



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.IX.1966 (P 116 388)

Pierwszeństwo: 10.IX.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 15.IV.1970

Kl. 12 p, 5

MKP C 07 d

UKD

41/08

Właściciel patentu: Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkus-
sen (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych pochodnych
11-oksymu 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia nowych zasadowo podstawionych pochodnych
11-oksymu, 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-
6,11-dionu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ ozna-
cza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1-4 atomach
węgla albo podstawiony zasadowo rodnik alkilowy
A¹B¹, w którym A¹ oznacza prosty lub rozgałęziony
łańcuch alkilenowy o 1-6 atomach węgla, a B¹
oznacza grupę zasadową jak grupa alkiloaminowa,
dwualkiloaminowa, alkiloaryloaminowa, alkiloaral-
kiloaminowa, grupa pirolidynowa, piperydynowa,
sześciometylenoiminowa, morfolinowa, tiomorfoli-
nowa, N-alkilopiperazynowa, albo grupa N-(2-hy-
droksyalkilo-piperazynowa, R² oznacza atom wo-
doru, rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla albo
podstawiony zasadowo rodnik alkilowy A²B², w
którym A² ma znaczenie takie, jak A¹, a B² takie
jak B¹, przy czym rodniki A¹B¹ i A²B² mogą być
jednakowe albo różne, z tym, że rodniki R¹ i R²
nie mogą oznaczać jednocześnie atomu wodoru
i przynajmniej jeden z rodników R¹ i R² oznacza
zasadowo podstawiony rodnik alkilowy, R³ i R⁴
oznaczają atom wodoru, chlorowca, rodnik alkilo-
wy o 1-4 atomach węgla albo grupę alkoksylową
o 1-4 atomach węgla.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza
się przez reakcję 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-
azepino-6,11-dionu o ogólnym wzorze 2, w którym
R¹, R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, z hy-
droksyloaminą o ogólnym wzorze H₂N-O-R², w któ-

2

rym R² ma wyżej podane znaczenie, lub z jej solą
np. z chlorowodorkiem w środowisku rozpuszczal-
ników takich jak alkohol i/lub pirydyna.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez
alkilowanie przy tlenie 11-oksymu 5,6-dwuwodoro-
dwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu o ogólnym wzo-
rze 3, w którym R¹, R³ i R⁴ mają wyżej wymienio-
ne znaczenie, za pomocą zdolnego do reakcji estru
alkanolu lub hydroksyalkiloaminy o ogólnym wzo-
rze X - R², w którym X oznacza resztę zdolnego
do reakcji estru, jak atom chlorowca albo resztę
estru kwasu siarkowego albo estru kwasu sulfono-
wego jak reszta kwasu p-toluenosulfonowego, a R²
ma znaczenie wyżej podane z wyjątkiem atomu wo-
doru.

Reakcję prowadzi się w środowisku alkoholu w
obecności równoważnika alkoholu metalu alka-
licznego.

Sposobem według wynalazku wytwarza się tak-
że związki o wzorze 1 drogą alkilowania przy azo-
cie grupy amidowej 11-oksymu, 5,6-dwuwodorodwu-
benzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu o ogólnym wzorze
4, w którym R² ma wyżej podane znaczenie z wy-
jątkiem atomu wodoru, a R³ i R⁴ mają wyżej po-
dane znaczenie, za pomocą zdolnego do reakcji estru
alkanolu lub hydroksyalkiloaminy o ogólnym wzo-
rze X - R¹, w którym X ma wyżej podane znacze-
nie, a R¹ ma znaczenie wyżej podane z wyjątkiem
atomu wodoru.

