

(19)



(10) **LT 3550 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3550**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 295/03,
A61K 31/445**

(21) Paraiškos numeris: **IP704**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **SU 4895622, 1991 06 13**

(31,32,33) Prioritetas: **90 07434, 1990 06 14, FR**

(72) Išradėjas:

**Serge Lavastre, FR
Jean-Pierre Maignan, FR
Raymond Paul, FR
Martine Poncelet, FR
Vincent Santucci, FR**

(73) Patent savininkas:

ELF SANOFI, 32-34, rue Marbeuf, 75008 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

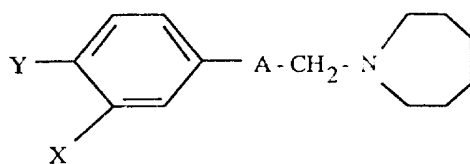
(54) Pavadinimas:

Heksahidroazepino darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas heksahidroazepino darinių, kurių formulė:

LT 3550 B



(I).

kurioje

A grupė, parinkta iš -CO-CH₂-; -CH(OH)-CH₂-; -CH₂-CH₂-; -CH=CH-; -C=C- grupių;

X yra vandenilis arba halogenas;

Y - cikloheksilo grupė arba, kai X - vandenilis, tai Y - fenilo grupė;

o taip pat jų druskų su neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis gavimo būdui.

Šis išradimas skirtas heksahidroazepinių darinių, specifiskai susijusių su sigma receptoriais, būtent, centrinės nervų sistemos receptoriais, gavimo būdai, naujiems junginiams ir jų panaudojimui kompozicijose.

5

Receptoriai sigma atskleisti keleto ligandų dėka. Pirmiausia, tai N-alilnormetazocino junginys arba SKF-10047, konkrečiai, (+) SKF-10047 chiralinis junginys (W. R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, 10 197, 517-532; B. R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 231, 539-544). Neuroleptikas haloperidolis taip pat yra receptorių sigma ligandas, o taip pat (+) (3-hidroksifenil)-3-propil-1-piperidinas arba (+) 3-PPP (B. L. Zargent et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1984, 15 81, 4983-4987).

JAV patente Nr. 4709094 aprašomi guanidino dariniai, kurie yra aktyvūs specifiniai sigma receptorių ligandai.

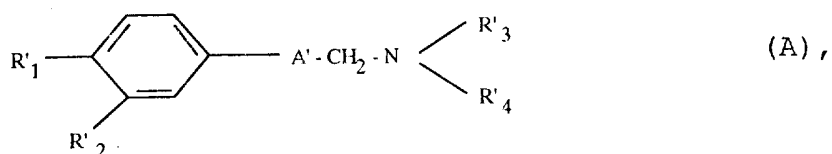
20

Anatominis sigma receptorių pasiskirstymas smegenyse tirtas autoradiografiškai, pažymėjus šiuos receptorius vienu iš ligandų, aprašytų aukščiau nurodytame JAV patente, būtent, di-o-tolilguanidinu pagal E. Weben et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 8784-8788, o 25 taip pat ligandais (+) SKF-10047 ir (+) 3-PPP (B. L. Largent et al., I. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 238, 739-748). Autoradiografinis metodas leido aiškiai identifikuoti sigma receptorius smegenyse ir atskirti juos 30 nuo kitų receptorių, o būtent, dalinai nuo fenciklidino receptorių.

Prancūzijos patente Nr. 2249659 aprašyti junginiai, kurių formulė:

35

5



kurioje

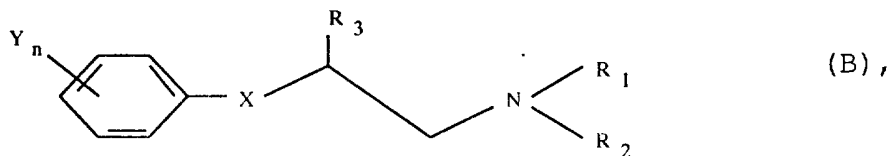
- 10 A' yra $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ arba $-\text{CH}=\text{CH}-$ grupė;
 R'_1 yra cikloheksilo arba fenilo grupė;
 R'_2 yra vandenilis arba halogenas;
 R'_3 yra vandenilio atomas arba $\text{C}_1 - \text{C}_3$ alkilo grupė;
 R'_4 yra $\text{C}_1 - \text{C}_3$ alkilo grupė;
 15 arba R'_3 ir R'_4 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, gali sudaryti heterociklą.

