



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

58179

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12 p, 2

Zgłoszono: 2.XII.1965 (P 111 869)

Pierwszeństwo: 3.XII.1964 dla zastrz.  
1 — 3  
Szwajcaria

MKP C 07 d

27/56

Opublikowano: 25.VIII.1969

UKD

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

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu o cennych właściwościach terapeutycznych.

Według wynalazku otrzymuje się nowe pochodne indolu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza wodór, atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 lub niższą resztę alkilową lub alkoksylową, zaś R<sub>1</sub> oznacza wodór, niższą resztę alkilową lub resztę benzylową, a Y oznacza wodór lub resztę o wzorze 10, w którym Z oznacza resztę fenyłową, zawierającą ewentualnie jeden lub kilka podstawników odpowiadających definicji podanej dla X lub oznacza resztę pirydyłową, a R<sub>2</sub> oznacza wodór lub niższą resztę alkilową oraz ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

W związkach o wzorze ogólnym 1 X oznacza np. wodór, resztę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową lub tert. butylową, resztę metoksylową, etoksylową, n-propoksyłową, izopropoksyłową lub n-butoksyłową, fluor, chlor lub brom. Z oznacza np. resztę fenyłową, resztę fluorofenyłową, chlorofenyłową, bromofenyłową, metylofenylową, etylofenylową, izopropylfenylową, dwumetylofenylową, metoksyfenylową, etoksyfenylową, n-propoksyfenylową, izopropoksyfenylową lub dwumetoksyfenylową lub resztę 2-pirydyłową, 3-pirydyłową lub 4-pirydyłową, R<sub>1</sub> oznacza np. wodór, resztę metylową, etylową, n-propylową lub benzylową, a R<sub>2</sub> oznacza przede wszystkim wodór lub resztę metylową.

2

Jedną z najczęściej stosowanych syntez indolu jest synteza E. Fischer'a według której związki te otrzymuje się z fenylohydrazonów wytworzonych z ewentualnie podstawionej fenylohydrazyny i różnych aldehydów i ketonów. Metoda ta jednakże posiada tę wadę, że prowadzi do otrzymania mieszaniny izomerów, jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się fenylohydrazony, pochodzące z niesymetrycznie zbudowanych ketonów, zwłaszcza gdy stopień strukturalnej asymetrii jest mały.

[Patrz np. B. Robinson, Chem. Reviews 63, 337—402, szczególnie 387—388 (1963)]. Na podstawie zebranych danych literaturowych można było oczekiwać, że przy cyklizacji fenylohydrazonu będzie powstawać mieszanina izomerów N-podstawionych heksahydro-4H-azepin-4-onów.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że jako jedyne produkty reakcji otrzymuje się z dobrą wydajnością pochodne indolu o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki X, Y i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie jeżeli fenylohydrazon o wzorze ogólnym 2, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, przy czym X znajduje się przede wszystkim w położeniu m- lub p-, zaś Y oznacza wodór traktuje się środkiem kondensującym.

W wyniku reakcji otrzymuje się produkt o wzorze ogólnym 1, odpowiadający wzorowi 3, w którym Y oznacza wodór, zaś X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie. Związek ten poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 3.

nym 4, w którym Z i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w obecności alkalicznego środka kondensującego. Otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 1, o wyżej podanym znaczeniu podstawników X i R<sub>1</sub>, w którym Y oznacza resztę o wzorze 10, w której Z i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie.

W związkach o wzorze ogólnym 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza wodór, a R<sub>1</sub> resztę benzylową tj. np. w 3-benzylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu resztę tę można odszczepić przez odbenzylowanie przeprowadzone w znany sposób, np. za pomocą katalitycznie aktywowanego wodoru. Otrzymany w ten sposób 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu w obecności środka wiążącego kwas lub z niższym alkanolem w warunkach redukcyjnych.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza resztę o wzorze 10, a R<sub>1</sub> oznacza wodór można w warunkach redukujących w obecności środka wiążącego kwas poddać reakcji ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu lub z niższym alkanolem.

Jako środek kondensujący dla pierwszego i w zależności od znaczenia Y i R<sub>1</sub> również jednego stopnia reakcji odpowiednie są kwasy odpowiadające definicji Lewis'a, zwykle stosowane w syntezie indolu według E. Fischer'a, np. kwas chlorowodorowy w etanolu, rozcieńczony wodny kwas siarkowy, kwas polifosforowy, kwas mrówkowy, ewentualnie związek kompleksowy eteru i chlorku cynku lub fluorku boru w kwasie octowym lodowatym. W zależności od środka kondensującego i środowiska dla zamknięcia pierścienia stosuje się temperaturę pokojową do temperatury wrzenia.

Stosowany jako produkt wyjściowy fenylohydrazon o wzorze ogólnym 2 w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza wodór wytwarza się z odpowiedniej fenylohydrazyny, o wzorze ogólnym 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie zaś Y oznacza wodór i z heksahydro-4H-azepin-4-onu o wzorze ogólnym 6, w którym R<sub>1</sub> oznacza niższą grupę alkilową lub jego soli przez ogrzewanie reagentów w odpowiednim środowisku albo w obecności środka kondensującego bezpośrednio przed zamknięciem pierścienia in situ, albo przed dodaniem środka kondensującego. W tym ostatnim przypadku reakcja zamknięcia pierścienia następuje natychmiast ewentualnie przy ogrzewaniu. Stosowanie uprzednio utworzonego fenylohydrazonu o wzorze ogólnym 2 jest np. wtedy uzasadnione, jeżeli tworzenie się hydrazonu może służyć jako środek do oddzielenia fenylohydrazyny lub heksahydro-4H-azepin-4-onu z mieszaniny reakcyjnej otrzymanej przy jego wytwarzaniu. Związki o wzorach ogólnym 5 i 6 są znane, a dalsze związki tego typu wytwarza się w analogiczny sposób.