Reakcję prowadzi się korzystnie przeprowadzając laktamy w sole metali alkalicznych przez traktowanie środkami alkalicznymi jak amidek sodowy, wodorek sodowy, alkohol sodowy, alkohol potasowy albo węglan potasowy w środowisku obojętnych rozpuszczalników, po czym sole te poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem alkanolu lub hydroksyalkilaminą. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza alifatyczne, alicykliczne i aromatyczne węglowodory albo alifatyczne, alicykliczne i alifatyczno-aromatyczne etery jak eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan albo anizol.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają jednakowe zasadowo podstawione rodniki alkilowe ($A^1B^1 = A^2B^2$) wytwarza się wreszcie przez równoczesne alkilowanie przy tlenie oksymu i przy azocie amidu 11-oksymu 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu o ogólnym wzorze 5, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, za pomocą zdolnego do reakcji estru hydroksyalkilaminy o ogólnym wzorze $X - R'$, w którym X ma znaczenie wyżej podane, a R' oznacza podstawiony zasadowo rodnik alkilowy $A^1B^1 = A^2B^2$, przy czym na 1 mol związku o wzorze 5 stosuje się co najmniej 2 mole związku o wzorze $X - R'$.

Opisane reakcje prowadzi się na ogół przez wielogodzinne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w tolerowane pod względem farmakologicznym sole z kwasami nieorganicznymi, np. kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, jak również z kwasami organicznymi, np. z kwasem mlekowym, maleinowym, winowym, cytrynowym.

Związki o wzorze 1 wykazują w badaniach na zwierzętach silne działanie antykataleptyczne i antycholinergiczne, wzmacniają działanie noradrenaliny i adrenaliny i wyróżniają się silnym skutecznym działaniem w stanach depresyjnych.

Przykład I. 1 g (0,0435 gramatomu) sodu rozpuszcza się w 150 ml etanolu, dodaje 9,9 g (0,0415 mola) 11-oksymu 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu, ogrzewa się do wrzenia i wkrapla mieszając 5,9 g (0,0435 mola) chlorku 2-dwuetyloaminoetylu. Mieszaninę reakcyjną gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy, rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość miesza z wodą i eterem. Fazę eterową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość krystalizuje i otrzymane kryształy przekrystalizowuje z małej ilości eteru. Otrzymany 5,6-dwuwodoro-11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino) - dwubenzo-[b, e]-azepin-6-on posiada temperaturę topnienia 143°C .

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (337,4)

Obliczono: C — 71,19; H — 6,87; N — 12,45

Znaleziono: C — 70,73; H — 6,92; N — 12,24

Chlorowodorek otrzymuje się z acetonu przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego. Temperatura topnienia (metanol/aceton) wynosi $230-232^\circ\text{C}$ z rozkładem. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (373,9) Obliczono: N — 11,24; Cl — 9,48 Znaleziono: N — 11,30; Cl — 9,53.

Sposobem według przykładu I otrzymuje się też następujące związki:

5,6-dwuwodoro-11-(2-dwumetyloaminoetoksyimino)-dwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze topnienia 160°C . $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (345,8) Obliczono: C — 69,88; H — 6,19; N — 13,58 Znaleziono: C — 70,30; H — 6,18; N — 13,31.

Chlorowodorek (metanol/aceton) o temperaturze topnienia $186-189^\circ\text{C}$.

5,6-dwuwodoro-11-(2-piperidynoetoksyimino)-dwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze topnienia $161-162^\circ\text{C}$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (349,4) Obliczono: C — 72,18; H — 6,63; N — 12,03 Znaleziono: C — 72,21; H — 6,59; N — 11,66.

Chlorowodorek (metanol/aceton) o temperaturze topnienia $244-247^\circ\text{C}$ z rozkładem.

5,6-dwuwodoro-11-(3-dwumetyloaminopropoksyimino(-dwubenzo-[b, e]-azepin-6-on, którego chlorowodorek (metanol/eter) posiada temperaturę topnienia $250-253^\circ\text{C}$ z rozkładem. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (359,9) Obliczono: C — 63,41; H — 6,16; N — 11,68; Cl — 9,85 Znaleziono: C — 63,33; H — 6,29; N — 11,40; Cl — 9,88.