Visi specifiniai junginiai, aprašyti aukščiau nurodytame dokumente, yra transkonfigūracijos, kai $\text{A} = -\text{CH} = \text{CH}-$ ir pasižymi antidepresiniu veikimu.

20

Europos patente Nr. 040744 aprašyti junginiai, kurių formulė:

25



30

kurioje R_1 ir R_2 yra alkilo grupė arba kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro heterociklą;

35 R_3 - vandenilis arba alkilo grupė;

X - keto grupė arba oksimas, kurio formulė $> C = N - OR_4$;

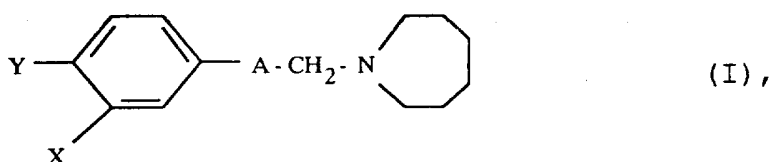
Y - alkilo grupė, halogenas, halogenalkilo, alkoksi, alkiltio, cikloalkilo, halogenalkiltio arba ciano-
5 grupė;

n = 0, 1, 2 arba 3.

Junginiai (B) pasižymi fungicidiniu veikimu.

10 Dabar aptikta nauja heksahidroazepino darinių serija, kurie nepasižymi antidepresiniu veikimu, bet jiems būdingas netikėtas ir nuostabus psichotropinių preparatų, specifiškai susijungiančių su sigma receptoriais, sa-
15 vybės, ir negiminingų dopaminerginiams receptoriams.

Tuo būdu, šis išradimas skirtas naujiems N-pakeistiems heksahidroazepinams, kurių formulė:



25 kurioje

A - grupė, pasirinkta iš: $-CO-CH_2-$; $-CH(OH)-CH_2-$;

30 $-CH_2-CH_2-$; $-CH=CH-$; $-C\equiv C-$;

X yra vandenilis arba halogenas;

Y - cikloheksilo grupė arba, kai X - vandenilis, tai Y
35 yra fenilo grupė; o taip pat jų druskos su neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis.

Išradime halogeno atomas - tai fluoro, chloro, bromo arba jodo, geriau chloro, atomas.

5 Kai A yra vinileno grupė, junginių (I) cis-ir trans-konfigūracijos yra šio išradimo dalis.

10 Kai A yra hidroksietileno grupė, junginiai (I) turi vieną asimetrinį anglies atomą. Šių junginių racematai, o taip pat optiškai aktyvūs izomerai yra šio išradimo dalis.

15 Šio išradimo (I) formulės junginių druskos apima druskas su neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis, per kurias galima išskirti arba iškristalizuoti (I) formulės junginius, tokiomis kaip pikrino rūgštis, oksalo arba optiškai aktyvi rūgštis, pavyzdžiui, migdolų rūgštis arba komposulforūgštis ir rūgštis, sudarančias farmaciškai tinkamas druskas, tokias kaip chlorhidratas, bromhidratas, sulfatas, hidrosulfatas, dihidrofosfatas, metansulfonatas, acetatas, benzoatas, citratas, glutamatas, metilsulfatas, maleatas, fumaratas, 2-naftalensulfonatas.

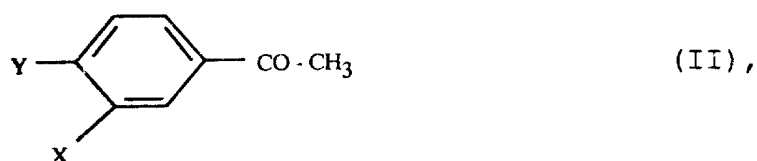
25 Geresni yra (I) formulės junginiai, kurioje Y - yra cikloheksilo grupė.

Ypatingai geras yra cis-3(1-heksahidroazepin-il)-1(3-chlor-4-cikloheksilfenil)-1-propeno chlorhidratas.