Wprowadzenie reszty o wzorze ogólnym 10 do związku reakcji o wzorze ogólnym 1, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza wodór — tj. związki o wzorze ogólnym 3 prowadzi się np. za pomocą alkalicznego środka kondensującego, przy czym otrzymany związek metalu alkalicznego ze związkiem organicznym wprowadza się

w reakcję np. z ewentualnie podstawionym odpowiednio do definicji Z i R<sub>2</sub> halogenkiem benzylu lub z estrem benzylowym kwasu p-toluenosulfonowego. Jako alkaliczny środek kondensujący stosuje się, np. wodorek sodowy lub utworzony in situ z naftalenu i sodu w tetrahydrofuranie związek sodowy naftalenu oraz sól w ciekłym amoniaku.

Wreszcie związek o wzorze ogólnym 9, w którym X, Z i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie jako również objęty definicją wzoru ogólnego 1 można zalkilować przez wprowadzenie go w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu w obecności wiążącego kwas środka lub z niższym alkanolem w warunkach redukujących.

Jako zdolne do reakcji estry niższych alkanoli wchodzi w grę, np. halogenki, estry kwasu siarkowego i estry kwasów arylosulfonowych, zwłaszcza ester kwasu p-toluenosulfonowego, które można stosować w obecności na przykład węglanu potasu jako środka wiążącego kwas, korzystnie z dodatkiem jodku potasu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, jak aceton lub butanon.

Jako niższy alkanol stosuje się zwłaszcza formaldehyd, dalej również acetaldehyd i aldehyd propionowy, np. w obecności wodoru litowoglinowego i wodoru borowosodowego w organicznym rozpuszczalniku, takim jak niższe alkanole lub etery, np. eter etylowy, tetrahydrofuran lub diglym (eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego).

Odmianą sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać również przez kondensację podstawionej hydrazyny, o wzorze ogólnym 7, w którym X, Z i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie w wodnym środowisku z ketalem heksahydro-4H-azepin-4-onu o wzorze ogólnym 8, w którym R<sub>1</sub> oznacza wodór lub niższą resztę alkilową. Sposób ten jest szczególnie korzystny wtedy, gdy ketal azepinonu o wzorze ogólnym 8 jest nietrwały, np. gdy R<sub>1</sub> oznacza wodór. Jako ugrupowanie ketalowe stosuje się korzystnie parzyste dwa niższe ugrupowania alkoksylowe, takie jak parzyste ugrupowania dwumetoksy lub parzyste ugrupowania dwuetoksylowe, lub cykliczne, jak ugrupowanie etylenodwuoksylowe lub ugrupowanie propylenodwuoksylowe.

Związki o wzorze ogólnym 1, zwłaszcza te w których Y oznacza grupę o wzorze 10, w której Z i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a R<sub>1</sub> oznacza niższą grupę alkilową, zwłaszcza grupę metylową lub etylową, zaś X ma wyżej podane znaczenie odznaczają się silnym działaniem antagonistycznym wobec histaminy, ponadto niektóre z tych związków posiadają cenne właściwości przeciwdziałania kaszlowi. W związku z tym związki te i ich nietoksyczne sole nadają się do stosowania w chorobach alergicznych, jak np. w astmie oskrzelowej, gorączce siennej i przy kaszlu.

W odniesieniu do antyhistaminowego działania następujące związki otrzymane sposobem według wynalazku:

1. 6-benzylo-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol,
2. 3-etylo-6-benzylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol,

3. 3-etylo-6-benzyl-9-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol,
4. 3-etylo-6-benzyl-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol,
5. 3-benzyl-9-chloro-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol,
6. 3-metylo-6-( $\alpha$ -pikolilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol

można porównać farmakologicznie ze znanym już poprzednio z brytyjskiego opisu patentowego nr 721 171 jako antyhistaminikum 5-benzyl-2-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirydo[3,4-b]indolem.

Na podstawie opisanych w literaturze standardowych badań określono działanie antyhistaminowe (W. Theobald i inni Arch. Int. Pharmacodynam. 148, 578 (1964) oraz antagonistyczne działanie wobec wywołanego histaminą skurczu oskrzeli (Kallas i Pagal, Acta Med. Scand. 91, (1937) 292, również patrz W. Theobald i inni wyżej cytowany). Poddawane badaniom związki stosowano w postaci wodnych roztworów chlorowodorów. Wyniki badań podane są niżej w tablicy, przy czym ostatnia kolumna uwidacznia dożylną dawkę dla myszy LD<sub>50</sub>. Podane dla antagonistycznego działania wobec histaminy liczby odnoszą się do określonej podskórnie DE<sub>50</sub>, to znaczy uwidaczniają one dawki (w mg/kg), przy których 50% zwierząt [którym uprzednio wprowadzono dożylnie śmiertelne dawki histaminy], pozostało przy życiu.

Liczby w kolumnie „skurcz oskrzelowy” podają każdorazowe stosowane podskórnie dawki (w mg/kg) przy których występował efekt antagonistyczny wobec aerozolu histaminy.

Tablica

| Związek | Działanie antyhistaminowe | Skurcz oskrzelowy | LD <sub>50</sub> (dożylna dla myszy) |
|---------|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| 1       | 0,05                      | 0,03              | 50                                   |
| 2       | 0,38                      | 0,1               | 29                                   |
| 3       | 0,13                      | 0,03              | 35                                   |
| 4       | 0,14                      | 0,06              | 58                                   |
| 5       | 0,10                      | 0,03              | 48                                   |
| 6       | 0,03                      | 0,03              | 29                                   |
| 7       | 0,28                      | 0,3               | 42                                   |

Z przytoczonych danych wynika że związki 1—6 wytworzone sposobem według wynalazku działaniem swym znacznie przewyższają uprzednio już znany związek 7.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza wodór są uważane za produkty pośrednie.