11-(2-metylo-3-dwumetyloaminopropoksyimino(-5,6-dwuwodorobenzozepin-6-on, którego chlorowodorek (aceton) wykazuje temperaturę topnienia $197-200^\circ\text{C}$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (373,9) Obliczono: N — 11,24; Cl — 9,48 Znaleziono: N — 11,23; Cl — 9,56.

11-(2-morfolinoetoksyimino(-5,6-dwuwodorodwubenzozepin-6-on o temperaturze topnienia (metanol) 190°C , którego chlorowodorek (metanol/aceton) posiada temperaturę topnienia $265-267^\circ\text{C}$ z rozkładem. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (387,9) Obliczono: N — 10,83; Cl — 9,14 Znaleziono: N — 10,35; Cl — 9,12.

11-(3-morfolinopropoksyimino(-5,6-dwuwodorodwubenzozepin-6-on o temperaturze topnienia 145°C , którego chlorowodorek posiada temperaturę topnienia $254-256^\circ\text{C}$ (rozkład) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (401,9) Obliczono: N — 10,46; Cl — 8,82 Znaleziono: N — 10,41; Cl — 8,86.

Wychodząc z 11-oksymu 3-metylo-5,6-dwuwodorodwubenzozepin-6-on o temperaturze topnienia 160°C , którego chlorowodorek posiada temperaturę topnienia $221-225^\circ\text{C}$ (rozkład). $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (387,9) Obliczono: N — 10,83; Cl — 9,14 Znaleziono: N — 10,64; Cl — 9,22.

Wychodząc z 11-oksymu 1-metoksy-5,6-dwuwodorodwubenzozepin-6-on o temperaturze topnienia 174°C , którego chlorowodorek posiada temperaturę topnienia $222-224^\circ\text{C}$. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (403,9) Obliczono: N — 10,40; OCH_3 — 7,68; Cl — 8,78 Znaleziono: N — 10,48; OCH_3 — 7,82; Cl — 9,52.

Wychodząc z 11-oksymu 5-(3-dwumetyloaminopropilo(-5,6-dwuwodorodwubenzozepin-6-on o temperaturze wrzenia = $226-232^\circ\text{C}/0,2$. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (408,6) Obliczono: C — 70,54; H — 7,90; N — 13,71 Znaleziono: C — 70,09; H — 7,66; N — 13,91.

Przykład II. 11,9 g (0,05 mola) 11-oksymu 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu, 13,8 g (0,01 mola) bezwodnego węglanu potasu i 13,6 g (0,1 mola) chlorku 2-dwuetyloaminoetylu gotuje się w 200 ml acetonu w ciągu nocy, mieszając pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną odsysa się, przesącz odparowuje pod próżnią, pozostałość miesza z wodą, a nierozpuszczalny w wodzie olej rozpuszcza się w eterze. Fazę eterową oddziela się, jeszcze raz przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Surowy 5,6-dwuwodoro-5-(2-dwuetyloaminoetylo)-11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-dwubenzo-[b, e]-azepin-6-on destyluje się dwukrotnie pod próżnią. Produkt posiada temperaturę wrzenia = 238–242° C/0,2 C₂₆H₃₆N₄O₂ (436,6) Obliczono: N – 12,83. Znalezione: N – 12,70.

Tym samym sposobem stosując 0,2 mola węglanu potasu i 0,2 mola środka alkilującego na 0,05 mola oksymu wytwarza się następujące związki:
5-(2-dwumetyloaminoetylo)-11-(2-dwumetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze wrzenia 222–226° C/0,25 C₂₂H₂₈N₄O₂ (380,5) Obliczono: C – 69,44; H – 7,42; N – 14,73 Znalezione: C – 69,64; H – 7,39; N – 14,38;
5-(3-dwumetyloaminopropilo)-11-(3-dwumetyloaminopropoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze wrzenia 232–236° C/0,2 który jest identyczny ze związkiem wytworzonym według przykładu I. C₂₄H₃₂N₄O₂ (408,6) Obliczono: C – 70,54; H – 7,90; N – 13,71; Znalezione: C – 70,47; H – 7,49; N – 13,40;