30 Šio išradimo objektu taip pat yra (I) formulės junginių gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad:

a) formaldehidą ir heksahidroazepiną kondensuoja arba su acetofenonu, kurio formulė:

5

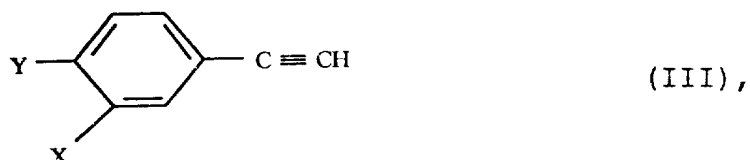


10

kurioje X ir Y yra nurodyti (I) formulėje, gaunant junginį (I), kur A yra $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ grupė,

arba su fenilacetileno dariniu, kurio formulė:

15



20

kurioje X ir Y yra nurodyti aukščiau, gaunant junginį (I), kur A yra $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

25

b) (I) formulės junginį, kurioje A yra $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ grupė, redukuoja, gaunant junginį (I), kur A yra $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ grupė;

30

c) (I) formulės junginį, kurioje A yra acetileno grupė $-\text{C}\equiv\text{C}-$, hidrina vandeniliu, gaunant junginį (I), kur A yra $-\text{CH}=\text{CH}-$ grupė, kaip cis ir trans izomerų mišinį arba hidrina, dalyvaujant metaliniam katalizatoriui ant nešiklio, gaunant cisvinileno junginį (I) arba dehidrina junginį (II), kur A yra $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ grupė, gaunant transvinileno junginį (I);

35

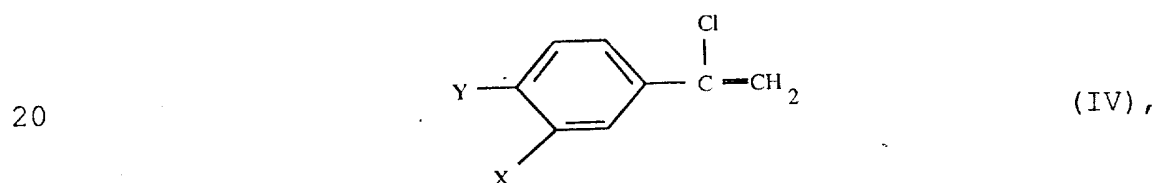
d) hidrina junginį (I), kur A yra $-\text{CH}=\text{CH}-$ grupė arba $-\text{C}\equiv\text{C}-$ grupė, gaunant junginį (I), kuriame A yra $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ grupė;

e) jei reikia, gauna junginio (I) druską, pridedant atitinkamą neorganinę arba organinę rūgštį.

Pradiniai acetofenonai (II) žinomi ir jie gaunami žinomais būdais (Gazz Chim. Ital., 1949, t. 79, 453-457 ir J. Am. Chem. Soc. 1947, t. 69, 1651-1652).

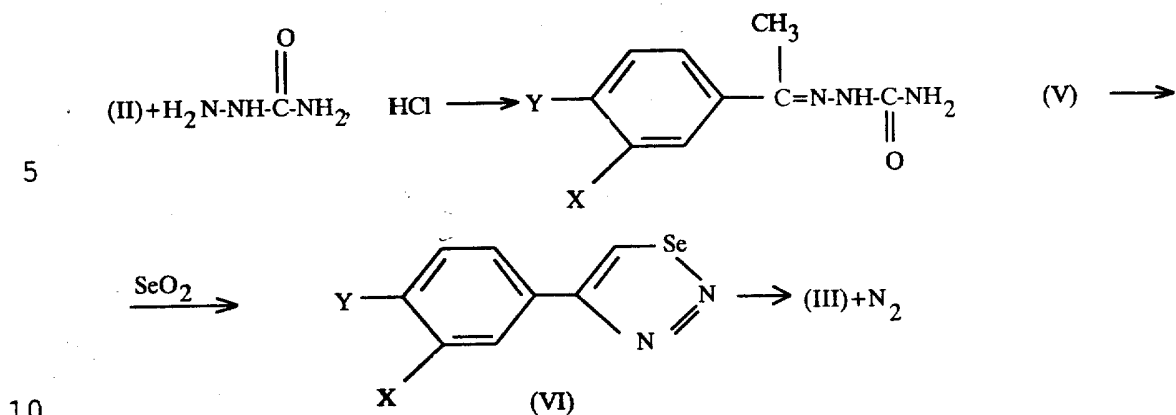
Pagal šio išradimo būdo a) stadiją kondensavimą vykdo su acetofenonu (II) rūgštinėje terpėje ir tokiame tirpiklyje, kaip, pavyzdžiui, etanolis arba dimetoksi-etanas.

Fenilacetileno darinį (III) galima gauti iš acetofenono (II), reaguojant fosforo pentachloridui su acetofenonu (II) ir gaunant chlorfeniletileno darinį, kurio formulė:



o po to junginį (IV) dehidrohalogeninant hidrolizuojuant šarminėje terpėje.

