

NORGE

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 130589



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 d 57/00

(52) Kl. 12p-6

(21) Patentsøknad nr. 3019/70

(22) Inngitt 5.8.1970

(23) Løpedag 5.8.1970

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 19.2.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 30.9.1974

(30) Prioritet begjært fra: 6.8.-, 20.8.-, 7.10.-69 og
11.6.1970 Sveits, nr. 11925/69, 12595/69,
15039/69, 8679/70

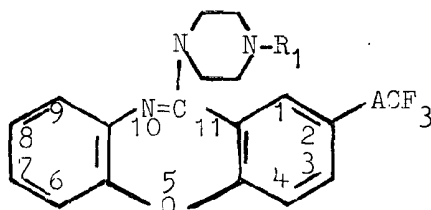
(71)(73) Dr. A. WANDER A.G.,
Monbijoustrasse 115,
3001 Bern, Sveits.

(72) Jean Schmutz, Pourtalèsstrasse 36, Muri v/Bern,
Fritz Hunziker, Wabernstrasse 59, Bern og
Franz Martin Künzle, Landoltstrasse 11, Bern,
alle: Sveits.

(74) Siv.ing. Audun Kristensen.

(54) Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye,
terapeutisk aktive piperazinyldibenzoksazepin-
derivater.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk
aktive piperazinyldibenzoksazepinderivater med den generelle
formel I



I

Kfr. kl. 12p-3

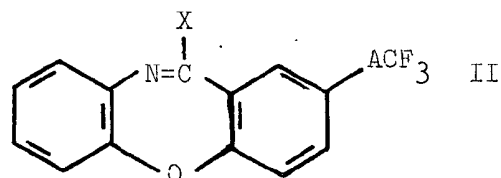
130589

hvor A står for svovel eller en sulfonylgruppe, R_1 betyr hydrogen, en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, en hydroksyalkylgruppe med 1-3 karbonatomer, som eventuelt kan være acetylt, eller en alkoksyalkylgruppe med i alt høyst 6 karbonatomer, og syreaddisjonssalter derav.

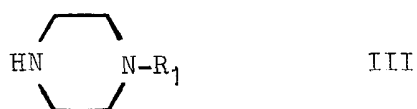
Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at

a) forbindelser med den generelle formel I fremstilles ved at enten

1) forbindelser med den generelle formel II

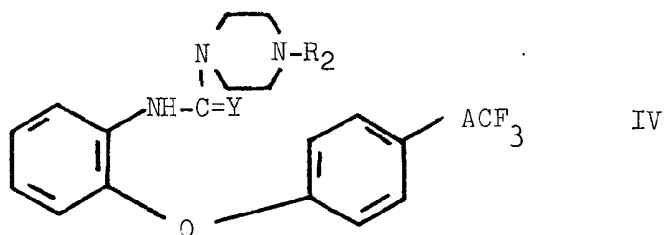


hvor A har den ovennevnte betydning og X står for en med hydrogen fra aminer avspaltbar rest, omsettes med forbindelser med den generelle formel III



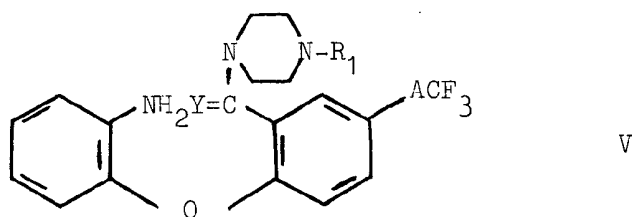
hvor R_1 har den ovennevnte betydning, eller

2) forbindelser med den generelle formel IV



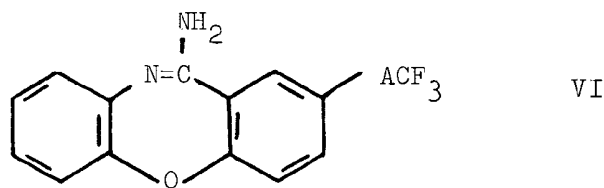
hvor A har den ovennevnte betydning, Y står for oksygen eller svovel og R_2 står for hydrogen, en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, en hydroksyalkylgruppe med 1-3 karbonatomer, som eventuelt kan være acetyleret, en alkoksyalkylgruppe med til sammen høyst 6 karbonatomer eller en avspaltbar beskyttelsesgruppe, underkastes en ringslutning og, i den utstrekning det erholdes forbindelser med formel I som ennå på tilsvarende sted inneholder en beskyttelsesgruppe, avspaltes denne, eller

3) forbindelser med formel V

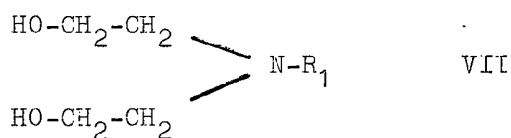


hvor A, R_1 og Y har den ovennevnte betydning, underkastes en ringslutning, eller

4) forbindelser med formel VI



hvor A har den ovennevnte betydning, omsettes med reaksjonsdyktige estere av forbindelser med formel VII

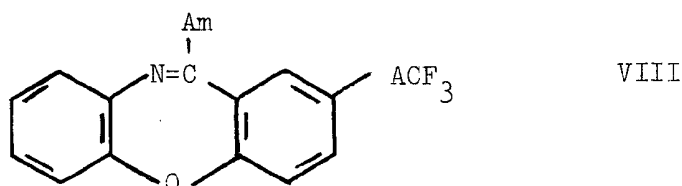


130589

4

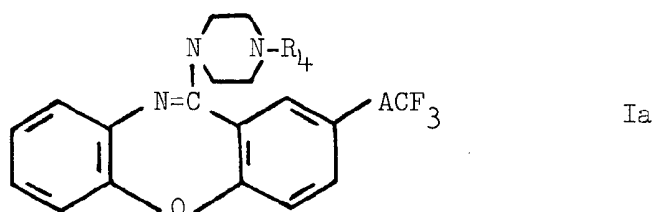
hvor R_1 har den ovennevnte betydning, eller

5) forbindelser med formel VIII

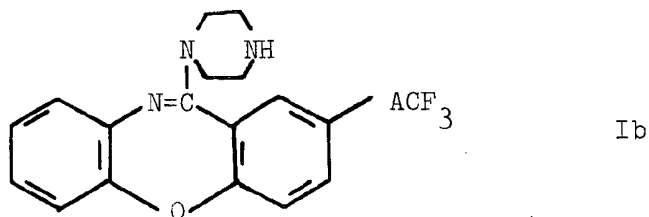


hvor A har den ovennevnte betydning og Am står for en aminogruppe som eventuelt kan være substitueret med en eller to lavere alkylgrupper, omsettes med forbindelser med formel III, eller

b) forbindelser med den generelle formel Ia



hvor A har den ovennevnte betydning og R_4 står for en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, en hydroksyalkylgruppe med 1-3 karbonatomer eller en alkoksyalkylgruppe med til sammen høyst 6 karbonatomer, fremstilles ved at forbindelser med formel Ib



hvor A har den ovennevnte betydning, alkyleres, hydroksy-alkyleres eller alkoksyalkyleres,

idet erholdte forbindelser med formel I, hvor R_1 står for en hydroksyalkylgruppe, eventuelt acetyleres,

og de således erholdte forbindelser med formel I overføres deretter eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

Den under avsnitt a) under 1) angitte fremgangsmåte kan gjennomføres som beskrevet i det følgende:

Forbindelser med formel II, hvor den reaktive gruppe er bundet kovalent eller ionisk til karbonatomet og kan være et halogenatom, særlig klor, sulfhydrylgruppen, en alkoksy- eller alkyltio-gruppe med 1-5 karbonatomer, f.eks. metoksy- eller metyltio-gruppen, en eventuelt med substituent aktivert aralkyltio-gruppe, f.eks. p-nitrobenzyltio-gruppen eller en tosylgruppe, omsettes med forbindelser med formel III, hensiktsmessig i et inert organisk løsningsmiddel, f.eks. i xylen, dioksan etc. ved temperaturer mellom 50 og 170°C. Reaksjonstiden utgjør omtrent mellom 2 og 20 timer. Fortrinnsvis skjer omsetningen ved oppvarming av reaksjonsblandingen til koketemperatur i 4-6 timer. Ved omsetningen er anvendelse av forbindelsene med formel II i isolert form ikke ubetinget nødvendig.

