trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1a można wytworzyć przez redukcję związku o wzorze 2, w którym A, X, R₁ i R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenia, a R₄ ma takie znaczenie jak R₃ w przypadku jeżeli B oznacza atom tlenu, albo w przypadku jeżeli B oznacza dwa atomy wodoru, R₄ oznacza grupę —COR₅, w której R₅ oznacza alkil o 1—3 atomach węgla, alkenyl o 3—4 atomach węgla, alkinył o 3—4 atomach węgla, cykloalkil o 3—6 atomach węgla, cykloalkilo-alkil o 3—6 atomach węgla w części cykloalkilowej i 1—2 atomach węgla w części alkilowej, aryloalkil o 1—2 atomach węgla w części alkilowej, polichlorowcometyl, alkoksyalikil o 1—4 atomach węgla w części alkoksylowej i 1—2 atomach węgla w części alkilowej, hydroksyalkil o 1—2 atomach węgla, lub grupę —OR₆, w której R₆ oznacza alkil o 1—4 atomach węgla lub aryl. Redukcję można przeprowadzić przy użyciu środka redukującego, stosowanego zwykle przy redukcji laktamu —C/O/N= do aminy —CH₂—N<.

Jednym z najbardziej zalecanych środków redukujących jeden wodorek metalu, taki jak wodorek litowo-glinowy, wodorek sodowo-bis/2-metoksyetoksy/glinowy lub glinian sodowo-dwuwodorodwuetylowy. Środek redukujący można stosować w ilości stechiometrycznej lub w nadmiarze w stosunku do związku o wzorze 2. Temperatura redukcji może zmieniać się do temperatury pokojowej do temperatury wrzenia układu redukcyjnego pod chłodnicą zwrotną. Redukcję można prowadzić ewentualnie w obecności neutralnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak eter (np. eter dwuetylowy czterowodorofuran, dioksan, eter dwumetylowy glikolu etylenowego), węglowodór alifatyczny (np. heptan, n-heksan, cykloheksan) lub węglowodór aromatyczny (np. benzen, toluen). Przy stosowaniu borowodoru sodowego jako środka redukującego korzystna jest obecność soli takiej jak chlorek glinowy.

Trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1b, w którym A, X, R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenia, a R₃ jest wodorem, alkilem o 1—3 atomach węgla, alkenylem o 3—4 atomach węgla, alkinyłem o 3—4 atomach węgla, cykloalkilem o 3—6 atomach węgla, cykloalkilo-alkilem o 3—6 atomach węgla w grupie cykloalkilowej i 1—2 atomach węgla w grupie alkilowej, aryloalkilem o 1—2 atomach węgla w części alkilowej, wielochlorowcometylem, alkoksyalikilem o 1—4 atomach węgla w grupie alkoksylowej i 1—2 atomach węgla w grupie alkilowej, hydroksyalkilem o 1—2 atomach węgla, można wytworzyć przez re-

dukcję związku o wzorze 3, w którym A, X, R₁, R₂ i R₃ posiadają wyżej podane znaczenia. Redukcję można zasadniczo przeprowadzić w taki sam sposób jak opisano wyżej.

Trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1c, w którym A, X, R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenia, można wytworzyć przez redukcję związku o wzorze 4, w którym A, X, R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenia, a R₃ jest alkilem o 1—4 atomach węgla lub aryłem. Redukcję można przeprowadzić zasadniczo w taki sam sposób, jak opisano wyżej.

Otrzymane w ten sposób trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1a można przekształcić zwykłym sposobem w ich sole. W konwencjonalny sposób można również przekształcić sole w wyjściowe wolne aminy.

Jak stwierdzono uprzednio trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1a oraz ich nietoksyczne, farmaceutycznie przydatne sole są użytecznymi środkami przeciwdepresyjnymi. Posiadają one szereg właściwości farmakologicznych, w szczególności w odniesieniu do centralnego układu nerwowego i układu autonerwowego. Stwierdzono na przykład, że antagonizują one efekt przeciwdepresyjny centralnego układu nerwowego, indukowany tetrabenazyną i rezerpiną i efekt ekolinowy w centralnym układzie nerwowym indukowany przez tremolinę oraz wzmagają efekt amfet aminy i działania centralne i określne norepinefiryne. Dalej, ich ostra kardiotoxyczność jest znacznie niższa niż toksyczność znanych standardowych środków przeciwdepresyjnych. Ostra toksyczność tych związków jest stosunkowo niska i łagodna w porównaniu ze znanymi standardowymi środkami przeciwdepresyjnymi.