Iš acetofenono (II) taip pat galima gauti tarpinį pusiauakbazono junginį (V), o po to taikyti reakcijų seką pagal (I. LALEZARI et al., Angew. Chem. Internat. Ed., 1970, 9 (6) 464), kai seleno oksidas reaguoja rūgščioje terpėje, o po to, susidaręs tarpinis selenodiazolo junginys (VI) suskaidomas, gaunant fenilacetileno darinį (III) pagal tokią reakcijos schemą:



Išradimo būdo a) stadijoje fenilacetileno darinys (III) kondencijuojamas tokiame verdančiame inertiniame tirpiklyje, kaip dioksanas arba dimetoksietanas, o kondensavimo palengvinimui, katalizatoriumi naudojama tokia metalo druska, kaip vario chloridas.

Būdo b) stadijoje reduktoriumi yra geriau metalo hidratas, kaip, pavyzdžiui, natrio borohidridas, o reakcija geriau vykdoma alkoholio tirpiklyje, esant temperatūrai žemiau 10°C.

Būdo c) stadijoje:

25 1) galima hidrinti vandeniliu, kai reaguoja cinkas acto rūgštyje; arba

2) galima hidrinti, kai dalyvauja metalo katalizatorius ant nešiklio, toks kaip paladis ant bario sulfato arba ant kalcio karbonato, arba Renėjaus nikelis alkoholio tirpiklyje arba tirpiklyje, turinčiame dalį alkoholio, o reagavimą galima palengvinti chinolinu; hidrinant katalitiniu būdu, gaunami tik cis-konfigūracijos junginiai (I) (Catalytic Hydrogenation -R. L. Augustine, New York: Marcel Dekker, 1965, p. 69-71); arba

35

3) junginio (I), kur A yra $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ grupė, dehidrinimo medžiaga yra, pavyzdžiui, p-toluensulforūgštis toluene flegmos virimo temperatūroje.

5 Būdo d) stadijoje, reakciją galima vykdyti, dalyvaujant katalizatoriui, pavyzdžiui, platinos oksidui.

(I) formulės junginys iprastomis sąlygomis išskiriamas laisvos bazės arba druskos formoje.

10

Kai (I) formulės junginys gaunamas laisvos bazės formoje, druska sudaroma, veikiant rūgštimi organiniame tirpiklyje. Veikiant laisvą bazę, ištirpintą, pavyzdžiui, tokiame alkoholyje, kaip izopropanolis, rūgšties tirpalu tame pačiame tirpiklyje, gaunama atitinkama druska, kuri išskiriama iprastais metodais. Tokiu būdu gaunamas, pavyzdžiui, chlorhidratas, bromhidratas, sulfatas, hidrosulfatas, oksalatas, maleatas, fumaratas, 2-naftalensulfonatas.

20

Reakcijos pabaigoje (I) formulės junginį galima išskirti kaip vieną iš jo druskų, pavyzdžiui, chlorhidratą arba oksalatą; tuo atveju, jei reikia, laisvą bazę galima gauti, neutralizuojant nurodytą druską neorganiniu arba organiniu šarmu, tokiu kaip natrio hidroksidas arba trietilaminas, arba šarminiu karbonatu arba bikarbonatu, tokiu kaip natrio arba kalio bikarbonatas.

25

Biocheminiai ir farmakologiniai tyrimai parodė, kad šio išradimo (I) formulės junginiai ir jų druskos pasižymi sugebėjimu jungtis su sigma receptoriais. Buvo tiriamas žiurkių smegenų membranos in vitro, ligandais naudojant arba ^3H -(+)-3 PPP (Zargent et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 238, 739-740) arba ^3H -DTG (Weber et al., Proc. Nat. Acad. Sci, Usa, 1986, 83, 8784-8788) ir pelių in vivo ^3H -3 PPP ligandu (B. Kenneth Koe et. al., European J. Pharmacol., 1989, 161, 263-266).

35

Šio išradimo junginių savybės jungtis su sigma receptoriais yra ypatingos, nes junginiai, aprašyti Prancūzijos patente Nr. 2249659 neveikia šių receptorių arba jų poveikis yra labai vidutiniškas.

5

Šie junginiai ir jų druskos yra aktyvūs, kaip antagonistai tiriant padidinto aktyvumo, sukulto α -amfetaminu pelėms (P. Simon et. al., La farmacoterapia nella schizofrenia, 1970, 49-66, Milan, Pacioni Mariotti, Pisa Ed.) psichotropinį veikimą.