Den under avsnitt a) under 2) angitte fremgangsmåte kan gjennomføres som beskrevet i det følgende:

Forbindelser med formel IV underkastes en ringslutning ved 1-46 timers oppvarming ved temperaturer mellom 50 og 150°C i nærvær av et kondensasjonsmiddel som f.eks. sinkklorid, aluminiumklorid, tinntetraklorid, polyfosforsyre, fosforpentasulfid, fosforoksyklorid eller fosforpentoksyd. Hvis i forbindelsene med formel IV R_2 står for en beskyttelsesgruppe, kan denne spesielt være en hydrolytisk eller hydrogenolytisk avspaltbar gruppe, f.eks. en karbalkoksygruppe, særlig karbetoksygruppen eller karbobenzoksygruppen. Ringslutningen kan gjennomføres i et flytende reaksjonsmedium uten tilsatt løsningsmiddel; ellers er det hensiktsmessig å anvende et inert

1

6

130589

organisk løsningsmiddel som benzen, xylen eller toluen. En foretrukket utførelsesform består deri at forbindelser med formel IV oppvarmes til koketemperatur i 24 timer i nærvær av fosforoksyklorid eller i nærvær av fosforoksyklorid og fosforpentoksyd.

Tilsvarende de valgte reaksjonsbetingelser ringsluttet forbindelser med formel IV med en hydrolytisk avspaltbar gruppe R_2 , f.eks. karbetoksygruppen, under hydrolyse av denne gruppe direkte til 11-(1-piperazinyll)-forbindelsene. Andre avspaltbare grupper R_2 , f.eks. karbobenzoksygruppen, fjernes etter foretatt ringslutning på i og for seg kjent måte, f.eks. hydrogenolytisk.

Den under avsnitt a) under 3) angitte fremgangsmåte kan gjennomføres som beskrevet i det følgende:

Forbindelser med formel V oppvarmes hensiktsmessig i nærvær av et kondensasjonsmiddel, som fosforpentaklorid, fosforoksyklorid, fosgen, polyfosforsyre etc. i 1-12 timer ved en temperatur mellom 50 og 150°C og underkastes dermed en ringslutning. Ved ringslutning av tioamidene kan det i stedet for de ovennevnte kondensasjonsmidler også anvendes kvikksølv-salter. Ringslutningen av tioamidene kan imidlertid også foretas uten kondensasjonsmiddel ved oppvarming. Syreamidene underkastes foretrukket en ringslutning i nærvær av fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid såvel som katalytiske mengder av dimetylformamid eller dimetylanilin ved oppvarming til koketemperaturen for reaksjonsblandingen. Under de ovennevnte reaksjonsbetingelser kan ring-slutningen også gjennomføres i nærvær av et egnet inert organisk løsningsmiddel, som dioksan, toluen eller xylen.

Den under avsnitt a) under 4) angitte fremgangsmåte kan gjennomføres som beskrevet i det følgende:

Omsetning av forbindelser med formel VI med reaksjonsdyktige estere av forbindelser med formel VII, idet det som reaksjonsdyktige estere kommer i betraktning estere av uorganiske eller organiske syrer, f.eks. av hydrogenhalogenidsyrer, sulfonsyrer eller kullsyre, kan hensiktsmessig skje etter foregående eller samtidig innvirkning av en basisk katalysator eller metalliseringsmiddel som natriumamid,

litiumamid, natriumhydrid, butyllitium, fenylnatrium, natriumetylrat eller kalium-t-butylrat, ved oppvarming ved en temperatur mellom 60 og 120°C, fortrinnsvis 80°C, i et inert organisk løsningsmiddel som dimetylsulfoksyd, dioksan eller dimetylformamid.

Den under avsnitt a) under 5) angitte fremgangsmåte kan gjennomføres som beskrevet i det følgende:

Forbindelser med formel VIII omsettes med forbindelser med formel III, som fortrinnsvis befinner seg i overskudd, hensiktsmessig i nærvær av katalytiske mengder av en syre, f.eks. p-toluensulfon- eller svovelsyre eller tilsvarende syreaddisjonssalter av forbindelser med formel VIII, ved oppvarming ved temperaturer mellom 70 og 220°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 125 og 175°C, i løpet av 2-48 timer. Fordelaktig gjennomføres omsetningen dog ved oppvarming av den flytende reaksjonsblanding, hvori forbindelsene med formel III samtidig tjener som løsningsmiddel, ved koketemperaturen. Omsetningen kan imidlertid likeledes foretas i nærvær av et tilsvarende kokende inert organisk løsningsmiddel, f.eks. en lavere alkohol som etanol, butanol eller en eter som dietylenglykolmonoetyleter.

Den under avsnitt b) angitte fremgangsmåte kan gjennomføres som beskrevet i det følgende:

Alkyleringen av forbindelsene med formel Ib kan enten skje ved omsetning med reaksjonsdyktige estere av tilsvarende alkanoler eller ved hjelp av såkalt reduktiv alkylering, dvs. ved omsetning med tilsvarende aldehyder i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen eller i nærvær av et reduksjonsmiddel som f.eks. maursyre.

For omsetningen med de reaksjonsdyktige estere av tilsvarende alkanoler løses forbindelsene med formel Ib fordelaktig i et inert organisk løsningsmiddel, den erholdte løsning tilsettes et syrebindende middel som f.eks. kaliumkarbonat og tilsettes de reaksjonsdyktige estere tilsvarende alkanolene og den således erholdte reaksjonsblanding oppvarmes i 1-4 timer ved en temperatur mellom romtemperatur (ca. 25°C) og koketemperaturen for reaksjonsblandingen. Ved denne omsetning kan det som reaksjonsdyktige estere

anvendes esterne av alkanolene med organiske eller uorganiske syrer, f.eks. toluensulfonsyre eller hydrogenhalogenidsyrer. I stedet for de syrebindende midler kan det anvendes et overskudd av forbindelsene med formel Ib. Som inert løsningsmiddel kommer herved f.eks. aceton eller isopropanol i betraktning.

Den reduktive alkylering av forbindelser med formel Ib kan f.eks. gjennomføres ved at forbindelser med formel Ib løses i 90% maursyre, den erholdte løsning tilsettes det tilsvarende aldehyd og den således erholdte reaksjonsblanding oppvarmes i 5-20 timer ved temperaturer mellom 50 og 150°C, fortrinnsvis ved koke-temperaturen for reaksjonsblandingen.

Hydroksyalkyleringen av forbindelsene med formel Ib kan skje under anvendelse av den for alkyleringen omtalte fremgangsmåte ved omsetning av forbindelsene med formel Ib med monoestere av tilsvarende glykoler. En ytterligere metode består deri at forbindelsene med formel Ib behandles i et inert organisk løsningsmiddel, f.eks. toluen med passende alkyleneoksyder, idet denne omsetning hensiktsmessig skjer i et trykkrør under oppvarming ved en temperatur mellom 80 og 120°C i løpet av 3-7 timer.

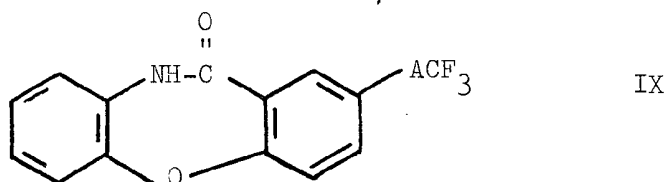
Alkoksyalkyleringen av forbindelsene med formel Ib kan foretas under anvendelse av den for alkyleringen omtalte fremgangsmåte ved omsetning av forbindelsene med formel Ib med reaksjonsdyktige estere av alkoholer med formelen HO-alkoksyalkyl.