Z punktu widzenia właściwości farmakologicznych zalecane są te trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1a, w których R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, R₃ oznacza atom wodoru, alkil o 1—3 atomach węgla, cyklopropylometyl, dwumetyloalkil lub alkoksyalikil o 1—3 atomach węgla w grupie alkoksylowej i 1—3 atomach węgla w grupie alkilowej, a X oznacza atom wodoru lub chloru, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Korzystne są te pochodne, w których X, R₁ i R₂ są jednocześnie wodorami, a R₃ oznacza atom wodoru lub alkil o 1—3 atomach węgla, zwłaszcza metyl lub atom wodoru, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Bardziej korzystne są takie związki, w których X, R₁ i R₂ oznaczają każdy atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru lub alkil o 1—3 atomach węgla (najlepiej metyl), A oznacza grupę —CH=CH—, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Przy leczeniu depresji umysłowej trójcykliczne pochodne dwubenzozazepiny o wzorze 1a oraz ich nietoksyczne, farmaceutycznie przydatne sole można podawać doustnie lub poza jelitowo o dawce dziennej 5 do 300 mg dla osoby dorosłej (60 kg ciężaru ciała) w konwencjonalnych jednostkach.

Przy podawaniu doustnym lub poza jelitowym przygotowane są one w postaci samoistnej lub w mieszaninie z konwencjonalnym nośnikiem farmaceutycznym lub rozcieńczalnikiem w postaci sta-

łego lub ciekłego preparatu farmaceutycznego (np. w postaci proszków, granulek, tabletek, kapsułek, zawiesin, emulsji, roztworów (konwencjonalnymi sposobami stosowanymi w farmacji).

Wyjściowe trójcykliczne związki dwubenzozepiny o wzorze 2a można wytworzyć np. w sposób konwencjonalny z trójcyklicznych związków dwubenzozepiny o wzorze ogólnym 6, w którym A, X, R₁ i R₃ mają wyżej podane znaczenia, zgodnie ze schematem, na którym A, X R₁, R₂, R₃ i Z posiadają wyżej podane znaczenia.

W pierwszym etapie następuje acylowanie trójcyklicznego związku dwubenzozepiny o wzorze 6 związkiem acylowym o wzorze 7 w obecności lub nieobecności zasady, w rozpuszczalniku obojętnym. W drugim etapie zachodzi cyklizacja trójcyklicznego związku dwubenzozepiny o wzorze 8 przy pomocy zasady, w rozpuszczalniku obojętnym.

Wyjściowy trójcykliczny związek dwubenzozepiny o wzorze 3 można wytworzyć konwencjonalnie np. przez acylowanie trójcyklicznego związku dwubenzozepiny o wzorze 1d, np. przez potraktowanie tego ostatniego środkiem acylującym w obecności lub nieobecności zasady, w rozpuszczalniku obojętnym. Aktywność anty-tetrabenazynową niektórych typowych pochodnych trójcyklicznych dwubenzozepiny przedstawiono poniżej (związki podawano myszom doustnie).

Pochodne trójcykliczne dwubenzozepiny	Aktywność anty-tetrabenazynowa Ptoza, ED ₅₀ (mg/kg)
1	2
5-/morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/-azepina	0,5
5-/4-etylo-2-morfolinyłometylo/-5H-dwubenzo/b, f/-azepina	0,75
6-/4-benzylo-2-morfolinyłometylo/1, 1a, 6, 10b-czterowodoro-dwubenzo/b, f/-cyklopropa/d/azepina	0,62
5-[4-/3,3-dwumetyloallilo/-2-morfolinyłometylo]-5H-dwubenzo/b, f/azepina	1,3
5-/4-metylo-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepina	2,2
5-/4-etylo-2-morfolinyłometylo/10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepina	1,8
5-/4-benzylo-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepina	1,4
3-chloro-5-/4-metylo-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepina	2,5