10

Šie junginiai in vitro, o taip pat in vivo neveikia dopaminerginių receptorių (Fields et. al., Brani Research, 1987, 136, 578-584 ir Zaslief et. al., Brain Research, 1987, 253-262).

15

Taigi, šio išradimo junginiai pagal biocheminius tyrimus yra potencialūs psichotropiniai preparatai, be tiesioginio poveikio dopaminerginiame lygyje.

20

1 lentelėje palyginamas junginys pagal 2 pavyzdį su žinomu psichotropiniu preparatu:

1 Lentelė: Junginys in vitro

25

	CI ₅₀ nM DTG	3-PPP	CI ₅₀ nM TCP	Spiroperidolis
2 pavyzdžio junginys	10	8	>10 000	~10 000
Haloperidolis	43	41	>10 000	6

CI₅₀ = molinė koncentracija, būtina 50 % specifiškai sujungtam ligandui pernešti; DTG = ditolilguanidinas;

3 - PPP = 3 (+) (3-hidroksifenil)-1-propilpiperidinas;

30

TCP = tienilcikloheksilpiperidinas.

Duomenys, pateikti šioje lentelėje rodo, kad 2 pavyzdžio junginys pasižymi didesniu ir/arba labiau specifišku jungimusi su sigma, negu haloperidolis. 2 pavyzdyje gautas junginys buvo tiriamas pelėms in vivo ir
5 rasta, kad jis aktyvus, perkeliant ligandą (+)-3999 smegenų lygyje, o taip pat prieš aktyvumą, sukeltą α -amfetaminu.

10 Taigi, šio išradimo junginiai yra naudingi kaip vaistai psichinių sutrikimų gydymui.

Šio išradimo junginiai yra mažai toksiški, būtent, ūmus toksiškumas suderinamas su jų panaudojimu vaistams. Tuo tikslu žinduoliams įvedamas efektyvus (I) formulės junginio arba vienos iš jo farmaciškai tinkamų druskų kiekis.
15

Šio išradimo junginiai paprastai įvedami dozuotais vienetais. Geriau, kai tai yra farmacinių kompozicijų dozės vienetai, kuriuose aktyvus komponentas sumaišytas su farmaciniu priedu.
20

Tokiu būdu, pagal kitą išradimo aspektą, šis išradimas priskiriamas farmacinėms kompozicijoms, kuriose aktyviu komponentu yra vienas (I) formulės junginys arba viena jo farmaciškai tinkama druska.
25

Šio išradimo farmacinėse kompozicijose oraliniam, po liežuviu, po oda, į raumenis, į veną, per odą, vietiniam arba rektaliniam naudojimui aktyvūs komponentai žmonėms ir gyvūnams įvedami vieningais veikimo vienetais mišiniuose su farmaciniais priedais. Atitinkamai vieningi įvedimo vienetai apima tokias oralinio įvedimo formas, kaip tabletės, piliulės, milteliai, granulės ir
30 tirpalai arba suspensijas, skirtas įvedimui oraliniam, po oda, į raumenis, į veną arba įvedant per nosį, per akį ir rektalinio įvedimo formas.
35

- 5 Gaunant kieta tablečių formos kompoziciją, pagrindinis aktyvus komponentas sumaišomas su tokiu kietu nešikliu, kaip želatina, krakmolas, laktozė, magnio stearatas, talkas, gumiarabikas ir panašūs nešikliai. Tabletes galima padengti sacharozės arba kitų atitinkamų medžiagų apvalkalu, arba jas galima taip pagaminti, kad jos būtų prailginto arba sulaikančio veikimo ir kad jos pastoviai atpalaiduotų iš anksto nustatytą aktyvios medžiagos kiekį.
- 10 Piliulės gaunamos sumaišant aktyvų komponentą su skiedikliu ir užpildant gautu mišiniu minkštas arba kietas piliules.
- 15 Sirupe arba eleksyre aktyvus komponentas gali būti kartu su saldinančia medžiaga, geriau bespalve, antiseptiku metilparabenu ir propilparabenu, o taip pat su medžiaga, suteikiančia skonį ir atitinkamą spalvą.
- 20 Milteliuose arba tirpstančiose vandenyje granulėse aktyvus komponentas yra mišinyje su tirpikliais arba drėkinančiomis medžiagomis, arba su suspenduojančiomis medžiagomis, pavyzdžiui, polivinilpirolidonu, o taip pat su pasaldinančiomis medžiagomis ir skonio korektoriais.
- 25 Rektaliniam įvedimui naudojamos žvakutės, kurios gaminamos su rišikliais, besilydančiais rektalinėje temperatūroje, pavyzdžiui, kakavos aliejumi arba polietilenglikoliais.
- 30 Parenteriniam įvedimui, į nosį arba į akies vidų naudojamos vandeninės suspensijos, izotoniniai druskų tirpalai arba sterilūs tirpalai injekcijoms, kuriuose yra dispergatorių ir/arba farmaciškai tinkamų drėkinančių medžiagų, pavyzdžiui, propilenglikolio arba butilenglikolio.
- 35