Nowe pochodne indolowe można stosować doustnie, do odbytniczo i pozajelitowo. Dawki dzienne wolnych zasad lub ich nietoksycznych soli wynoszą 2—100 mg, korzystnie 5—50 mg dla dorosłych pacjentów. Dawki w postaci jednostkowej, jak drażetki, tabletki, czopki lub ampułki zawierają zwłaszcza 2—25 mg wytworzonej sposobem według wynalazku pochodnej indolowej lub jej nietoksycznej soli.

Jako nietoksyczne sole zasad otrzymanych spo-

sobem według wynalazku, należy rozumieć sole z takimi kwasami, których aniony w wchodzących w grę dawkach, są farmalogicznie dopuszczalne to znaczy nie wywołują działania toksycznego. Zaletą ich jest również to, że stosowane sole dobrze kryształizują i nie są higroskopijne lub są mało higroskopijne. Jako nietoksyczne sole stosuje się sole, np. kwasu chlorowodorowego, kwasu bromowodorowego, kwasu siarkowego, kwasu fosforowego, kwasu metanosulfonowego, kwasu etanosulfonowego, kwasu  $\beta$ -hydroksyetasulfonowego, kwasu octowego, kwasu mlekowego, kwasu szczawiowego, kwasu bursztynowego, kwasu fumarowego, kwasu maleinowego, kwasu jabłkowego, kwasu winowego, kwasu cytrynowego, kwasu benzoowego, kwasu salicylowego, kwasu fenylooctowego, kwasu migdałowego, kwasu embonowego i kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego jak i innych kwasno reagujących związków, jak np. z 8-chloroteofiliny.

Preparaty lecznicze w dawkach jednostkowych do stosowania doustnego jako substancję czynną zawierają korzystnie 1—90% związku o wzorze ogólnym 1 w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza resztę o wzorze 10 lub jego nietoksyczną sól. W celu wytworzenia tych preparatów miesza się substancję czynną, np. ze stałymi nośnikami w postaci proszku, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mamił, skrobia, np. skrobia kartoflana lub kukurydziana lub amylopektyna ze sproszkowanym korzeniem blaszka, lub z miazgą cytrusową w postaci sproszkowanej, z pochodnymi celulozy lub z żelatyną ewentualnie z dodatkiem środków nadających poślizg takich jak stearynian magnezu lub wapnia lub glikolu polietylenowego (carbowax) o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym i tabletkuje lub drażuje. Otrzymane rdzenie powleka się, np. stężonymi roztworami cukru, które zawierają jeszcze żywice, talk i (albo) dwutlenek tytanu albo lakierami rozpuszczonymi w łatwotopnych środkach rozpuszczających lub w mieszaninach rozpuszczalników. Do tych środków powłokowych można dodawać barwniki, np. w celu zaznaczenia różnych dawek substancji czynnej.

Do wprowadzenia doodbytniczo dawki jednostkowej stosuje się w postaci np. czopków, które zawierają substancję czynną ewentualnie w postaci soli związanej z podstawą z obojętnego tłuszczu, lub w postaci doodbytniczych kapsułek żelatynowych, zawierających połączenie substancji czynnej ewentualnie w postaci soli z glikolem polietylenowym (carbowax) o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do pozajelitowego stosowania, zwłaszcza do stosowania domięśniowo, zawierają przede wszystkim wodny roztwór rozpuszczalnej soli substancji czynnej w stężeniu korzystnie 0,5—5% ewentualnie razem z odpowiednimi substancjami stabilizującymi i buforowymi.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym 1, nie stanowią jednak w żadnym stopniu ograniczenia jednej postaci wykonania. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

**Przykład I. a)** 14,85 g 1-metylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu rozpuszcza się w 150 ml absolutnego

etanolu, nasyconego uprzednio (podczas oziębiania lodem) chlorowodorem. Do roztworu dodaje się 12,62 g fenylohydrazyny, przy czym przy ogrzewaniu do temperatury 40–50° wytrąca się utworzony w czasie reakcji chlorek amonowy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsąca się osad, a przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody, wodny roztwór alkaliczuje 20% ługiem potasowym i czterokrotnie ekstrahuje, każdorazowo 150 ml eteru. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża do małej objętości. Z roztworu wykryształizowuje przy tym surowy 3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol. Otrzymany produkt po jednorazowej krystalizacji z eteru otrzymuje się w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 163–165°C.

W analogiczny sposób:

b) stosując m-chlorofenylohydrazynę, wytwarza się dającą się rozdzielić na składniki mieszaninę 8-chloro-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu i 10-chloro-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu. Mieszaninę tę rozdziela się w sposób niżej opisany (w przykładzie VI);

c) stosując m-tolilohydrazynę otrzymuje się również dającą się rozdzielić mieszaninę 3,8-dwumetylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu i 3,10-dwumetylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu,

d) stosując p-chlorofenylohydrazynę otrzymuje się 9-chloro-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol i

e) stosując p-tolilohydrazynę otrzymuje się 3,9-dwumetylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol.

**Przykład II.** Mieszaninę 26 g 1-etylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu i 28 g fenylohydrazyny ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej 8 minut i następnie dodaje roztwór 65 ml stężonego kwasu siarkowego w 1 000 ml wody. Roztwór ogrzewa się 1 godzinę do temperatury 100–110°, po oziębieniu alkaliczuje się stężonym ługiem potasowym podczas oziębiania lodem, następnie 3-krotnie ekstrahuje eterem stosując każdorazowo po 300 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe suszy nad siarczanem sodowym i zateża do małej objętości, przy czym krystalizuje 3-etylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol o temperaturze topnienia 106–108°. Pozostałą ilość produktu otrzymuje się przez chromatografowanie ługu macierzystego na tlenku glinu o aktywności I według Brockmann'a. Produkt eluuje się benzenem.