1	2
3-etylo-5-/4-metylo-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepina	1,5
5-/2-morfolinyłometylo/-5H-dwubenzo/b, f/azepina	0,76
6-/4-benzylo-2-morfolinyłometylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodoro-dwubenzo/b, f/-cyklopropa/d/azepina	0,62
5-/4-metylo-2-morfolinyłometylo/-5H-dwubenzo/b, f/azepina	2,4
Substancja wyjściowa 5-/etoksykarbonylo-2-morfolinyłometylo/-5H-dwubenzo/b, f/azepina	50

Następujące przykłady podane są w celu dokładniejszego zilustrowania niniejszego wynalazku.

Przykład I. Do zawiesiny wodorku litowoglinowego (0,03 g) w czterowodorofuranie (5 ml) dodano roztwór 5-/4-benzylo-5-keto-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepiny (0,5 g) w czterowodorofuranie (15 ml) z jednoczesnym chłodzeniem lodem, po czym otrzymaną mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę i w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 10 godzin. Z kolei mieszaninę reakcyjną oziębiono, dodano wody (2 ml) i ekstrahowano benzenem. Wyciąg benzenowy przemyto wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano otrzymując 5-/4-benzylo-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepinę w postaci oleistej substancji. Temperatura topnienia soli szczawianowej 139–140°C.

Wyjściową 5-/4-benzylo-5-keto-2-morfolinyłometylo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepinę przygotowano w następujący sposób:

Do roztworu surowej 5-/2-hydroksy-3-benzyloaminopropilo/-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepiny (2,8 g) w chlorku metylenu (40 ml) dodano 10% wodny roztwór wodorotlenku sodowego (3,5 g) i chlorek chloroacetylu (1 g) z jednoczesnym chłodzeniem lodem. Po 2-godzinym mieszaniu do mieszaniny reakcyjnej dodano wody. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą, wysuszono i odparowano uzyskując 5-[2-hydroksy-3-/N-chloroacetylo/benzyloaminopropilo]-10, 11-dwu-wodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepinę w postaci oleistej substancji (3,1 g). Z kolei roztwór tego oleju w metanolu (50 ml) dodano do roztworu metalicznego sodu (0,18 g) w metanolu (10 ml) i całość mieszało przez 20 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik usunięto przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddano rozdziałowi między wodą i chloroform. Po oddzieleniu warstwę chloroformową przemyto wodą, wysuszono i odparowano otrzymując 5-/4-benzylo-5-keto-2-morfolinyłometylo/10, 11-dwu-wodoro-5H-

-dwubenz/o/b, f/azepinę w postaci oleistej substancji (3,6 g).

Przykład II. Do zawiesiny wodoru litowo-glinowego (0,08 g) w czterowodorofuranie dodano z chłodzeniem lodowym roztwór 5-/4-acetylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepiny (0,34 g) w czterowodorofuranie, a następnie otrzymaną mieszaninę mieszało przez 1 godzinę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Z kolei mieszaninę ochłodzono, ~~zadano wodę i ekstrahowano~~ benzolem. Wyciąg ~~benzenowy~~ przemycło wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano uzyskując 5-/4-etylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę w postaci oleistej substancji o temperaturze topnienia 210—211°C (w postaci szczawianu).

Wyjściową 5-/4-acetylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę przygotowano w sposób następujący:

Do roztworu 5-/2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepiny (0,34 g) w bezwodnym benzenie dodano, chłodząc lodem, nadmiar chlorku acetylu. Po 4-godzinnym mieszanii mieszaninę reakcyjną przemycła się 2n wodorotlenkiem sodowym, a następnie wodą, po czym wysuszono i odparowano uzyskując 5-/4-acetylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę w postaci oleistej substancji.

Przykład III. W taki sam sposób jak w przykładzie II otrzymano 5-/4-metylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę, w postaci oleistej substancji, z 5-/4-etoksykarbonylo-2-morfolinylo-metylo/10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepiny. Temperatura topnienia 210—211°C (w postaci szczawianu).