Przykład III. 2,3 g (0,1 gramatomu) sodu rozpuszcza się w 100 ml absolutnego etanolu, dodaje się 23,8 g (0,1 mola) 11-oksymu 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu, ogrzewa do całkowitego rozpuszczenia i etanol odsysa pod próżnią. Do pozostałości dodaje się 100 ml bezwodnego benzenu, po czym benzen odparowuje, a pozostałość rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloformamidu, przy czym roztwór ochładza do temperatury 10° C. Następnie wkrapla się 14 g (0,15 mola) metylo-2-chloroetylo)-aminy, którą ochładzając lodem uwalnia się z chlorowodoru za pomocą węglanu potasu i przesącza, potem mieszaninę reakcyjną doprowadza się mieszając do temperatury pokojowej i ogrzewa jeszcze w temperaturze 100° C w ciągu godziny. Dwumetyloformamid oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość miesza z wodą i eterem, fazę eterową oddziela, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w normalnym roztworze kwasu solnego, odsącza od nieprzereagowanych części substancji wyjściowej i przez dodanie do przesącza normalnego roztworu ługu sodowego wytrąca się 11-(2-metyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on. Chlorowodorek wytwarza się w acetonie przy użyciu eterowego roztworu kwasu solnego; temperatura topnienia 237–239° C z rozkładem. C₁₇H₁₇N₃O₂ · HCl (331,8) Obliczono: N – 12,66; Cl – 10,69. Znalezione: N – 12,20; Cl – 10,79.

Przykład IV. Do 2,2 g (0,01 mola) 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu i 1,5 ml (2-dwuetyloaminoetoksy)-aminy w 10 ml metanolu do-

daje się metanolowego roztworu kwasu solnego do chwili otrzymania mieszaniny o wartości pH = 3–4, po czym gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy, po ochłodzeniu odsysa (osad 0,3 g azepinodionu) i przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i odsącza, do przesącza dodaje eteru i mieszając alkalizuje za pomocą węglanu potasu. Fazę eterową oddziela się, suszy i odparowuje. Pozostałość uciera z eterem nadtowym, odsysa i przekrystalizowuje z eteru. Otrzymuje się 11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze topnienia 151° C, który jest identyczny ze związkiem opisanym w przykładzie I. Chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 232–234° C z rozkładem.

Przykład V. 107 g (0,48 g mola) 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu, 85 g (0,48 mola) dwuchlorowodoru (2-dwumetyloaminoetoksy)-aminy i 500 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Potem mieszaninę reakcyjną odparowuje pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przesącza i w przesączu wytrąca się produkt reakcji jako lepka masę przez dodanie 2 n ługu sodowego. Fazę wodną dekantuje się i wytrząsa z eterem. Z fazą eterową rozciera się surowy produkt, który przy tym krystalizuje i następnego dnia odsysa go. W przesączu oddziela się fazę eterową od małej ilości wody. Frakcję krystaliczną przekrystalizowuje z metanolu albo z acetonu. Temperatura topnienia produktu wynosi około 185° C. Pozostałość po odparowaniu fazy eterowej rozpuszcza się w małej ilości eteru, roztwór ochładza, uciera i pozostawia w ciągu pewnego czasu w kąpieli chłodzącej.

Otrzymany osad przekrystalizowany z acetonu wykazuje również temperaturę topnienia około 185° C. Przez połączenie obu frakcji kryształów, rozpuszczenie w acetonie z niewielką ilością metanolu i dodanie eterowego roztworu kwasu solnego otrzymuje się chlorowodorek o temperaturze topnienia 197–200° C, którego działanie farmakologiczne jest zgodne z otrzymanym w przykładzie I chlorowodorkiem 11-(2-dwumetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-onu. Wydzielone z chlorowodorków w stanie wolnym zasady przy użyciu wodorowęglanu sodowego posiadają zgodne widmo w podczerwieni i zgodne widmo magnetycznego rezonansu jądrowego. W czasie opisanego procesu udało się rozdzielić produkt reakcji na dwie substancje – być może chodzi tu o stereoizomeryczne odmiany oksymów.