**Przykład III.** Mieszaninę 5,65 g 1-etylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu i 4,3 g fenylohydrazyny ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 5 minut, po czym rozpuszcza w 20 ml lodowatego kwasu octowego i po dodaniu 4,2 g związku kompleksowego trójfluorku boru i eteru powoli ogrzewa. Przy temperaturze łaźni około 100° podczas wrzenia roztworu zachodzi reakcja, która zostaje zakończona po półgodzinnym ogrzewaniu do temperatury 140°. Po oziębieniu wydzielony kompleks trójfluorku boru i amoniaku zostaje odsączony. Przesącz rozcieńcza się 100 ml wody i podczas oziębiania lodem alkaliczuje stężonym roztworem amoniaku i następnie

trzykrotnie ekstrahuje eterem, stosując za każdym razem po 50 ml eteru. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża do małej objętości. Z roztworu krystalizuje 3-etylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol o temperaturze topnienia 106–108° (patrz przykład II).

W analogiczny sposób do zamknięcia pierścienia indolowego można stosować fenylohydrazony wytworzone w reakcjach przejściowych, używając jako środka kondensującego i środowiska reakcyjnego kwas octowy lodowaty i kwas polifosforowy zamiast kompleksu trójfluorku boru i eteru. Reakcja przebiega wówczas egzotermicznie nie wymagając doprowadzenia ciepła z zewnątrz. Możliwość przegrzewania się można wyeliminować przez oziębianie lodem.

**Przykład IV.** Mieszaninę 14,1 g 1-etylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu i 14,0 g m-metoksyfenylohydrazyny ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej po czym wlewa do roztworu 25 ml stężonego kwasu siarkowego w 400 ml wody. Roztwór ogrzewa się 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, oziębia do temperatury 0°, alkaliczuje stężonym ługiem potasowym i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy suszy nad węglanem potasowym, zateża do małej objętości, przy czym krystalizuje 3-etylo-8-metoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol o temperaturze topnienia 142°.

**Przykład V.** Mieszaninę 14 g 1-etylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu i 12,2 g m-tolilohydrazyny ogrzewa się 5 minut na wrzącej łaźni wodnej, po czym wlewa do roztworu 25 ml stężonego kwasu siarkowego w 400 ml wody. Kwaśny roztwór ogrzewa się 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, oziębia do temperatury 0°, alkaliczuje stężonym ługiem potasowym i eterem ekstrahuje. Ekstrakt eterowy suszy się węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość 20,2 g olejowego produktu reakcji, który rozpuszcza się w 100 ml gorącego etanolu. Roztwór zadaje się 100 ml roztworu kwasu pikrynowego w alkoholu nasyconego w temperaturze 30°. Wytrącony pikrynian odsąca się, przekryształizowuje z metanolu/acetonu i rozpuszcza w mieszaninie acetonu-metanolu w stosunku 2:1. Roztwór pikrynianu sączy się przez kolumnę wypełnioną 250 g silnie zasadowego wymienniczą anionowego (Amberlite IRA 400) w postaci chlorkowej, którą przemywa się następnie metanolem i eluaty odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml wody, roztwór alkaliczuje stężonym ługiem potasowym i ekstrahuje eterem. Wysuszony nad węglanem potasowym ekstrakt eterowy zateża się do małej objętości. Wykryształizowany 3-etylo-10-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol wykazuje temperaturę topnienia 122–123°. Ług macierzysty zateża się i zadaje eterem naftowym, przy czym krystalizuje 3-etylo-8-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, o temperaturze topnienia 83–85°.

**Przykład VI.** 21,1 g 1-etylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu rozpuszcza się w 400 ml nasyconego na zimno etanolowego roztworu kwasu solnego, dodaje 21,5 g m-chlorofenylohydrazyny i roztwór ogrzewa 2 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Po oziębieniu odsąca się wydzielony chlorek amoni-

nowy przesącz odparowuje pod próżnią do suchości i pozostałość rozpuszcza w 150 ml wody. Wodny roztwór alkalizuje się 20% ługiem potasowym i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy po wysuszeniu nad węglanem potasowym odparowuje się do suchości, pozostałość (41,5 g oleju) rozpuszcza się w mieszaninie (w 200 ml) benzenu i eteru naftowego, w stosunku 1:1 i chromatografuje na kolumnie wypełnionej 1,6 kg tlenku glinu o aktywności III według Brockmann'a. Mieszanina benzenu i eteru naftowego, o stosunku 1:1 eluuje się najpierw 3 g niekrystalizujących zanieczyszczeń. Następnie eluuje się benzenem 16 g produktu który po roztrąceniu z eterem wydziela krystaliczny 3-etylo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol o podwójnej temperaturze topnienia 120° i 134—135°. Za pomocą mieszaniny benzenu i eteru (9:1 ewentualnie 7:1) eluuje się dalszą substancję, która po przekrystalizowaniu z eteru daje izomer 3-etylo-10-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, w postaci słupków, o temperaturze topnienia 144—144,5°.

**Przykład VIII.** a) 14,1 g 1-etylo-heksahydro-1H-azepin-4-onu rozpuszcza się w nasyconym na zimno etanolowym roztworze kwasu solnego, dodaje 15,9 g p-tolilohydrazyny i roztwór ogrzewa do wrzenia 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsącza się wydzielony chlorek amonowy, przesącz odparowuje w próżni do suchości, pozostałość rozpuszcza w 100 ml wody, roztwór alkalizuje stężonym ługiem potasowym i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy po wysuszeniu nad węglanem potasowym odparowuje do suchości, pozostałość rozpuszcza w 100 ml gorącego metanolu i roztwór zadaje nasyconym metanolowym roztworem kwasu pikrynowego, aż do całkowitego wytrącenia. Pikrynian odsącza się i jeden raz przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i metanolu. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 178—179°. W celu przeprowadzenia w wolną zasadę pikrynian przekształca się jak w przykładzie V na mocno zasadowym wymienniaczu anionów (amberlite IRA 400, postać Cl<sup>-</sup>) w chlorowodorek, z którego uwalnia się zasadę. Otrzymuje się 3-etylo-9-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, który krystalizuje z eteru w postaci igieł, o temperaturze topnienia 116—117°.