Žinomais atvejais aktyvia medžiaga gali būti mikrokapsulių formos su vienu arba keliais pasluoksniais arba priedais.

- 5 Aukščiau nurodytų (I) formulės junginių ir jų farmaciškai tinkamų druskų kasdieninės dozės gali sudaryti 0,01 - 100 mg kilogramui žinduolio kūno svorio, geriau 0,1 - 50 mg/kg. Dozės žmonėms gali būti kitos, geriau 0,5 - 4000 mg per dieną, konkrečiau 2,5 - 1000 mg, pri-
10 klausomai nuo paciento amžiaus arba pagalbos rūšies: profilaktikos arba gydymo. Geriau, kai dozės vienetė yra 0,5 - 1000 mg aktyvios (I) formulės medžiagos.

- Žemiau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja išradimą, ne-
15 ribodami jo.

1 pavyzdys

- 1-(1-heksahidroazepin-il)-3-(3-chlor-4-cikloheksilfe-
20 nil)-3-propino chlorhidratas.

A) 3-chlor-4-cikloheksil-1-etinilbenzenas

- I 118,3 g 3-chlor-4-cikloheksilacetofenono nedidelėmis
25 porcijomis per 30 minučių pridedama 129 g fosforo pentachlorido. Per 1 valandą pašildoma iki 105°C, toje temperatūroje laikoma 1,5 valandos, po to 1,5 valandos laikoma 115°C temperatūroje. Susidariusi derva ekstrahuojama etilo eteriu, eterinė fazė perplaunama 5 %-niu
30 NaOH, išdžiovinama ir koncentruojama. Gaunama 107 g 3-chlor-4- α -cikloheksilchlorstirolo. Produktas ištirpinamas 450 ml etanolio, po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas, esant 94 g KOH. Koncentruojama pagrindinė dalis alkoholio, užpilama vandeniu, ekstra-
35 huojama etilo eteriu, išdžiovinama ir sukongcentruojama, gaunant viso 72,5 g nevalyto produkto. Distiliuojama pažemintame slėgyje, gaunant 41,7 g skysto produkto.

Lyd temp.: 102 - 104°C/4 mm Hg stulpelio (533 Pa).

B) 1-(1-heksahidroazepinil)-3-(3-chlor-4-cikloheksilfenil)-3-propino chlorhidratas.

5

9,5 g produkto, gauto A) stadijoje ir 0,18 g vario chlorido 40 ml dimetoksietano mišinys maišomas kambario temperatūroje. Į šį tirpalą sulašinama 5,16 g heksahidroazepino ir 6,28 g 35 %-nio formaldehido vandenyje mišinys 40-yje ml dimetoksietano tirpalo, o po to reakcijos mišinys 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu.

10

Tirpikliai koncentruojami vakuume, nuosėdos ištirpinamos 5 %-niame NaOH tirpale, ekstrahuojamos eteriu, praplaunamos vandeniniu sotaus natrio chlorido tirpalu, išdžiovinama Na_2SO_4 , filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos 250 ml etilacetato, pridama HCl/eteryje ir gaunamas dichlorhidratas, kuris perkristalizuojamas ir išskiriamas filtruojant. Gaunama 14,8 g.

20

Lyd. temp.: 198°C.

25 2 pavyzdys

Cis 3-(1-heksahidroazepinil)-1-(3-chlor-4-cikloheksilfinil)-1-propeno chlorhidratas.

30

12,8 g 1 pavyzdyje gauto junginio laisvos bazės pavidale hidrinama 100ml etilacetato ir 5 ml metanolio tirpale, esant 0,4 g 5 %-nio Pd ant bario sulfato, atmosferos slėgyje ir aplinkos temperatūroje.