De etter en av de ovenfor beskrevne fremgangsmåter erholdte forbindelser med formel I, hvori R_1 står for hydroksyalkylgruppen, kan acetyleres ved behandling med reaksjonsdyktige derivater av eddiksyre, f.eks. eddiksyreanhydrid i et basisk organisk løsningsmiddel som f.eks. pyridin.

De i henhold til oppfinnelsen fremstilte forbindelser med formel I kan på i og for seg kjent måte, f.eks. ved utfelling fra reaksjonsblandingen, inndamping av reaksjonsblandingen, salt-dannelse, og så videre isoleres og kan renses på i og for seg kjent måte, f.eks. ved omkrystallisering. De således erholdte forbindelser med formel I kan på kjent måte overføres i sine syre-

addisjonssalter.

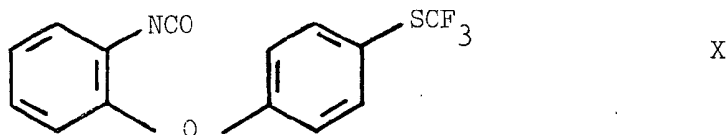
De ved fremgangsmåten under avsnitt a) under 1) som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med formel II, hvori X står for halogen henhv. for alkoksy henhv. for sulfhydril henhv. alkylmerkaptogruppe, kan erholdes ved at man på i og for seg kjent måte behandler forbindelser med formel IX



hvori A har den ovennevnte betydning, med et halogeneringsmiddel, f.eks. et kloreringsmiddel som fosforoksyklorid eller fosforpenta-klorid, fortrinnsvis i nærvær av katalytiske mengder av dimetyl-anilin eller dimetylformamid, henhv. behandler forbindelser med formel II, hvori X står for halogen, med et alkalimetallalkoholat, henhv. overfører forbindelser med formel IX på i og for seg kjent måte i tiolaktamene, dvs. til forbindelsene med formel II, hvori Y står for sulfhydril, og alkylerer disse på kjent måte.

De forbindelser med formel II, hvori X har en annen betydning enn en halogen-, alkoksy-, sulfhydril- eller alkylmerkaptogruppe, kan fremstilles under anvendelse av kjente metoder.

Den i den ovennevnte fremgangsmåte som utgangsforbindelse anvendte forbindelse med formel IX, hvori A står for svovel, kan f.eks. erholdes ved at forbindelsen med formel X



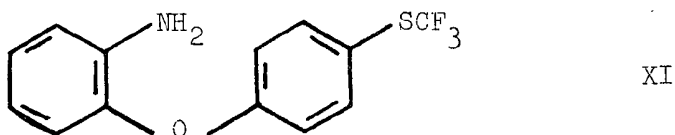
i nærvær av fosforoksyklorid og fosforpentoksyd på i og for seg kjent måte underkastes en ringslutning.

130589

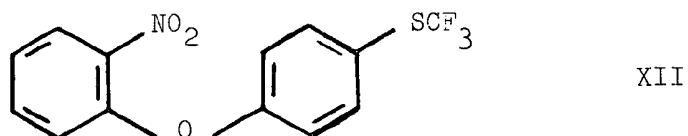
10

Forbindelsen med formel IX, hvori A står for sulfonylgruppen, kan erholdes idet forbindelsen med formel IX, hvori A står for svovel, oksyderes på i og for seg kjent måte, f.eks. ved hjelp av hydrogenperoksyd.

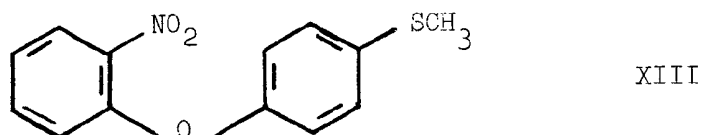
Den i den ovennevnte fremgangsmåte som utgangsforbindelse anvendte forbindelse med formel X kan f.eks. erholdes ved behandling av forbindelsen med formel XI



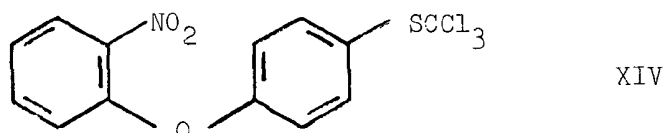
med fosgen på i og for seg kjent måte. Forbindelsen med formel XI erholdes på sin side ved reduksjon av den tilsvarende nitroforbindelse med formel XII



Forbindelsen med formel XII erholdes ved at forbindelsen med formel XIII

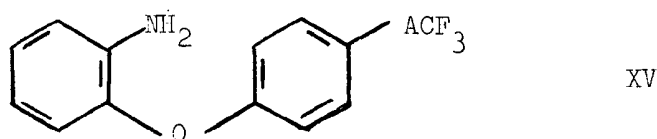


behandles med klor og den herved erholdte forbindelse med formel XIV



omsettes med antimontrifluorid.

De ved fremgangsmåten under avsnitt a) under 2) som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med formel IV kan fremstilles ved at forbindelser med formel XV



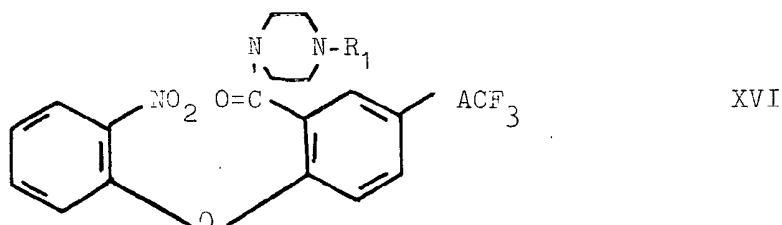
hvor A står for svovel eller en sulfonylgruppe, på i og for seg kjent måte omsettes med fosgen henhv. tiofosgen og det herved dannede isocyanat henhv. isotiocyanat omsettes med forbindelser med formel III.

Forbindelser med formel XV, hvor A står for svovel, tilsvarer forbindelsen med formel XI og kan fremstilles på samme måte som denne. Forbindelsen med formel XV, hvor A står for sulfonylgruppen, kan erholdes ved at forbindelsen med formel XII oksyderes, f.eks. med hydrogenperoksyd, og i den således erholdte forbindelse reduseres nitrogruppen til aminogruppe på i og for seg kjent måte.

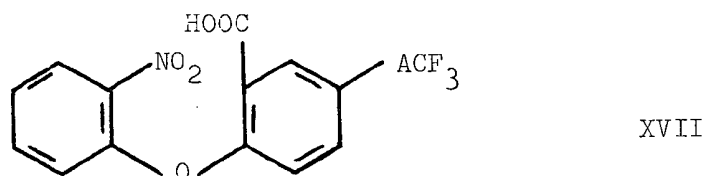
De ved fremgangsmåten under avsnitt a) under 3) som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med formel V, hvor Y står for oksygen, kan f.eks. fremstilles ved at forbindelser med formel XVI

130589

12



hvor i A står for svovel eller en sulfonfylgruppe og R_1 har den tidligere angitte betydning, på i og for seg kjent måte reduseres. Forbindelsene med formel XVI kan f.eks. erholdes ved at forbindelser med formel XVII

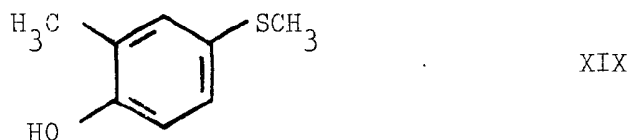


hvor i A har den ovennevnte betydning, kloreres ved f.eks. innvirkning av tionsylklorid og de således erholdte syreklorider omsettes deretter med forbindelser med formel III.