W analogiczny sposób:

a) stosując z p-chlorofenylhydrazynę otrzymuje się 3-etylo-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, o temperaturze topnienia 116—117° i

b) stosując p-metoksyfenylhydrazynę otrzymuje się 3-etylo-9-metoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, o temperaturze topnienia 137—138°.

**Przykład VIII.** a) 1500 ml absolutnego etanolu nasyca się podczas oziębiania lodem chlorowodorem i do otrzymanego roztworu dodaje się kolejno 92 g 1-benzyl-heksahydro-4H-azepin-4-onu i roztwór 50 g fenylhydrazyny w 250 ml absolutnego etanolu. W celu doprowadzenia do końca egzotermicznej reakcji roztwór ogrzewa się jeszcze 2 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Po oziębieniu odsącza się wydzielony chlorek i przesącz odparowuje w próżni do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml wody, roztwór alkalizuje 20% ługiem po-

tasowym i wytrząsa trzy razy z eterem stosując za każdym razem 150 ml. Połączone wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje eter i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu.

Otrzymuje się 3-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, o temperaturze topnienia 117—119°. Za pomocą chromatografowania ługu macierzystego na tlenku glinu o aktywności I według Brockmann'a można oddzielić dalsze składniki produktu reakcji jako eluaty benzenowe.

b) 33,6 g 3-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu wytrząsa się w 300 ml metanolu z 8 g węgla palladowego (5%) w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru, aż do ustania pobierania wodoru (około 21 godzin). Po odsączeniu katalizatora roztwór odparowuje się w próżni do suchości i pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymuje się 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, w postaci bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 189—192°.

**Przykład IX.** a) 2,00 g 3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu rozpuszcza się w 25 ml absolutnego benzenu i podczas mechanicznego mieszania dodaje roztwór 1,08 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 10 ml benzenu absolutnego, przy czym temperatura podnosi się do około 35° i roztwór mętnieje. Następnie ogrzewa się jeszcze do wrzenia jeszcze pół godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu roztwór zadaje się 100 ml eteru i trzykrotnie przemywa 1n kwasem solnym, stosując za każdym razem po 25 ml, a następnie wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Fazę organiczną suszy się siarczanem sodowym i odparowuje do suchości. Pozostałość chromatografuje się na 60 g tlenku glinu o aktywności III według Brockmann'a, przy czym eluuje się benzenem najpierw nie krystalizujące zanieczyszczenia. Następnie mieszaniną benzenu i eteru eluuje się pożądaną 3-etoksykarbonylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, który krystalizuje z eteru w postaci sfilcowanych igiełek, o temperaturze topnienia 168—170°.

b) 2,58 g 3-etoksykarbonylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu ogrzewa się w roztworze 2 g wodorotlenku potasowego w 16 ml eteru monometyloвого dwuetylenoglikolu w ciągu 6 godzin do temperatury 170°. Po oziębieniu roztwór rozcieńcza się 100 ml wody i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy suszy się i odparowuje do suchości. Po przeprowadzeniu pozostałości do eteru krystalizuje 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, o temperaturze topnienia 188—191°.

Odpowiednio do przytoczonego przykładu można również przeprowadzić 3-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol w 2,3,4,5-tetrahydro-azepino[4,5-b]indol.

**Przykład X.** 18,6 g 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu rozpuszcza się w 500 ml absolutnego etanolu i podczas mieszania dodaje 27 g sproszkowanego węglanu potasowego oraz 15,4 g siarczanu dwuetyloвого, po czym mieszaninę ogrzewa do wrzenia 24 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie odciąga się nierozpuszczalną sól, przesącz odparowuje do sucha w próżni i pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 100 ml wody i 300 ml eteru.

Fazę eterową przemywa się wodą (100 ml) suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do suchości. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 50 ml benzenu i adsorbuje w kolumnie chromatograficznej, w której umieszczono 600 g tlenku glinu (Woelm obojętny) o aktywności II. Eluuje się za pomocą 5 000 ml benzenu, frakcjami po 1000 ml i po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje 14,3 g pozostałości, którą krystalizuje się z małej ilości eteru. Otrzymuje się 11,7 g 3-etylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu, o temperaturze topnienia 102—104°.

Jeżeli zamiast siarcznanu dwuetylu w przykładzie tym stosuje się 3 siarczan dwumetylu, otrzymuje się 3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol.

**Przykład XI.** 117,4 g chlorowodoru N'-benzylofenylo-hydrazyny rozpuszcza się w 1000 ml absolutnego etanolu, dodaje 63,5 g 1-metylo-heksahydro-1H-azepin-4-onu, roztwór oziębia do temperatury 0° i wprowadza szybki strumień osuszonego chlorowodoru aż do nasycenia. Następnie roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu odciąga się wydzielony chlorrek amonowy, przesącza odparowuje w próżni do suchości, pozostałość rozpuszcza się w 750 ml wody, roztwór alkalinizuje 20% ługiem potasowym i uwolnioną zasadę ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy po wysuszeniu nad węglanem potasowym odparowuje się do suchości i pozostałość frakcjonuje przy ciśnieniu 0,2 mm Hg. Po oddestylowaniu przedgonu w ilości około 13 g stanowiącego produkt wrzący poniżej temperatury 150°, destyluje produkt główny w temperaturze 168—172°. Produkt reakcji w postaci gęstej cieczy rozpuszcza się w 500 ml acetonu i zadaje eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego aż do całkowitego wytrącenia. Otrzymuje się chlorowodorek 3-metylo-6-benzylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu, o temperaturze topnienia 201—202° (z rozkładem).