35

Katalizatorius atskiriamas filtruojant, filtratas sukoncentruojamas vakuume, o likusi alyva chromatografuojama per silikagelį, eliuentas: dichlormetanas/me-

tanolis (98/2 - 95/5). Švaraus produkto frakcija koncentruojama vakuumė, nuosėdos ištirpinamos 150 ml etilacetato, pridedama HCl/eteryje, filtruojama ir gaunama 8,8 g chlorhidrato.

5

Lyd. temp.: 168°C.

3 pavyzdys

10 1-(1-heksahidroazepinil)-2-(3-chlor-4-cikloheksilbenzoil)etano chlorhidratas.

50 g 4-cikloheksil-3-chloracetofenono, 37,7 g heksahidroazepino chlorhidrato, 8,5 g trioksimetileno ir 50 ml etanolio mišinys 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, esant 0,85 ml koncentruotos HCl. Mišinys tampa karšta mase.

15

Nuosėdos atšaldomos, filtruojamos ir praplaunamos etanolio. Nuosėdos perkristalizuojamos iš nedidelio etanolio kiekio. Iškritę bespalviai kristalai praplaunami etanolio, po to išdžiovinami, gaunant 42,7 g medžiagos.

20

Lyd. temp.: 208°C.

25

4 pavyzdys

1-(1-heksahidroazepinil)-3-(3-chlor-4-cikloheksilfenil)-3-propanolio chlorhidratas.

30

I 30g junginio, gauto pagal 3 pavyzdį, suspensija 250 ml metanolio pridedama 20 ml natrio hidroksido, po to mišinys atšaldomas žemiau + 5°C temperatūros. Po to mažomis porcijomis toje temperatūroje pridedama 7,7 g natrio borohidrido. Pridedama 100 ml THF ir mišinys tampa homogeniškas. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir 12 valandų maišoma. Po to

35

pridedama 700 ml šalto vandens ir mišinys ekstrahuojamas eteriu. Organinė fazė atskiriama, praplaunama vandeniu iki neutralaus pH, išdžiovinama ir pagaliau koncentruojama vakuume. Gaunama 26,9 g alyvos, o 6,9 g ištirpinami 200 ml izopropilo eterio. Į etanolį pridedama druskos rūgšties tirpalo iki rūgštinio pH. Susidariusios nuosėdos atskiriamos, po to perkristalizuojamos iš etanolio. Gaunama 4,8 g bespalvio junginio.

10

Lyd. temp.: 198-200°C.

5 pavyzdys

15 Trans 3-(1-heksahidroazepinil)-1-(3-chlor-4-cikloheksilfenil)-1-propeno chlorhidratas.

20 g junginio bazės, gautos pagal 4 pavyzdį, ir 16,3 g paratoluensulforūgšties monohidrato 500-e ml tolueno 24 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys atšaldomas ir pridedama 10 ml natrio hidroksido 300 ml vandens. Organinė fazė atskiriama, o vandeninė ekstrahuojama eteriu. Frakcijos sujungiamos, perplaunamos vandeniu, išdžiovinamos, o po to koncentruojamos. Gaunama 18,2 g alyvos, kuri ištirpinama izopropilo eteriulyje ir parūgštinama druskos rūgšties tirpalu etanolyje. Iškritusios chlorhidrato nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos ir perkristalizuojamos iš acetonitrilo. Gaunama 10,7 g bespalvio junginio.

30

Lyd. temp.: 216°C.

6 pavyzdys

35 1-(1-heksahidroazepinil)-3-(3-chlor-4-cikloheksilfenil)propano chlorhidratas.

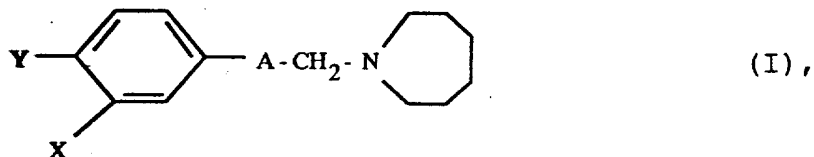
5 g junginio, gauto pagal 5 pavyzdį, hidrinama įprastame slėgyje, esant 250 mg paladžio ant anglies (5 %). Teorinis vandenilio kiekis (304 ml) absorbuojamas apytiksliai per 0,5 valandos. Po to nufiltruojamas katalizatorius ir tirpalas sausai sukonzentruojamas. Likutis perkristalizuojamas iš acetonitrilo, gaunant 3,2 g bespalvio junginio.