Otrzymaną najpierw przekrystalizowaną frakcję przeprowadza się w chlorowodorek w acetonie, przy użyciu eterowego roztworu kwasu solnego i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i acetonu. Chlorowodorek ten posiada temperaturę topnienia 206–208° C. Rozpuszcza się go w wodzie, zasadę wytrąca wodorowęglanem sodowym i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia wynosi 192–194° C (zasada A). C₁₈H₁₉N₃O₂ (345,8) Obliczono: C – 69,88; H – 6,19; N – 13,58; O – 10,34 Znalezione: C – 69,70; H – 6,29; N – 13,39; O – 10,21;

Otrzymaną z fazy eterowej frakcję przekrystalizowanych kryształów przeprowadza się jak wyżej

w chlorowodorek. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu/acetonu otrzymuje się chlorowodorek o temperaturze topnienia 215–217°C. Wydzielona w stanie wolnym zasada przekrystalizowana z acetonu posiada temperaturę topnienia 192–194°C (zasada B). $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (345,8) Obliczono: C – 69,88; H – 6,19; N – 13,58. Znaleziono: C – 69,51; H – 6,27; N – 13,42.

Próba mieszana temperatury topnienia czystej zasady A i czystej zasady B wykazuje silną depresję. Ani zasad ani chlorowodoroków nie można było rozdzielić przez zastosowanie chromatografii cienkowarstwowej. Widma zasad (w KBr) w podczerwieni wykazują nieznaczne różnice, a widma magnetycznego rezonansu jądrowego różnią się tylko nieco w zakresie fenylprotonów. Również działanie farmakologiczne chlorowodoroków zasady A i zasady B nie wykazują istotnych różnic.

Wychodząc z 2-chloro-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu (temperatura topnienia około 300°C) otrzymuje się 2-chloro-11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze topnienia 196–198°C. $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$ (371,9) Obliczono: C – 64,59; H – 5,96; N – 11,30; Cl – 9,53; Znaleziono: C – 64,50; H – 6,24; N – 10,95; Cl – 9,24; Temperatura topnienia chlorowodoroku wynosi 258–260°C z rozkładem.

Wychodząc z 1-metoksy-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu (temperatura topnienia 254–255°C) otrzymuje się 1-metoksy-11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze topnienia (metanol/aceton) 178°C identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie I.

Wychodząc z 5-propylo-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu (temperatura topnienia 138°C) otrzymuje się 5-propylo-11-(2-dwumetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze wrzenia 206–208°C/_{0,8}; chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 185–188°C. $C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$ (387,9) Obliczono: N – 10,83; Cl – 9,14; Znaleziono: N – 10,77; Cl – 9,57.

Wychodząc z 5-(2-dwumetyloaminoetylo)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu (temperatura topnienia 115–117°C) otrzymuje się 5-(2-dwumetyloaminoetylo)-11-(2-dwumetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze wrzenia 220–224°C/_{0,8} identyczny ze związkiem opisanym w przykładzie II. $C_{22}H_{28}N_4O_2$ (380,5) Obliczono: C – 69,44; H – 7,42; N – 14,73; Znaleziono: C – 69,64; H – 7,61; N – 14,67.