Podanymi wyżej sposobami otrzymano następujące związki:

5-/2-morfolinylo-metylo/-10, 11, dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 194,5—195,5°C (w postaci szczawianu).

5-/2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 133—135°C,

6-/2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/-cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 223—225°C (w postaci szczawianu),

5-/4-metylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 210—211°C (w postaci szczawianu),

3-etylo-5-/4-metylo-2-morfolinylo-metylo/10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 168—170°C (w postaci szczawianu).

3-etylo-5/2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 146—150°C (w postaci szczawianu).

5-/4-metylo-2-morfolinylo-metylo-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 207—209°C (w postaci szczawianu),

6-/4-metylo-2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 224,5—225°C (w postaci szczawianu),

5-/4-etylo-2-morfolinylo-metylo/10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 210—221°C (w postaci szczawianu),

5-/4-etylo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b,

f/azepinę o temperaturze topnienia 99,5—100,5°C (w postaci szczawianu),

6-/4-etylo-2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 226—229°C (w postaci szczawianu),

5-/4-izopropilo-2-morfolinylo-metylo/5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 146—147°C (w postaci szczawianu),

5-/4-izopropilo-2-morfolinylo-metylo/10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 203,5—204,5°C (w postaci szczawianu),

5-/4-izobutilo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę w temperaturze topnienia 137—138°C (w postaci szczawianu),

5-/4-/3,3-dwumetyloa-filo/-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 94—95°C (w postaci szczawianu),

6-/4-/3,3-dwumetyloa-filo/-2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 177—180°C (w postaci szczawianu),

5-/4-cyklopropylo-metylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 161,5—162,5°C (w postaci szczawianu),

5-/4-cyklopropylo-metylo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 153,5—154,5°C w postaci szczawianu),

6-/4-cyklopropylo-metylo-2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 206—207°C (w postaci szczawianu),

5-/4-benzilo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 122—123°C,

5-/4-benzilo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 139—140°C (w postaci szczawianu),

5-/4-/3,3-dwumetyloa-filo/-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 99—100°C,

5-/4-/β-hydroksyetylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 186—188°C (w postaci szczawianu),

5-/4-trójfluorometylo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 97—98°C,

6-/4-benzilo-2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 108,5—111°C (w postaci szczawianu),

5-/4-propargilo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 145—147°C,

6-/4-propargilo-2-morfolinylo-metylo/-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenz/o/b, f/cyklopropan/d/azepinę; widmo absorpcyjne w podczerwieni (film): 3380, 3050, 3000, 2950, 2900, 2850, 2825, 1600, 1580, 1490, 1455, 1230, 1110, 1080, 770, 750 i 745 cm⁻¹.

5-/4-β-metoksyetylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenz/o/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 148—149°C (w postaci szczawianu),

5-/4-γ-metoksypropilo-2-morfolinylo-metylo/ 10

11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 128,5–129,5°C (w postaci szczawianu),

5-/4-γ-izopropoksypropylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 133–135°C (w postaci szczawianu),

5-/4-γ-hydroksypropylo-2-morfolinylo-metylo/-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/b, f/azepinę; widmo absorpcyjne w podczerwieni: 3300, 3400, 2900, 2840, 1595, 1485, 1445, 1335, 1110, 1040, 760, 750 i 740 cm⁻¹,

5-/4-β-metoksyetylo-6-metylo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenzo/b, f/azepinę; widmo absorpcyjne w podczerwieni: 2950, 2850, 1590, 1480, 1100, 1080 i 750 cm⁻¹,

5-/4-β-hydroksyetylo-2-morfolinylo-metylo/-5H-dwubenzo/-b, f/azepinę o temperaturze topnienia 169,5–170,5°C (w postaci szczawianu),