Lyd. temp.: 196-197°C.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Heksahidroazepino darinių, kurių formulė:

5



10

kurioje

A parinktas iš $-\text{CO}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans); $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ grupių,

15

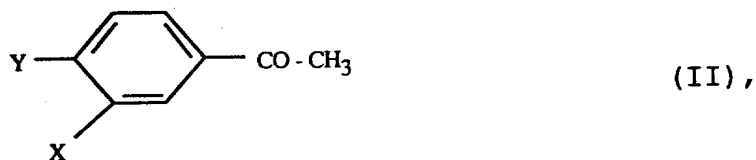
X yra vandenilis arba halogenas,

Y yra cikloheksilo grupė arba, kai X - vandenilis, tai Y - fenilo grupė, o taip pat jų druskų su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

20

a) kondensuoja formaldehidą ir heksahidroazepiną su acetofenonu, kurio formulė:

25



30

kurioje X ir Y nurodyti (I) formulėje, ir gauna (I) formulės darinį, kurioje A yra $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ grupė;

35

b) redukuoja (I) formulės junginį ir gauna (I) formulės junginį, kurioje A yra $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$;

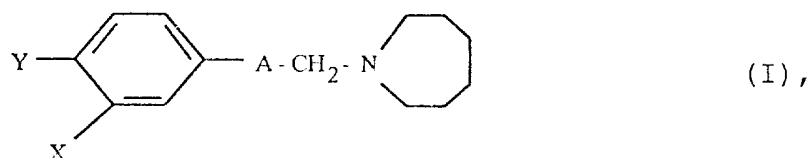
c) dehidratuoja gautą (I) formulės junginį, kurioje A yra $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ grupė ir gauna (I) formulės junginį, kurioje A yra $-\text{CH}=\text{CH}-$ grupė (trans);

5 d) hidrina gautą (I) formulės vinileno junginį ir gauna (I) formulės junginį, kurioje A yra $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ grupė;

e) jeigu reikia, prideda atitinkamai neorganinės arba organinės rūgšties ir gauna (I) formulės junginio druską.

2. Heksahidroazepino darinių, kurių formulė:

15



20

kurioje

A pasirenka iš $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ grupių,

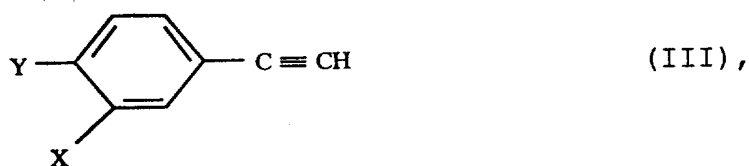
25 X yra vandenilis arba halogenas,

Y yra cikloheksilo grupė arba, kai X - vandenilis, tai Y - fenilo grupė, o taip pat jų druskų su neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis gavimo būdas, b e s i s k i -

30 r i a n t i s tuo, kad:

a) kondensuoja formaldehidą ir heksahidroazepiną su fenilacetileno dariniu, kurio formulė

35



kurioje X ir Y nurodyti 1 punkte ir gauna (I) formulės darinį, kurioje A yra $-C\equiv C-$ grupė,

10

b) (I) formulės junginį, kurioje A yra acetileno grupė $-C\equiv C-$, hidrina vandeniliu, gaunant (I) formulės junginį, kurioje A yra $-CH=CH-$ grupė, kaip cis- ir trans-izomerų mišinys, arba hidrina metalo katalizatoriumi ant nešiklio, gaunant cis- formas (I) formulės vinileno junginį,

15

c) hidrina (I) formulės junginį, kurioje A yra $-CH=CH-$ grupė arba $-C\equiv C-$ grupė, ir gauna (I) formulės junginį, kurioje A yra $-CH_2-CH_2-$ grupė,

20

d) jeigu reikia, prideda atitinkamai neorganinės arba organinės rūgšties ir gauna vieno iš (I) formulės junginių druską.

25

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja (II) arba (III) formulės junginį, kurioje Y yra cikloheksilo grupė, o X nurodytas 1 arba 2 punkte.

30

4. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja (III) formulės junginį, kurioje Y yra cikloheksilo grupė, o X yra chloras, vykdo a) ir b) stadijas pagal 2 punktą ir gauna cis 3-(1-heksahidroazepinil)-1-(3-chlor-4-cikloheksil-fenil)-1-propeną, o po to gamina nurodyto junginio druską.

35