De ved ovennevnte fremgangsmåte som utgangsf forbindelser anvendte forbindelser med formel XVII kan f.eks. erholdes på følgende måte: Forbindelsen med formel XVIII

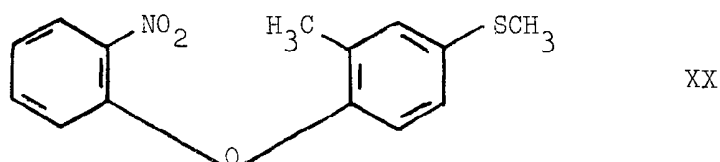


omsettes på i og for seg kjent måte med forbindelsen med formel XIX

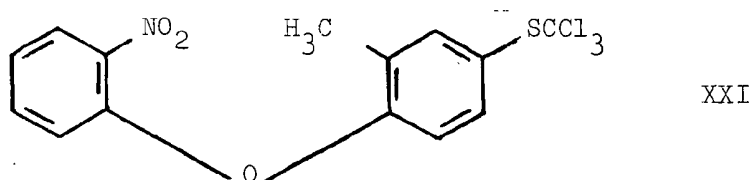


130589

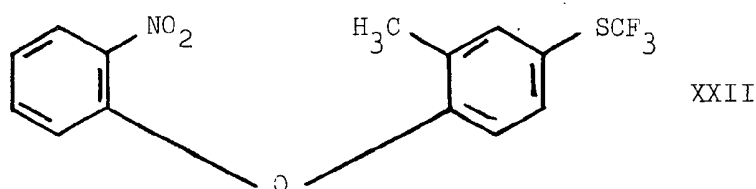
Den herved dannede forbindelse med formel XX



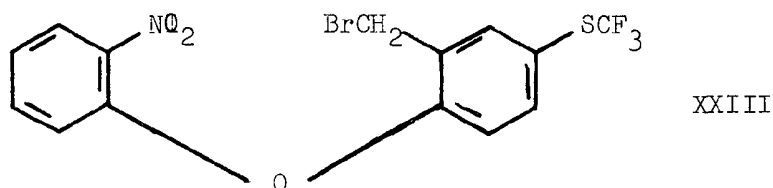
kloreres til forbindelsen med formel XXI



Denne behandles med antimonfluorid og på denne måde kommer man frem til forbindelsen med formel XXII



hvorfra man på i og for seg kjent måte ved fotobromering kommer frem til forbindelsen med formel XXIII



130589

Ved mild oksydasjon av forbindelsen med formel XXIII kommer man frem til forbindelsen med formel XVII, hvori A står for svovel. For fremstilling av forbindelsen med formel XVII, hvori A står for sulfonylgruppen, oksyderes forbindelsen med formel XVII hvori A står for svovel, på i og for seg kjent måte, f.eks. med hydrogenperoksyd.

De ved fremgangsmåten under avsnitt a) under 3) som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med formel V, hvori Y står for svovel, kan fremstilles ved at forbindelser med formel XVI på i og for seg kjent måte omsettes med fosforpentasulfid og i de herved beholdte forbindelser reduseres nitrogruppen til aminogruppe.

De ved fremgangsmåtene under avsnitt a) under 4) og 5) anvendte utgangsforbindelser med formel VI og VIII beholdes f.eks. ved omsetning av forbindelser med formel II med ammoniakk eller lavere mono- eller dialkylaminer.

De ved fremgangsmåten under avsnitt b) som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med formel Ib utgjør en del av forbindelsene med formel I og kan fremstilles etter en for disse forbindelser beskrevet fremgangsmåte.

De for fremstilling av de ovenfor beskrevne utgangsforbindelser anvendte fremgangsmåter er i og for seg kjent og kan da benyttes, eventuelt under tilpasning til de etterfølgende eksempler.

De i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser med formel I er ved romtemperatur faste, eventuelt krystallinske basiske forbindelser, som ved omsetning med passende uorganiske eller organiske syrer kan overføres i sine syreaddisjonssalter. For dette har organiske syrer som toluensulfonsyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, vinsyre, etc. vist seg egnet, og som uorganiske syrer hydrogen-halogenidsyrer, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, etc.

Forbindelsene med formel I har overordentlig gunstige farmakodynamiske egenskaper som muliggjør deres bruk som legemiddel. På grunn av deres psykotrope aktivitet kommer de særlig i betraktning som

nevroleptika og/eller antiemetika. Brukbarheten som nevroleptika henhv. antiemetika indikeres farmakologisk f.eks. i en ved forsøk med rotter iakttatt apomorfinantagonisme (metoden til Janssen et al., Arzneimittelforschung 10, 1003 (1960)). De i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser med formel I og deres syreaddisjonssalter kan anvendes alene eller i tilsvarende legemiddelformer for oral tilførsel, f.eks. i form av tabletter eller drageer, eller for parenteral tilførsel, f.eks. i form av injeksjonsløsninger.

Den daglig tilførbare dose av forbindelsene med formel I bør utgjøre mellom 5 og 60 mg.

Fra det belgiske patentskrift nr. 722.187 er det fra tidligere kjent nevroleptisk aktive forbindelser som skiller seg fra de i henhold til foreliggende oppfinnelse fremstillbare produkter ved at gruppen A (se formel I i den foreliggende ansökning) betyr oksygen. Det har overraskende vist seg at de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser, hvori A betyr svovel eller sulfonyl, er betraktelig mer virksomme.

Eksempel 1: 2-trifluormetyltio-11-(4-metyl-1-piperazinyl)-
dibenz[*b,f*][1,4]oksazepin

En lösning av 6 g 2-(4-metyl-1-piperazinyl-karbonylamino)-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd i 20 ml metanol innstilles surt med 2 N alkoholisk saltsyre og inndampes til tørrhet i vakuum. Det som rest beholdte dihydroklorid oppvarmes med 60 ml fosforoksyklorid og 6 g fosforpentoksyd til koking under tilbakelöp i 24 timer. Den etter inndamping av reaksjonsblandingen i vakuum beholdte tyktflytende rest tilsettes isblandet vann og utrystes ved eter. Den vandige sure fase innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrystes med eter. Eteruttrekkene vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Eterresten løses i metanol og tilsettes 2 ekvivalenter maleinsyre. Etter tilsetning av eter beholdes 2-trifluormetyltio-11-(4-metyl-1-piperazinyl)-dibenz[*b,f*][1,4]oksazepin-maleat i form av farvelöse krystaller med smp. 173-177°C. Den fra maleatet frigitte base har smp. 121-122°C.

Det i dette eksempel som utgangsforsbindelse anvendte
2-(4-metyl-1-piperaziny1-karbonylamino)-4'-trifluormetyltio-
difenyloksyd erholdes på følgende måte:

52,2 g 2-nitro-4'-metyltio-difenyloksyd løses i 1,5 l kloroform
og kloreres under belysning og innledning av i alt 43 g klorgass
ved 20°C. Den etter inndamping av reaksjonsblandingen i vakuum
erholdte rest krystalliseres fra eter/petroleter, hvorved
2-nitro-4'-triklormetyltio-difenyloksyd med smp. 76-79°C erholdes.

61,3 g 2-nitro-4'-triklormetyltio-difenyloksyd løses i 280 ml
tetrametylsulfon og oppvarmes med 41 g antimontrifluorid til
150°C i løpet av 30 min. Reaksjonsblandingen holdes deretter i
1,5 time ved denne temperatur, tilsettes vann og konsentrert
saltsyre til det dannede bunnfall på nytt går i oppløsning, og
utrystes med eter. Den organiske fase vaskes med 5 N saltsyre og
2 N vandig natriumhydroksydløsning, tørres over natriumsulfat og
inndampes til tørrhet i vakuum. Som rest erholdes 2-nitro-4'-
trifluormetyltio-difenyloksyd med kokepunkt 125-130°C/0,1 Torr.,
som lar seg krystallisere fra eter/petroleter til gulaktige
krystaller med smp. 40-42°C.