W analogiczny sposób otrzymuje się pochodne 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu z następującymi podstawnikami w położeniu 3- i 6 oraz ewentualnie w pierścieniu aromatycznym.

| Podstawniki                    | Temperatura topnienia chlorowodoru |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 3-etylo-6-benzylo-8-metoksy-   | 215—217°                           |
| 3-etylo-6-benzylo-8-metylo-    | 201—203°                           |
| 3-etylo-6-benzylo-10-metylo-   | 232—235°                           |
| 3-etylo-6-benzylo-8-chloro-    | 220—222°                           |
| 3-etylo-6-benzylo-10-chloro-   | 248—251°                           |
| 3-etylo-6-benzylo-9-metylo-    | 224—225°                           |
| 3-etylo-6-benzylo-9-chloro-    | 240—242°                           |
| 3-metylo-6-benzylo-9-chloro-   | 248—249°                           |
| 3-metylo-6-benzylo-8-chloro-   | 122—124°                           |
| 3-metylo-6-benzylo-10-chloro-  | 223—225°                           |
| 3-metylo-6-(o-chlorobenzylo)-  | 228—229°                           |
| 3-metylo-6-(m-metoksy)benzylo- | 191—193°                           |
| 3-etylo-6-(p-chlorobenzylo)-   | 215—216°                           |

**Przykład XII.** a) Mieszaninę 36 g 1-etylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu i 28 g fenylhydrazyny ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej 5 minut po czym dodaje roztwór 65 ml stężonego kwasu siar-

kowego w 1000 ml wody. Roztwór ogrzewa się jedną godzinę do temperatury 100—110°, a następnie po oziębieniu podczas chłodzenia lodem alkalinizuje stężonym ługiem potasowym i trzykrotnie ekstrahuje eterem zużywając po 300 ml. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i zateża do małej objętości. Wykrystalizowuje 3-etylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, o temperaturze topnienia 106—108°. Pozostały produkt otrzymuje się przez chromatografowanie ługu macierzystego na tlenku glinu o aktywności I według Brockmann'a. Do eluowania stosuje się benzen.

b) 2,5 g naftalenu rozpuszcza się w 40 ml absolutnego tetrahydrofuranu i podczas mieszania w atmosferze azotu dodaje się 0,39 g płatków metalicznego sodu. Następnie miesza się dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°, przy czym cały sól przechodzi do roztworu. Następnie dodaje się 3,21 g 3-etylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu w 40 ml absolutnego anizolu i oddestylowuje tetrahydrofuran, po czym temperaturę podnosi się do 140° i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez jeszcze 1 godzinę i wkrapla 1,3 g chloru benzylo w 10 ml absolutnego anizolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się dalej 4 godziny pod chłodnicą zwrotną do temperatury 180°, a po oziębieniu rozcieńcza 100 ml eteru i przemywa wodą. Fazę eterową ekstrahuje się trzykrotnie 50 ml 2n kwasu siarkowego, wodny kwaśny roztwór alkalinizuje stężonym roztworem amoniaku i uwolnioną zasadę ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy po osuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się i otrzymuje 3,9 g produktu w postaci oleju, który w celu oczyszczenia poddaje się 26-stopniowej ekstrakcji przeciwpłądowej mieszaniną benzenu i eteru (1 : 1) w obecności buforu (kwas cytrynowy — fosforan), o wartości pH = 4,0. Stopnie 8—18 zawierają 3-etylo-6-benzylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, który identyfikuje się w postaci krystalicznego pikrynianu, o temperaturze topnienia 199—202°.

**Przykład XIII.** 0,39 g pokrajanego sodu wprowadza się w temperaturze -70° do 100 ml ciekłego amoniaku i miesza pół godziny, aż cały sól przejdzie do roztworu, po czym dodaje się 3,21 g 3-etylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu, miesza dalej pół godziny, a następnie wkrapla 1,3 g chloru benzylo w 40 ml eteru. Następnie pozostawia się do odparowania amoniaku. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml eteru, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje eter. Otrzymuje się 3,9 g produktu reakcyjnego w postaci oleju, który jak w przykładzie XII pod b) oczyszcza się metodą Craig'a. Otrzymuje się 3-etylo-6-benzylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol, który rozpuszcza się w acetonie i zadaje eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego, przy czym wykrywalizowuje chlorowodorek w bezbarwnych igiełkach, o temperaturze topnienia 223—228° (z rozkładem).

**Przykład XIV.** 18,9 g chlorowodoru 1-fenylo-1-(1-fenyloetylo)-hydrazyny i 9,7 g 1-metylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu rozpuszcza się podczas mie-

szania w 75 ml lodowatego kwasu octowego i zadaje roztworem 21,8 g związku kompleksowego trójflluorku boru i eteru. Natychmiast zachodzi egzotermiczna reakcja, przy czym wzrost temperatury wewnętrznej wynosi 55—60°. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ogrzewa się jeszcze 1 godzinę do temperatury 80—90°. Z ozięblonej mieszaniny poreakcyjnej odsąca się wytrącony kompleks trójflluorku borku i amoniaku, przesącz rozcieńcza się 250 ml wody, alkalizuje 4n ługiem sodowym i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża do 200 ml. Zatężony ekstrakt eterowy poddaje się następnie 10-stopniowej ekstrakcji w obecności buforu [kwas cytrynowy — fosforan] i mieszaniny benzenu z eterem (1 : 1) metodą przeciw prądową Craig'a. Pozostałość po odparowaniu (11 g) stopnia 0—5 rozpuszcza się w 100 ml acetonu i dodaje 10 ml na zimno nasyconego eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Podczas rozcierania krystalizuje 9,7 g chlorowodoru 3-metylo-6-(1-fenilo-etylo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu, o temperaturze topnienia 207—208°, który przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i acetonu. Zasadę można zidentyfikować przez przeprowadzenie w krystaliczny pikrynian o temperaturze topnienia 231—232°.