6-/4-β-hydroksyetylo-2-morfolinylo-metylo-1, 1a, 6, 10b-czterowodorodwubenzo/b, f/cyklopropan/d/azepinę o temperaturze topnienia 203,5–206,0°C (w postaci szczawianu), itp.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolinylo-metylo-dwubenzo/b, f/azepiny o wzorze 1a, w którym A oznacza grupę o wzorze 5, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, alkil o 1–3 atomach węgla lub alkoksyl o 1–3 atomach węgla, R₁ i R₂ każdy oznacza atom wodoru lub alkil o 1–4 atomach węgla a R₃ oznacza atom wodoru, alkil o 1–4 atomach węgla, alkenyl o 3–5 atomach węgla, alkynyl o 3–5 atomach węgla, cykloalkiloalkil o 3–6 atomach węgla w grupie cykloalkilowej i 1–3 atomach węgla w grupie alkilowej, aryloalkil o 1–3 atomach węgla w grupie alkilowej, wielochlorowcoalkil o 1–2 atomach węgla, alkoksyalalkil o 1–4 atomach węgla w grupie alkoksylowej i 1–3 atomach węgla w grupie alkilowej albo hydroksyalalkil o 1–3 atomach węgla oraz ich nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji związek o wzorze 2, w którym A, X, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, B oznacza atom tlenu, albo dwa atomy wodoru, a R₃' ma takie znaczenie jak R₃ w przypadku gdy B oznacza atom tlenu, albo w przypadku jeżeli B oznacza dwa atomy wodoru R₃' oznacza grupę o wzorze —COR₅, w której R₅ oznacza atom wodoru, alkil o 1–3 atomach węgla, alkenyl o 3–4 atomach węgla, alkynyl o 3–4 atomach węgla, cykloalkil o 3–6 atomach węgla, cykloalkiloalkil o 3–6 atomach węgla w części cykloalkilowej i 1–2 atomach węgla w części alkilowej, aryloalkil o 1–2 atomach węgla w części alkilowej, polichlorowcometyl, alkoksyalalkil o 1–4 atomach węgla w części alkoksylowej i 1–2 atomach węgla w części alkilowej, hydroksyalalkil o 1–2 atomach węgla, lub grupę o wzorze —CR₆, w której R₆ oznacza alkil o 1–4 atomach węgla lub aryl.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się wodorek metalu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

reakcję prowadzi się w środowisku neutralnego rozpuszczalnika.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolinylo-metylo-dwubenzo/b, f/azepiny o wzorze 1a, w którym A oznacza grupę o wzorze —CH₂—CH₂— albo —CH=CH—, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, alkil o 1–3 atomach węgla lub alkoksyl o 1–3 atomach węgla, R₁ i R₂ każdy oznacza atom wodoru lub alkil o 1–4 atomach węgla, a R₃ oznacza alkynyl o 3–5 atomach węgla, wielochlorowcoalkil o 1–2 atomach węgla, alkoksyalalkil o 1–4 atomach węgla w grupie alkoksylowej i 1–3 atomach węgla w grupie alkilowej albo hydroksyalalkil o 1–3 atomach węgla oraz ich nietoksycznych, farmaceutycznie przydatnych soli, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji związek o wzorze 2, w którym A, X, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, B oznacza atom tlenu albo 2 atomy wodoru, a R₃' ma takie znaczenie jak R₃ w przypadku gdy B oznacza atom tlenu, albo w przypadku jeżeli B oznacza 2 atomy wodoru, R₃' oznacza grupę o wzorze —COR₅, w której R₅ oznacza atom wodoru alkil o 3–4 atomach węgla, cykloalkil o 3–6 atomach węgla, cykloalkiloalkil o 3–6 atomach węgla w części cykloalkilowej i 1–2 atomach węgla w części alkilowej, aryloalkil o 1–2 atomach węgla w części alkilowej, polichlorowcometyl, alkoksyalalkil o 1–4 atomach węgla w części alkoksylowej i 1–2 atomach węgla w części alkilowej, hydroksyalalkil o 1–2 atomach węgla lub grupę o wzorze —OR₆, w której R₆ oznacza alkil o 1–4 atomach węgla lub aryl.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się wodorek metalu.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku neutralnego rozpuszczalnika.

7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolinylo-metylo-dwubenzo/b, f/azepiny o wzorze 1a, w którym A oznacza grupę o wzorze —CH=CH—, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, R₁ i R₂ każdy oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R₃ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, alkenylową, cykloalkilową lub aryloalkilową oraz ich addycyjnych soli z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji związek o wzorze 2, w którym A, X, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, B oznacza atom tlenu albo 2 atomy wodoru, a R₃' ma takie znaczenie jak R₃ w przypadku gdy B oznacza atom tlenu, albo oznacza grupę o wzorze COR₅, w której R₅ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową lub aryloalkilową, lub grupę o wzorze —OR₆, w której R₆ oznacza niższą grupę alkilową lub aryloalkilową.