27,8 g 2-nitro-4'-trifluormetyltio-difenyloksyd hydreres i
etylacetat i nærvær av Raney-nikkel ved normaltrykk og 20°C. Det
erholdes 2-amino-4'-trifluormetyltio-difenyloksyd som en farveløs
olje med kokepunkt 110-114°C/0,05 Torr.

Til 150 ml av en ca. 20% lösning av fosgen i abs. toluen tildryppes
under röring 26 g 2-amino-4'-trifluormetyltio-difenyloksyd.
Deretter oppvarmes reaksjonsblandingen under innfööring av fosgen
i 15 min til koking under tilbakelöp. Etter avdestillering av
toluen fraksjoneres resten i vakuum. Det erholdes 2-isocyanato-4'-
trifluormetyltio-difenyloksyd som en farvelös olje med kokepunkt
110-115°C/0,07 Torr.

8,5 g 2-isocyanato-4'-trifluormetyltio-difenyloksyd löses i
100 ml benzen og tilsettes porsjonsvis 10 ml N-metylpiperazin.
Etter opphör av den eksoterme reaksjons oppvarmes i 15 min under
tilbakelöp. Reaksjonsblandingen vaskes deretter flere ganger med

vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Ved krystallisering av resten fra aceton/petroleter erholdes 2-(4-metyl-1-piperazinyll-karbonylamino)-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd i form av farveløse nåler med smp. 125-126°C.

Eksempel 2: 2-trifluormetyltio-11-(4-metyl-1-piperazinyll)-dibenz-
[b,f]7[1,4]oksazepin

10 g 2-trifluormetyltio-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[b,f]7[1,4]-oksazepin oppvarmes til koking under tilbaketilgang i 5 timer i 100 ml fosforoksyklorid og 3 ml N,N-dimetylanilin. Etter avdestillering av overskudd av fosforoksyklorid i vakuum løses resten i xylen og utrystes med 2 N saltsyre og vann. Den over natriumsulfat tørrede organiske fase oppvarmes til koking under tilbaketilgang i 6 timer med 18 ml N-metylpiperazin. Etter avkjøling vaskes med vann og utrystes grundig med 2 N saltsyre. Den sure fase innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakkløsning og den utskilte base utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Ved krystallisering av resten fra petroleter erholdes 2-trifluormetyltio-11-(4-metyl-1-piperazinyll)-dibenz[b,f]7[1,4]oksazepin i form av blekgule prizmer med smp. 121-122°C som er identisk med det i henhold til eksempel 1 erholdte produkt.

Det i dette eksempel som utgangsforbindelse anvendte 2-trifluormetyltio-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[b,f]7[1,4]oksazepin erholdes på følgende måte:

3 g 2-isocyanato-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd oppvarmes med 40 ml fosforoksyklorid og 4 g fosforpentoksyd i 24 timer til koking under tilbaketilgang. Den etter inndamping av reaksjonsblandingen i vakuum erholdte tyktflytende rest tilsettes is under avkjøling, innstilles nær nøytral (pH ca. 6) med konsentrert natronlut, hensettes i 24 timer og utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann og vandig natriumkloridløsning, tørres over natriumsulfat og inndampes sterkt. Etter tilsetning av petroleter erholdes 2-trifluormetyltio-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[b,f]7[1,4]oksazepin i form av krystaller med smp. 215-216°C.

130589

Eksempel 3: 2-trifluormetyltio-11-(4-β-hydroksyetyl-1-piperazinyll)-
dibenz[*b,f*]7,1,4-oksazepin

4 g 2-trifluormetyltio-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,1,4-oksazepin oppvarmes sammen med 100 ml fosforoksyklorid og 0,5 ml N,N-dimetylanilin til koking under tilbaketilgang i 3 timer. Etter avdestillering av overskytende fosforoksyklorid i vakuum løses resten i 100 ml xylen og uthelles på is. Xylenfasen vaskes med 2 N saltsyre og vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum til ca. 80 ml. Deretter tilsettes 10 ml N-(β-hydroksyetyl)-piperazin og reaksjonsblandingen oppvarmes i 5 timer til koking under tilbaketilgang. Reaksjonsblandingen utrustes med 2 N vandig natriumhydroksydløsning og ekstraheres deretter grundig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk instilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrustes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og filtreres. Filtratet inndampes i vakuum. Ved krystallisering av resten fra petroleter erholdes 2-trifluormetyltio-11-(4-β-hydroksyetyl-1-piperazinyll)-dibenz[*b,f*]7,1,4-oksazepin i form av krystaller med smp. 121-123°C.

Eksempel 4: 2-trifluormetyltio-11-(1-piperazinyll)dibenz[*b,f*]7,1,4-
oksazepin

Ved analog fremgangsmåte som i eksempel 3, men under anvendelse av 15 ml piperazin i stedet for 10 ml N-(β-hydroksyetyl)-piperazin erholdes etter krystallisering fra eter/petroleter 2-trifluormetyltio-11-(1-piperazinyll)dibenz[*b,f*]7,1,4-oksazepin i form av svakt gulaktige prismar med smp. 105-107°C.

Eksempel 5: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyll)-
dibenz[*b,f*]7,1,4-oksazepin

2,3 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,1,4-oksazepin oppvarmes til koking under tilbaketilgang i 4,5 time med 40 ml fosforoksyklorid og 1 ml N,N-dimetylanilin. Den etter inndamping av reaksjonsblandingen i vakuum erholdte rest løses i 100 ml xylen og uthelles på isblandet vann. Den organiske fase vaskes med 2 N saltsyre og vann og tørres over natriumsulfat. Etter

inndamping av filtratet i vakuum tilsettes 4 ml N-metylpiperazin og reaksjonsblandingen oppvarmes i 5 timer til koking under tilbakeløp. Etter avkjøling vaskes med 2 N vandig natriumhydroksyd-løsning og vann og utrystes med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og ekstraheres med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes. Resten løses i aceton og tilsettes 0,9 g oksalsyre. Etter tilsetning av eter krystalliserer 2-triflurometylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepinoksalat i form av svakt gulaktige, prismatiske krystaller med smp. 223-226°C. Det således erholdte oksalat suspenderes i vann, innstilles alkalisk med 2 N vandig natriumhydroksydløsning og den utskilte base ekstraheres med eter. Ved inndamping av eterfasen og krystallisering av resten fra eter/petroleter erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin i form av gule krystaller med smp. 120-121°C.

Det i dette eksempel som utgangsforbindelse anvendte 2-trifluor-metylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin erholdes på følgende måte:

2,5 g 2-trifluormetyltio-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin suspenderes i 50 ml iseddik og tilsettes 4 ml 30% hydrogen-peroksydløsning. Reaksjonsblandingen holdes i 1 time ved 70°C og oppvarmes deretter i 1,5 time ved 100-110°C. Reaksjonsblandingen tilsettes deretter vann og inndampes i vakuum. Den dannede bløte masse filtreres på nutsch og opptas i eter. Eterfasen vaskes med vann, 2 N vandig natriumhydroksydløsning og vandig natriumklorid-løsning, tørres over natriumsulfat, behandles med aktivkull og filtreres gjennom litt aluminiumoksyd. Filtratet inndampes og tilsettes petroleter. De utskilte krystaller fraskilles og omkrystalliseres fra aceton/petroleter. Det erholdes 2-trifluor-metylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin med smp. 193-198°C.

Eksempel 6: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyl)dibenz-
[*b,f*]7,4-oksazepin

4,5 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-

130589

20

oksazepin oppvarmes til koking under tilbakelöp i 4,5 time med 70 ml fosforoksyklorid og 1,5 ml N,N-dimetylanilin. Etter avdestillering av overskudd av forforoksyklorid i vakuum løses resten i 120 ml xylen og helles ut på isblandet vann. Xylenfasen vaskes med 2 N saltsyre og med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til 100 ml i vakuum. Deretter tilsettes 20 ml vannfritt piperazin og reaksjonsblandingen oppvarmes til koking under tilbakelöp i 5 timer. Reaksjonsblandingen vaskes deretter med 2 N vandig natriumhydroksylösning og med vann og ekstraheres deretter grundig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og filtreres. Filtratet inndampes, resten løses i aceton og tilsettes 1,15 g maleinsyre. Etter tilsetning av eter erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepinmaleat i form av farveløse prizmer med smp. 183-186°C.