**Przykład XV.** 10,6 g 1-fenilo-1-( $\alpha$ -pikolilo)-hydrazyny i 6,7 g 1-metylo-heksahydro-4H-azepin-4-onu rozpuszcza się w 60 ml absolutnego etanolu i do ozięblonego lodem roztworu wprowadza się suchy chlorowódor aż do nasycenia, po czym ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu wytrącony chlorek amonowy odsąca się i przesącz zatęża w próżni do około 20 ml. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 100 ml wody, alkalizuje stężonym roztworem amoniaku i ekstrahuje trzykrotnie 50 ml eteru. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem sodowym, oddestylowuje eter i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. W temperaturze 147—150° przy 0,0004 mm Hg przechodzi 8,6 g jasnożółtego oleju, który rozpuszcza się podczas ogrzewania w 100 ml metanolu. Otrzymany roztwór przy mieszaniu zadaje się powoli w temperaturze pokojowej około 50 ml nasyconego metanolowego roztworu kwasu pikrynowego. Wytrącony 3-metylo-6-( $\alpha$ -pikolilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol w postaci krystalicznego pikrynianu, który odsąca się i przekrystalizowuje z acetonu. Otrzymuje się 11,9 g pikrynianu o temperaturze topnienia 178—180°.

Chlorowodorek w celu przeprowadzenia w pikrynian rozpuszcza się w mieszaninie acetonu i metanolu (1 : 1), roztwór wprowadza się na kolumnę wypełnioną wymiennicem anionowym [Amberlite IRA 400 — postać Cl<sup>-</sup>] i eluuje mieszaniną metanolu i acetonu (1 : 1). Eluat odparowuje się w próżni do suchości. Pozostałość po odparowaniu (6,8 g) została się w formie stałej piany, która krystalizuje przy rozcieraniu z acetonem. Otrzymany chlorowodorek 3-metylo-6-(2-pirydylo-metylo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu topnieje w temperaturze 191—193°.

**Przykład XVI.** 27,5 g chlorowodoru 1-fenilo-1-benzylodhydrazyny i 16,7 g etylenoketalu heksa-

hydro-4H-azepin-4-onu rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml stężonego kwasu siarkowego w 500 ml wody. Roztwór ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Przy oziębianiu wydziela się produkt reakcji w postaci krystalicznego wodorosiarczanu. Produkt odsąca się, a po krystalizacji z metanolu otrzymuje się 30 g wodorosiarczanu 6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu o temperaturze topnienia 268—270°.

Wodorosiarczan w celu przeprowadzenia go w chlorowodorek zawiesza się w 2n ługu sodowym i uwolnioną zasadę ekstrahuje się przez wytrząsanie eterem. Fazę eterową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru aż do całkowitego wytrącenia chlorowodoru, który odsąca się i krystalizuje z małej ilości gorącej wody. Otrzymany chlorowodorek 6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu topnieje w temperaturze 243—245°.

**Przykład XVII.** 27,6 g 6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu rozpuszcza się w 500 ml metyloetyloketonu, dodaje 27 g sproszkowanego węglału potasowego i podczas energicznego mieszania wkrapla 12,6 g siarczanu dwumetylu. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 20 godzin do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, odsąca nierozpuszczalne substancje i przesącz zatęża w próżni do suchości. Pozostałość po odparowaniu frakcjonuje się w wysokiej próżni i produkt reakcji przechodzący w temperaturze 168—172° przy 0,2 mm Hg w sposób opisany w przykładzie I przeprowadza w chlorowodorek 3-metylo-6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu o temperaturze topnienia 201—202°.

**Przykład XVIII.** 2,76 g 6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu rozpuszcza się podczas oziębiania lodem w 2 ml 98% kwasu mrówkowego i do roztworu dodaje się 1 ml 35% roztworu wodnego formaldehydu. Otrzymany roztwór ogrzewa się 6 godzin na łaźni wodnej, po czym dodaje 50 ml wody, alkalizuje amoniakiem i ekstrahuje 2 porcjami po 25 ml eteru. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do suchości. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 50 ml acetonu i podczas mieszania wkrapla 5 ml eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Po zaszczepleniu krystalizuje 2,5 g chlorowodoru 6-benzyl-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu o temperaturze topnienia 201—202°. Otrzymany produkt jest identyczny z produktem z przykładu XI (Chromatografia cienkowarstwowa).

**Przykład XIX.** 1,65 g 6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu rozpuszcza się w 10 ml dioksanu i roztwór zadaje 1 ml 35% wodnego roztworu formaldehydu, po czym ogrzewa krótko na łaźni wodnej i pozostawia na 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór odparowuje się do suchości, pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 20 ml metanolu i podczas mieszania do otrzymanego roztworu dodaje stopniowo 0,6 g wodoru sodowo borowego. Następnie miesza się jeszcze 3 godziny w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza 100 ml wody i ekstrahuje 2 porcja-

mi po 25 ml eteru. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w acetonie (30 ml). Z otrzymanego roztworu otrzymuje się 1,3 g chlorowodoru 6-benzyl-3-metylo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu o temperaturze topnienia 201—202°, w sposób opisany w przykładzie XI i XVIII.

Jeżeli w opisanym przykładzie formaldehyd zastąpi się odpowiednią ilością acetaldehydu, otrzymuje się wówczas w analogiczny sposób 3-etylo-6-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indol.