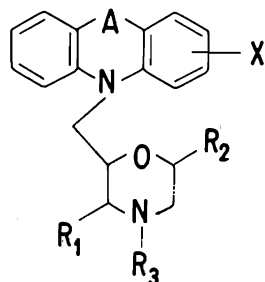
8. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolinylo-metylo-dwubenzo/b, f/azepiny o wzorze 1a, w którym A oznacza grupę o wzorze —CH₂—CH₂—, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, R₁ i R₂ każdy oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₃ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową, cykloalkilową

11

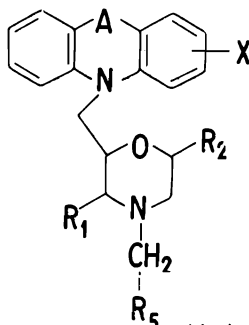
lub aryloalkilową oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji związek o wzorze 2, w którym A, X, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, B oznacza atom tlenu, albo 2 atomy wodoru, a R₃ ma takie znaczenie jak R₃ w przypadku gdy B oznacza atom tlenu, albo ozna-

12

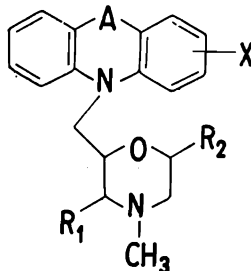
cza grupę o wzorze —COR₅, w której R₅ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, arylową lub aryloalkilową lub grupę o wzorze —OR₆, w której R₆ oznacza niższą grupę alkilową lub arylową.



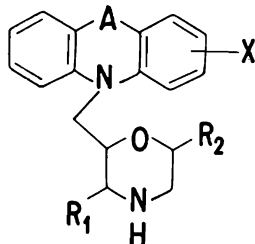
Wzór 1a



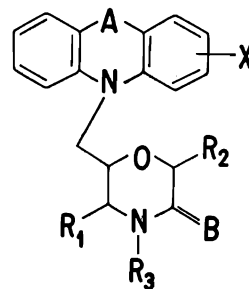
Wzór 1b



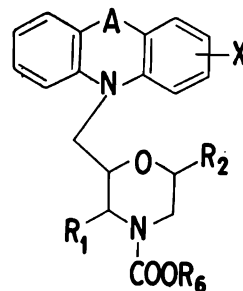
Wzór 1c



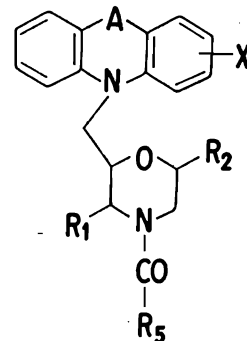
Wzór 1d



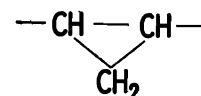
Wzór 2



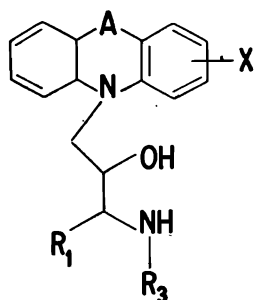
Wzór 4



Wzór 3

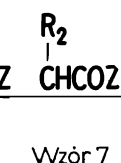


Wzór 5

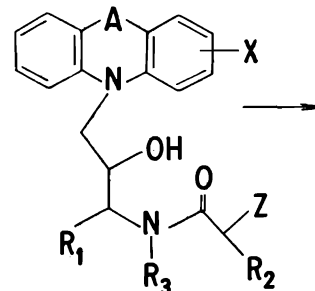


Wzór 6

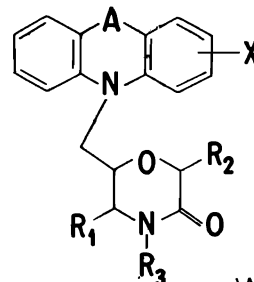
zasada



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 2a

schema*