Eksempel 7: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-β-hydroksyetyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

Ved analog fremgangsmåte som i eksempel 6, men under anvendelse av 2 ml N,N-dimetylanilin og 100 ml forforoksyklorid såvel som 12 g N-(β-hydroksyetyl)-piperazin i stedet for 20 ml piperazin erholdes etter krystallisering fra eter/petroleter 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-β-hydroksyetyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin i form av prizmer med smp. 121-123°C.

Eksempel 8: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-γ-hydroksypropyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

3,4 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin oppvarmes med 50 ml forforoksyklorid og 1 ml N,N-dimetylanilin til koking under tilbakelöp i 4,5 time. Etter avdestillering av overskytende fosforoksyklorid i vakuum løses resten i 100 ml xylen og uthelles på is. Xylenfasen vaskes med 2 N saltsyre og med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum til ca. 80 ml. Deretter tilsettes 2,9 g N-(γ-hydroksypropyl)-piperazin og den erholdte reaksjonsblanding oppvarmes i

5 timer til koking under tilbakelöp. Etter tilsetning av vann og konsentrert natronlut ekstraheres med eter. Den organiske fase vaskes med vann og ekstraheres deretter grundig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter tilsetning av petroleter utfelles krystaller som fraskilles og først omkrystalliseres fra aceton og deretter fra eter/petroleter. Det erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- γ -hydroksypropyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin i form av svakt gulaktige krystaller med smp. 150-151°C.

Eksempel 9: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -hydroksypropyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

3,4 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin oppvarmes til koking under tilbakelöp i 4,5 time med 50 ml fosforoksyklorid og 0,5 ml N,N-dimetylanilin. Etter avdestillering av overskytende fosforoksyklorid i vakuum løses resten i 100 ml xylen og uthelles på is. Xylenfasen vaskes med 2 N saltsyre og med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum til ca. 80 ml. Deretter tilsettes 2,9 g N-(β -hydroksypropyl)-piperazin og den erholdte reaksjonsblanding oppvarmes til koking under tilbakelöp i 4,5 time. Reaksjonsblandingen tilsettes vann og konsentrert natronlut og ekstraheres deretter med eter. Xyleneterfasen vaskes med vann og ekstraheres deretter grundig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes. Etter tilsetning av petroleter utfelles krystaller som frafiltreres og omkrystalliseres fra eter/petroleter. Det erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -hydroksypropyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin i form av gule prismatiske krystaller med smp. 132-134°C.

Eksempel 10: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-etyl-1-piperazinyl)-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

2 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin oppvarmes med 25 ml fosforoksyklorid og 0,5 ml N,N-dimetyl-

130589

anilin til koking under tilbakesløp i 4,5 time. Etter avdestillering av overskytende fosforoksyklorid i vakuum løses resten i 100 ml xylen og uthelles på is. Xylenfasen vaskes med 2 N saltsyre og vann og tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum til ca. 80 ml. Deretter tilsettes 1,71 g N-etyl-piperazin og den erholdte reaksjonsblanding oppvarmes i 4,5 time til koking under tilbakesløp. Etter tilsetning av vann og konsentrert natronlut ekstraheres med eter. Den organiske fase vaskes med vann og ekstraheres deretter fullstendig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og filtreres. Filtratet inndampes i vakuum. Ved krystallisering av resten fra petroleter erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-etyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin i form av krystaller med smp. 102-105°C.

Eksempel 11: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-β-metoksyetyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

2 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin oppvarmes med 25 ml fosforoksyklorid og 0,5 ml N,N-dimetylanilin til koking under tilbakesløp i 4,5 time. Etter avdestillering av overskudd av fosforoksyklorid i vakuum løses resten i 100 ml xylen og uthelles på is. Xylenfasen vaskes med 2 N saltsyre og med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum til ca. 80 ml. Deretter tilsettes 2,16 g N-(β-metoksyetyl)-piperazin og den erholdte reaksjonsblanding oppvarmes til koking under tilbakesløp i 4,5 time. Etter tilsetning av vann og konsentrert natronlut ekstraheres med eter. Den organiske fase vaskes med vann og ekstraheres deretter fullstendig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og filtreres. Filtratet inndampes i vakuum. Ved krystallisering av resten fra petroleter erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-β-metoksyetyl-1-piperazinyl)-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin i form av krystaller med smp. 80-83°C.

Eksempel 12: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyll)-
dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

7,5 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-amino-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin omrøres med kalium-*t*-butylat (fra 3 g kalium) i 40 ml dimetylsulfoksyd i $\frac{1}{2}$ time ved 60°C. Etter tilsetning av 5,3 g bis-(β -kloretyl)-metylamin-hydroklorid, 0,9 g kaliumjodid og videre 20 ml dimetylsulfoksyd omrøres i ytterligere 14 timer ved 80°C. Reaksjonsblandingen fordeles deretter mellom benzen og en stor mengde vann. Benzenfasen vaskes med vann og ekstraheres fullstendig med fortynnet eddiksyre. De med kull klarede eddiksure uttrekk innstilles under isavkjøling alkalisk med konsentrert natronlut og den utskilte base opptas i kloroform. Kloroformløsningen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes. Resten løses i benzen og filtreres gjennom aluminiumoksyd. Etter inndamping og fortynning med petroleter utskilles krystaller som omkrystalliseres fra aceton/petroleter. Det erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyll)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin med smp. 119-120°C som er identisk med det i henhold til eksempel 5 erholdte produkt.

Det i dette eksempel som utgangsforbindelse anvendte 2-trifluormetylsulfonyl-11-amino-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin erholdes på følgende måte:

10 g 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin oppvarmes i 5 timer til koking under tilbaketiløp med 100 ml fosforoksyklorid og 3 ml N,N-dimetylanilin. Etter avdestillering av overskudd av fosforoksyklorid i vakuum løses resten i xylen og utrystes med 2 N saltsyre og med vann. Den over natriumsulfat tørrede organiske fase inndampes sterkt. Resten oppvarmes i 4 timer i trykkrør ved 100°C med ammoniakk. Deretter inndampes reaksjonsblandingen og resten fordeles mellom 2 N vandig natriumhydroksyd-løsning og kloroform. Kloroformfasen klares med aktivkull, filtreres gjennom aluminiumoksyd, vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes. Inndampingsresten består av 2-trifluormetylsulfonyl-11-amino-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin og anvendes uten ytterligere rensing for den foran nevnte omsetning.

130589

Eksempel 13: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)-
dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

6,1 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-amino-dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin, 1,2 g ammoniumklorid og 25 ml N-metylpiperazin oppvarmes i 24 timer ved 175°C i en autoklav. Deretter inndampes reaksjonsblandingen og resten opptas i fortynnet eddiksyre, klares med aktivkull og filtreres. Filtratet innstilles alkalisk med 2 N vandig natriumhydroksydløsning og utrystes deretter med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørhet. Resten krystalliseres fra petroleter, hvorved det erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin med smp. 120-122°C, som er identisk med de i henhold til eksemplene 15 og 12 erholdte produkter.