W dalszych przykładach przytoczono sposób wytwarzania tabletek i drażetek zawierających jako substancję czynną związek otrzymany sposobem według wynalazku.

**Przykład XX.** 250 g 3-etylo-6-benzyl-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu miesza się z 175,80 laktozy i 169,70 g skrobi kartoflanej, mieszaninę zwilża się alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearynowego i granuluje przez sito. Po wysuszeniu dodaje się 160 g skrobi kartoflanej, 200 g talku, 2,50 g stearynianu magnezu i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu i miesza, po czym sprasowuje i uzyskuje 10 000 tabletek po 100 mg każda, o 25 mg substancji czynnej. Tabletki te mogą posiadać na powierzchni rowki do lepszego dostosowania dawkowania.

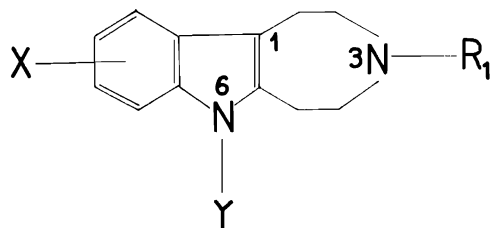
**Przykład XXI.** Z 250 g 3-etylo-6-benzyl-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino[4,5-b]indolu, 175,90 g laktozy i alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego wytwarza się granulaty, który po wysuszeniu sprasowuje się z 56,60 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 165 g talku, 20 g skrobi kartoflanej i 2,50 g stearynianu magnezu i otrzymuje 10 000 rdzeni drażetek. Rdzenie te powleka się stężonym syropem z 522,28 g krystalicznej sacharozy, 6 g szelaku, 10 g gumy arabskiej, 215 g talku, 15 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 0,22 g barwnika i 1,5 g dwutlenku tytanu i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 145 mg i zawierają po 25 mg substancji czynnej.

# Zastrzeżenia patentowe

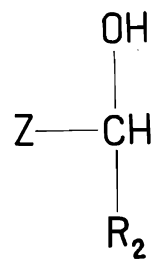
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza wodór, atom chlorowca do liczby atomowej 35 lub niższą resztę alkilową lub alkoksylową, zaś R<sub>1</sub> oznacza wodór, niższą resztę alkilową lub resztę benzylową, a Y oznacza wodór lub resztę o wzorze 10, w którym R<sub>2</sub> oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, natomiast Z resztę fenyłową, ewentualnie zawierającą jeden lub kilka podstawników odpowiadających definicji X lub resztę pirydylową oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że fenylohydrazon o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie traktuje się kwaśnym środkiem kondensującym i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, R<sub>1</sub> oznacza niższą resztę alkilową wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 4, w którym Z i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, w obecności alkalicznego środka kondensującego.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym X, Z i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu w obecności środka wiążącego kwas lub w środowisku redukującym alkiluje niższym alkanolem.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym X, Z i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1 kondensuje się w wodnym kwaśnym środowisku z ketalem heksahydro-4H-azepin-4-onu o wzorze ogólnym 8, w którym R<sub>1</sub> oznacza wodór lub niższą resztę alkilową.



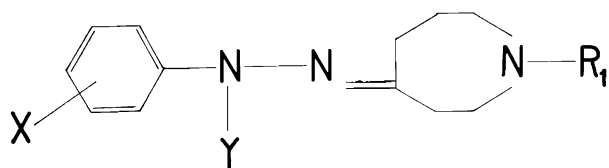
Dokonano jednej poprawki



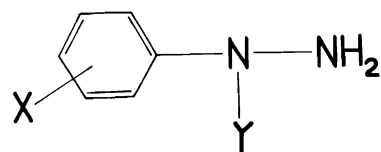
Wzór 1



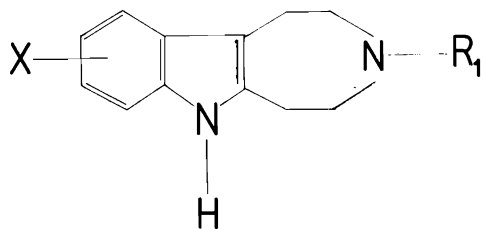
Wzór 4



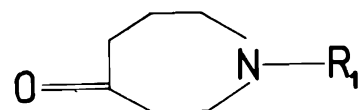
Wzór 2



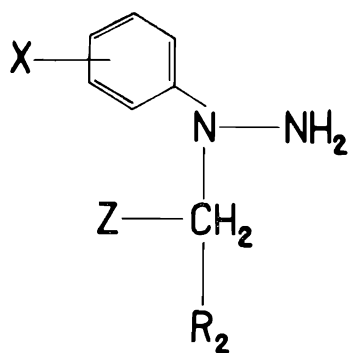
Wzór 5



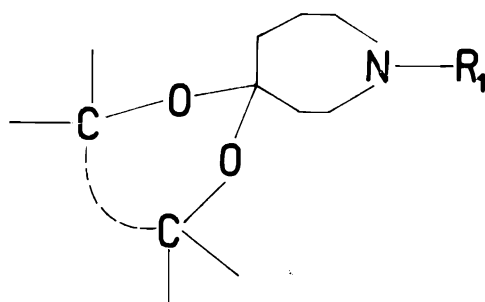
Wzór 3



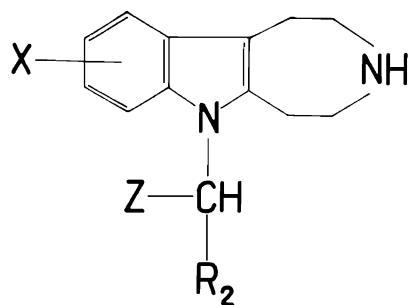
Wzór 6



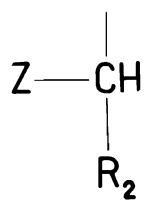
Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10