Wychodząc z 5-(2-dwuetyloaminoetylo)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu (temperatura topnienia 70°C) otrzymuje się 5-(2-dwuetyloaminoetylo)-11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on o temperaturze wrzenia 230–234°C/_{0,8} identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie II. $C_{26}H_{36}N_4O_2$ (436,6) Obliczono: C – 71,53; H – 8,31; N – 12,83; Znaleziono: C – 71,43; H – 8,29; N – 12,46;

Przykład VI. 9,85 g (0,0306 mola) 5-(2-dwuetyloaminoetylo)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu i 6,4 g (0,0918 mola) chlorowodoroku hydroksyloaminy w 50 ml pirydyny ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie pirydy-

nę oddestylowuje się pod próżnią, a do pozostałości dodaje wody, ługu sodowego i eteru, miesza się i fazę eterową oddziela. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym roztwór eterowy odparowuje się. Otrzymuje się krystaliczny 11-oksym 5-(2-dwuetyloaminoetylo)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu, który przekrystalizowany z eteru albo z metanolu/wody posiada temperaturę topnienia 156°C. $C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337,4) Obliczono: C – 71,19; H – 6,87; N – 12,45; Znaleziono: C – 71,45; H – 7,15; N – 12,23;

Wychodząc z 5-(3-dwumetyloaminopropyl)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu (temperatura topnienia 88°C) otrzymuje się 11-oksym 5-(3-dwumetyloaminopropyl)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu o temperaturze topnienia surowego produktu 120°C. Otrzymaną substancję przerabia się zaraz dalej według przykładu I.

Przykład VII. 1,2 g (0,052 gramatomu) sodu rozpuszcza się w 150 ml etanolu, dodaje 16,85 g (0,05 mola) 11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-onu (wytworzonego według przykładu I albo IV) i 8,1 g (0,052 mola) jodku etylu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Następnie alkohol oddestylowuje się w próżni, pozostałość miesza z wodą, ługiem sodowym i eterem, przy czym nieprzereagowana substancja wyjściowa krystalizuje. Kryształ odsysa się, fazę eterową oddziela z przesączu, suszy nad siarczanem sodowym i eter odparowuje. Otrzymuje się 5-etylo-11-(2-dwuetyloaminoetoksyimino)-5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepin-6-on, który destyluje się; temperatura wrzenia = 202–208°C/_{0,1}. $C_{22}H_{27}N_3O_2$ (365,5) Obliczono: N – 11,49 Znaleziono: N – 11,17.

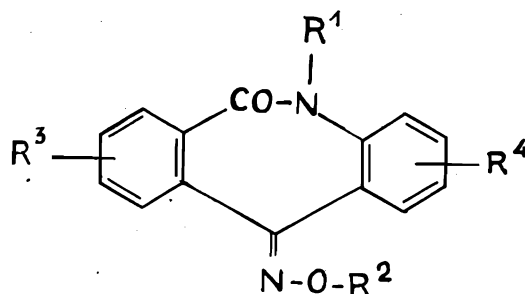
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych pochodnych 11-oksymu 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla albo podstawiony zasadowo rodnik alkilowy A^1B^1 , w którym A^1 oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o 1–6 atomach węgla, a B^1 oznacza grupę zasadową jak grupa alkiloaminowa, dwualkiloaminowa, alkiloaryloaminowa, alkiloaralkiloaminowa, grupa pirodylidynowa, piperidynowa, sześciometylenoiminowa, morfolinowa, tiomorfolinowa, N-alkilopiperazynowa, albo grupa N-(2-hydroksyalkilo)-piperazynowa, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla albo podstawiony zasadowo rodnik alkilowy A^2B^2 , w którym A^2 ma znaczenie takie jak A^1 , a B^2 takie jak B^1 , przy czym rodniki A^1B^1 i A^2B^2 mogą być jednakowe albo różne, z tym, że rodniki R^1 i R^2 nie mogą oznaczać jednocześnie atomu wodoru i przynajmniej jeden z rodników R^1 i R^2 oznacza zasadowo podstawiony rodnik alkilowy, R^3 i R^4 oznaczają atom wodoru, chlorowca, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla albo grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, **znamienny tym**, że 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dion o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą

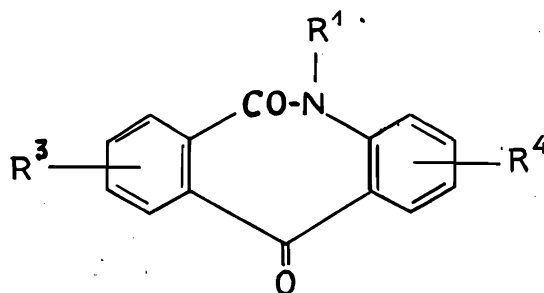
o ogólnym wzorze H_2N-O-R^2 , w którym R^2 ma
wyżej podane znaczenie, albo 11-oksym 5,6-dwu-
wodorodwubenzo-[b, e]-azepino-6,11-dionu o ogólnym
wzorze 3, w którym R^1 , R^3 i R^4 mają znaczenie
wyżej podane, poddaje się reakcji ze zdolnym
do reakcji estrem alkanolu lub hydroksyalkiloami-
ny o ogólnym wzorze $X-R^2$, w którym X oznacza
resztę zdolnego do reakcji estru jak atom chlorow-
ca albo resztę estru kwasu sulfonowego jak reszta
kwasu p-toluenosulfonowego, a R^2 ma wyżej po-
dane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, albo
11-oksym 5,6-dwuwodorodwubenzo-[b, e]-azepino-
6,11-dionu o ogólnym wzorze 4, w którym R^2 ma
znaczenie wyżej podane z wyjątkiem atomu wodo-
ru, a R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, pod-
daje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem al-

kanolu lub hydroksyalkiloaminy o ogólnym wzorze
 $X-R^1$, w którym X ma znaczenie wyżej podane,
a R^1 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem ato-
mu wodoru, albo, w przypadku wytwarzania zwią-
zków o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają jed-
nakowe zasadowo podstawione rodniki alkilowe
($A^1B^1 = A^2B^2$), 11-oksym 5,6-dwuwodorodwubenzo-
[b, e]-azepino-6,11-dionu o wzorze 5, w którym R^3
i R^4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się
reakcji z co najmniej 2 molami zdolnego do reakcji
estru hydroksyalkiloaminy o ogólnym wzorze $X-R'$,
w którym X ma znaczenie wyżej podane, a R'
oznacza podstawiony zasadowo rodnik alkilowy
 $A^1B^1 = A^2B^2$, po czym otrzymane związki o wzorze
1 przeprowadza się w sole z kwasami nieorganicz-
nymi albo organicznymi.

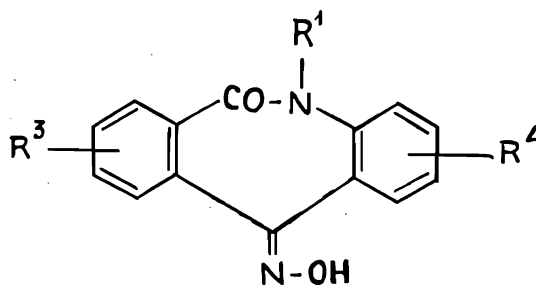
Dokonano jednej poprawki



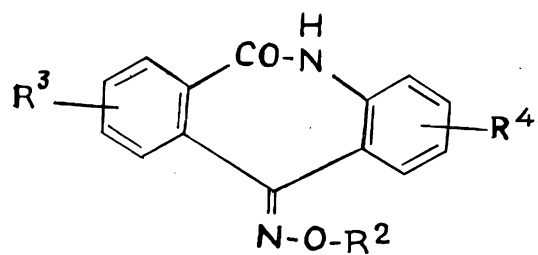
WZÓR 1



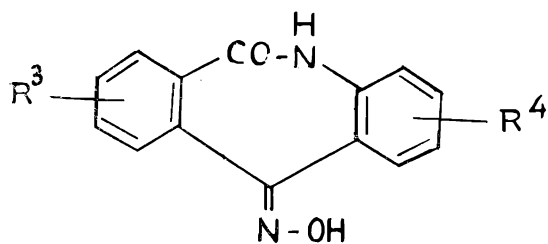
WZÓR 2



WZÓR 3



WZOR 4



WZOR 5