Eksempel 14: 2-trifluormetyl-sulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)-
dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

4,11 g 2-amino-2'-(4"-metyl-1"-piperazinyl-karbonyl)-4'-trifluormetylsulfonyl-difenylloksyd oppvarmes til koking under tilbaketilbake i 3 timer med 25 ml fosforoksyklorid og 1 ml N,N-dimetylanilin, hvorefter reaksjonsblandingen inndampes til tørrhet i vakuum. Resten ettertørres med xylen og fordeles deretter mellom benzen og 2 N saltsyre. Fra de saltsyreekstrakter frigis basen med konsentrert ammoniakkløsning og opptas i kloroform. Kloroformuttrekkene vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes. Resten løses i eter og filtreres gjennom aluminiumoksyd. Den etter avdamping av løsningsmidlet erholdte rest krystalliseres fra eter/petroleter, idet 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*]7,4-oksazepin erholdes i form av gule krystaller med smp. 120-121°C, som er identisk med de i henhold til eksemplene 5, 12 og 13 erholdte produkter.

Det i dette eksempel som utgangsforsorbindelse anvendte 2-amino-2'-(4"-metyl-1"-piperazinyl-karbonyl)-4'-trifluormetylsulfonyl-difenylloksyd erholdes på følgende måte:

Natriumsaltet av 3-metyl-4-hydroksy-tioanisol oppvarmes i 3 timer under r ring ved 140 C med o-nitroklorbenzen i dimetylformamid. Deretter fortynnes med vann og utrystes med kloroform. Kloroformresten krystalliseres fra aceton/eter, idet 2-nitro-2'-metyl-4'-metyltio-difenylloksyd erholdes. I en l sning av denne forbindelse i kloroform innføres under r ring og kjøling med isvann i løpet av ca. 1 time 3 mol klogass. Reaksjonsblandingen inndampes i vakuum og resten krystalliseres fra aceton/petroleter, idet 2-nitro-2'-metyl-4'-triklormetyltio-difenylloksyd erholdes. Dette produkt l ses i tetrametylsulfon og oppvarmes under r ring i 2,5 time ved 130-150 C sammen med 3,3 mol antimontrifluorid. Reaksjonsblandingen fortynnes deretter med vann, syres med konsentrert saltsyre og utrystes med eter. Eterfasen vaskes med 2 N saltsyre, 2 N vandig natriumhydroksyl sning og vann. Eterresten krystalliseres fra aceton/petroleter hvorved 2-nitro-2'-metyl-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd erholdes.

Til en l sning av 1 mol 2-nitro-2'-metyl-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd i karbontetraklorid tildryppes under belysning og koking under tilbakel p 1 mol brom. Etter avdestillering av løsningsmidlet behandles resten med pyridin og det r  pyridiniumsalt oksyderes med kaliumpermanganat i vandig l sning mellom 0 og 15 C, hvorved 2-nitro-2'-karboksy-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd erholdes.

En l sning av det erholdte 2-nitro-2'-karboksy-4'-trifluormetyltio-difenylloksyd i iseddik oppvarmes i 4 timer til koking under tilbakel p med 30% hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen inndampes deretter i vakuum og tilsettes vann. Det utskilte 2-nitro-2'-karboksy-4'-trifluormetylsulfonyl-difenylloksyd avsuges på filter og krystalliseres fra eter/petroleter. Det erholdte 2-nitro-2'-karboksy-4'-trifluormetylsulfonyl-difenylloksyd l ses i kloroform og overføres ved 2 timers oppvarming med tionylklorid ved tilbakel pstemperatur i syrekloridet. Den etter inndamping av reaksjonsblandingen i vakuum erholdte rest l ses i benzen og oppvarmes i 30 min ved tilbakel pstemperatur med 2 mol N-metyl-piperazin. Deretter utrystes med 2 N saltsyre, syreuttrekkene innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og utrystes med kloroform. Ved krystallisering av den etter inndamping av kloroform-

130589

fasen beholdte rest fra aceton/eter beholdes 2-nitro-2'-(4"-metyl-1"-piperazinyl-karbonyl)-4'-trifluormetylsulfonyl-difenylloksyd. Dette løses deretter i etanol og hydreres i nærvær av 5% palladium-kull med hydrogen ved romtemperatur og normaltrykk. Etter fraskilling av katalysatoren inndampes i vakuum. Ved krystallisering av resten fra aceton/petroleter beholdes 2-amino-2'-(4"-metyl-1"-piperazinyl-karbonyl)-4'-trifluormetylsulfonyl-difenylloksyd.

Eksempel 15: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-etyl-1-piperazinyl)-
dibenz[*b*,*f*][*1*,*4*]oksazepin

5,2 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyl)-dibenz[*b*,*f*][*1*,*4*]-oksazepin (på vanlig måte frigitt fra det i henhold til eksempel 6 fremstilte maleat) løses i 50 ml aceton, tilsettes 1 g vannfritt kaliumkarbonat og 2 g etyljodid i 20 ml aceton og oppvarmes i 3 timer under omrøring til koking under tilbakesløp. Deretter inndampes reaksjonsblandingen i vakuum. Resten fordeles mellom 2 N vandig natriumhydroksyd-løsning og eter og eteruttrekkene vaskes med vann og utrystes fullstendig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og utrystes med kloroform. Kloroformuttrekkene vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Resten krystalliseres fra petroleter, hvorved 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-etyl-1-piperazinyl)dibenz[*b*,*f*][*1*,*4*]oksazepin med smp. 102-105°C beholdes, som er identisk med det i henhold til eksempel 10 beholdte produkt.

Eksempel 16: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)-
dibenz[*b*,*f*][*1*,*4*]oksazepin

5 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyl)dibenz[*b*,*f*][*1*,*4*]-oksazepin oppvarmes i 15 timer til sakte koking under tilbakesløp med 15 ml 90% maursyre og 10 ml 38% formaldehyd. Reaksjonsblandingen inndampes deretter til tørrhet og resten opptas i vann. Etter alkalisk innstilling med konsentrert natronlut utrystes med eter. Eterfasen klares med aktivkull, vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes. Resten krystalliseres fra eter/petroleter, idet det beholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4-metyl-1-

piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin med smp. 119-120°C, som er identisk med de i henhold til eksemplene 5, 12, 13 og 14 erholdte produkter.

Eksempel 17: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- γ -hydroksypropyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

3,4 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin tilsettes 4 g kaliumkarbonat og 0,8 g 3-klorpropanol i 80 ml aceton og oppvarmes til koking under tilbakesløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen inndampes til tørrhet i vakuum og resten tilsettes vann og konsentrert natronlut og ekstraheres fullstendig med eter. Eterfasene vaskes med vann, tørres over natriumsulfat, klares med aktivkull og inndampes. Etter tilsetning av petroleter faller det ut krystaller som frafiltreres og omkrystalliseres fra aceton/petroleter. Det erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- γ -hydroksypropyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin med smp. 147-149°C, som er identisk med det i henhold til eksempel 8 erholdte produkt.

Eksempel 18: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -hydroksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

8,23 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin oppvarmes ved 0,9 g flytende etylenoksyd og 15 ml toluen i trykkrør i 5 timer ved 100°C. Deretter utspyles rørrinnholdet med aceton og inndampes til tørrhet i vakuum. Resten opptas i fortynnet eddiksyre, klares med aktivkull og filtreres. Filtratet innstilles alkalisk med 2 N vandig natriumhydroksydløsning og utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Ved krystallisering av resten fra eter/petroleter erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -hydroksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin med smp. 120-122°C som er identisk med det i henhold til eksempel 7 erholdte produkt.

Eksempel 19: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -metoksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*]7,4-oksazepin

130589

6 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperazinyldibenz[*b,f*],4,7-oksazepin løses i 100 ml isopropanol og tilsettes 1,6 g vannfritt kaliumkarbonat, hvorefter det under røring og oppvarming tildryppes 3 g β -metoksyetyl-p-toluensulfonsyreester i 10 ml isopropanol. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes i 1,5 time til koking under tilbakesløp. Deretter inndampes reaksjonsblandingen i vakuum. Resten fordeles mellom 2 N vandig natriumhydroksyd-løsning og eter og eteruttrekkene utrystes fullstendig med 2 N saltsyre. De sure uttrekk innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og utrystes med eter. De med vann vaskede eteruttrekk tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter tilsetning av petroleter utfelles krystaller som frafiltreres og omkrystalliseres fra eter/petroleter. Det erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -metoksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*],4,7-oksazepin med smp. 80-82°C som er identisk med det i henhold til i eksempel 11 erholdte produkt.

Eksempel 20: 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -acetoksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*],4,7-oksazepin

2 g 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -hydroksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*],4,7-oksazepin løses i 20 ml abs. pyridin, løsningen tilsettes 5 ml eddiksyreanhydrid og hensettes i 24 timer. Deretter inndampes reaksjonsblandingen sterkt i vakuum og resten avdestilleres med abs. xylen. Etter tilsetning av vann innstilles alkalisk med 2 N vandig natriumhydroksydløsning og utrystes med eter. Eterfasen vaskes med vann og med vandig natriumkloridløsning, tørres over natriumsulfat og inndampes. Som rest erholdes 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -acetoksyetyl-1-piperazinyldibenz[*b,f*],4,7-oksazepin i form av en tyktflytende, gul olje.

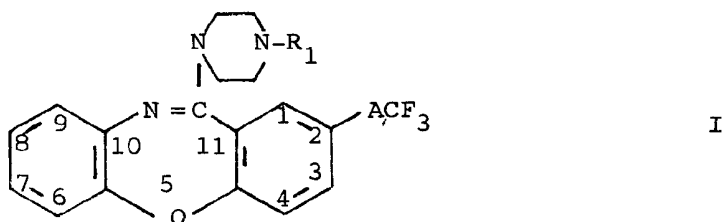
Smp. etter krystallisering 65-84°C.

Smp. av maleinatet 155-157°C.

130589

PATENTKRAV.

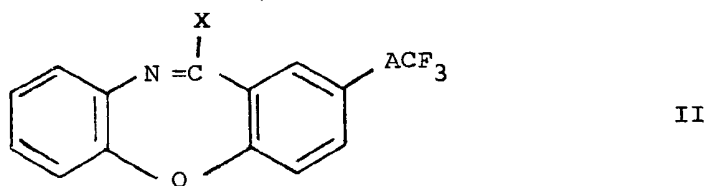
Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive piperazinyldibenz-oksazepin-derivater med formel I



hvor A står for svovel eller en sulfonylgruppe, R_1 betyr hydrogen, en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, en hydroksyalkylgruppe med 1-3 karbonatomer, som eventuelt kan være acetyllert, eller betyr en alkoksyalkylgruppe med i alt høyst 6 karbonatomer, samt syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at enten

a) forbindelser med formel I fremstilles ved at enten

1) forbindelser med formel II



hvor A har den ovennevnte betydning og X betyr en med hydrogen fra aminer avspaltbar rest, omsettes med forbindelser med formel III

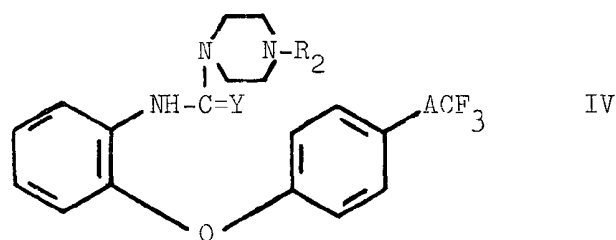


130589

30

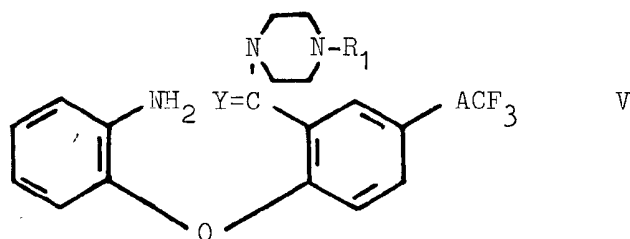
hvor R_1 har den ovennevnte betydning, eller

2) forbindelser med formel IV



hvor A har den ovennevnte betydning, Y står for oxygen eller svovel og R_2 står for hydrogen, en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, en hydroksyalkylgruppe med 1-3 karbonatomer, som eventuelt kan være acetyleret, en alkoxysygruppe med ialt høyst 6 karbonatomer, eller en avspaltbar beskyttelsesgruppe, underkastes en ringslutning og, i den utstrekning det erholdes forbindelser med formel I som på det tilsvarende sted ennå inneholder en beskyttelsesgruppe, avspaltes denne, eller

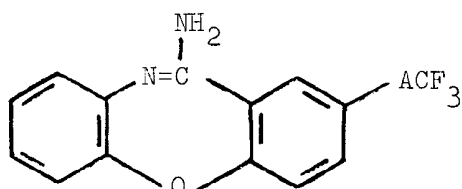
3) forbindelser med formel V



hvor A , R_1 og Y har den ovennevnte betydning, underkastes en ringslutning, eller

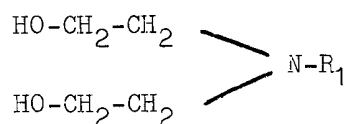
4) forbindelser med formel VI

130589



VI

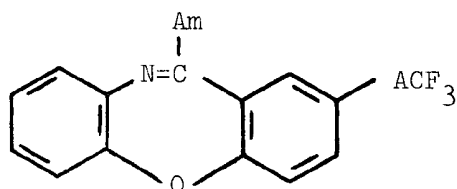
hvor A har den ovennevnte betydning, omsettes med reaksjonsdyktige estere av forbindelser med formel VII



VII

hvor R_1 har den ovennevnte betydning, eller

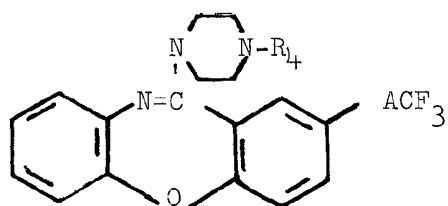
5) forbindelser med formel VIII



VIII

hvor A har den ovennevnte betydning og Am står for en aminogruppe, som eventuelt kan være substituert med en eller to lavere alkylgrupper, omsettes med forbindelser med formel III, eller

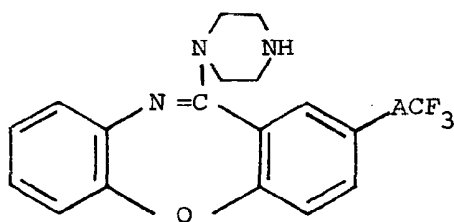
b) forbindelser med formel Ia



Ia

130589

hvor i A har den ovennevnte betydning og R_4 betyr en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, en hydroksyalkylgruppe med 1-3 karbonatomer eller en alkoksyalkylgruppe med i alt høyst 6 karbonatomer, fremstilles ved at forbindelser med formel Ib



Ib

hvor i A har den ovennevnte betydning, alkyleres, henhv. hydroksy-alkyleres eller alkoksyalkyleres,

idet erholdte forbindelser med formel I, hvor i R_1 står for en hydroksyalkylgruppe, eventuelt acetyleres,

og de således erholdte forbindelser med formel I overføres deretter eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av 2-trifluormetylsulfonyl-11-(4- β -hydroksyetyl-1-piperaziny)-dibenz/b,f/1,4/oksazepin, eller salter derav, karakterisert ved at det ved klorering av 2-trifluormetylsulfonyl-10,11-dihydro-11-okso-dibenz/b,f/1,4/oksazepin erholdte imidklorid omsettes med N-(β -hydroksyetyl)-piperazin, og den erholdte forbindelse overføres eventuelt på i og for seg kjent måte i sine salter.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av 2-trifluormetyl-sulfonyl-11-(4- β -hydroksyetyl-1-piperaziny)-dibenz/b,f/1,4/oksazepin, eller syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at 2-trifluormetylsulfonyl-11-(1-piperaziny)-dibenz/b,f/1,4/oksazepin omsettes med etylenoksyd, og den erholdte forbindelse overføres eventuelt på i og for seg kjent måte i sine syreaddisjonssalter.