

NORGE

Utlegningskrift nr. 118 220

Int. Cl. C 07 d 51/70

Kl. 12 p-6



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 161 436 Inngitt 26. I 1966

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 1. XII 1969

Prioritet begjært fra: 27. I-65 og 30. XI-65 Frankrike,
nr. 3483 og 40313.

RHONE-POULENC S. A , 22, Avenue Montaigne, Paris, Frankrike.

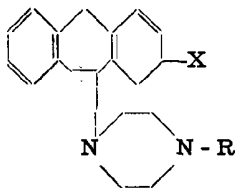
Oppfinner: Jean Clement Louis Fouche, 22, Avenue Montaigne, Paris, Frankrike.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor, Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive, dibenzo
(a,d)-cykloheptadienderivater.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av dibenzo(a,d)-cykloheptadienderivater.

Oppfinnelsen fremskaffer en fremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk aktive dibenzo(a,d)-cykloheptadienderivater med formelen:



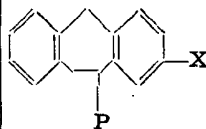
hvor R betegner hydrogen, alkyl med 1 til 5 karbonatomer, hydroksyalkyl med 1 til 5 karbonatomer, alkenyl med 2 til 5 karbonatomer, alkenyl med 2 til 5 karbonatomer, fenyalkyl med 7

til 11 karbonatomer, hvilke fenylderivater er usubstituert eller substituert i ett eller flere alkoksy med 1 til 5 karbonatomer; X betegner halogen, cyano, alkyl med 1 til 5 karbonatomer, alkoksy med 1 til 5 karbonatomer, alkyltio med 1 til 5 karbonatomer, alkansulfinyl med 1 til 5 karbonatomer eller alkansulfonyl med 1 til 5 karbonatomer og deres syreaddisjons-salter og kvaternære ammoniumderivater, og fremgangsmåten karakteriseres ved at en forbindelse med formelen

Q - R

II

omsettes med en forbindelse med formelen:

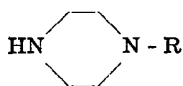


III

hvor R og X er som foran definert, P og Q betegner piperazino eller et reaksjonsdyktig esterresiduum, idet når P betegner piperazino, betegner Q et reaksjonsdyktig esterresiduum eller omvendt, eller når X er alkansulfinyl eller alkansulfonyl, oksyderes et dibenzo(a,d)-cykloheptadienderivat som tidligere definert, i hvilket X er alkyltio, eller, når det ønskede produkt er ett, i hvilket X er alkansulfonyl, alkansulfinyl, fulgt, hvis ønsket, av omdannelse av en slik oppnådd base i et surt addisjons-salt eller kvarternært ammoniumderivat av disse.

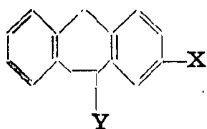
Særlig verdifulle forbindelser med formel I, er de, i hvilke X er klor, brom, metyl, metoksy, cyano, metyltio, metansulfinyl eller metansulfonyl, og R er hydrogen, metyl, etyl, allyl, 2-propynyl, 2-hydroksyetyl, benzyl eller 4-metoksybenzyl.

Ifølge et trekk ved oppfinnelsen fremstilles forbindelser med formel I ved å omsette et piperazin med formelen:



IV

hvor R er som foran definert, med en reaksjonsdyktig ester med formelen:



V

hvor X er som foran definert, og Y betegner et reaksjonsdyktig esterresiduum, slik som et halogenatom eller residuet av en sulfat eller sulfonatester (for eksempel et metansulfonyloksy eller p-toluen sulfonyloksyresiduum).

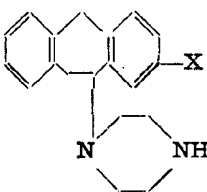
Det er fordelaktig å arbeide i et inert organisk oppløsningsmiddel, slik som et aromatisk hydrokarbon, fortrinnsvis ved kokepunktet for oppløsningsmidlet, og å anvende et overskudd av piperazinet med den generelle formel IV som basisk kondensasjonsmiddel.

Ifølge et ytterligere trekk ved oppfinnelsen, framstilles forbindelser med formelen I, hvor R hverken er hydrogen eller et eventuelt substituert fenylnradikal, ved å omsette en reaksjonsdyktig ester med formelen:

Y - R'

VI

hvor Y er som foran definert og R' er den samme som R, men er ikke hydrogen, med et 11-(1-piperazinyldibenzo-(a,d)cykloheptadien med formelen:

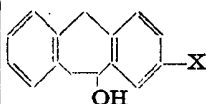


VII

hvor X er som foran definert.

Det er fordelaktig å arbeide i et inert organisk oppløsningsmiddel, slik som etanol, fortrinnsvis ved kokepunktet for oppløsningsmidlet, og å utføre reaksjonen i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel, som kan være et overskudd av forbindelsen med formelen V.

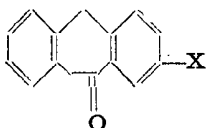
Forbindelsene med formelen V kan fremstilles fra de tilsvarende alkoholer med formelen:



VIII

hvor X er som foran definert under anvendelse av kjente metoder for å fremstille reaksjonsdyktige estere fra de tilsvarende alkoholer.

Alkoholene med formelen VIII kan fremstilles ved reduksjon av de tilsvarende ketoner med formelen:

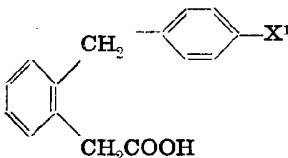


IX

hvor X er som definert foran. Denne reduksjon kan utføres etter kjente metoder for reduksjon av ketoner til alkoholer, mer spesielt ved katalytisk hydrering med et alkalimetallborhydrid.

Ketonene med formelen IX kan fremstilles som følger:

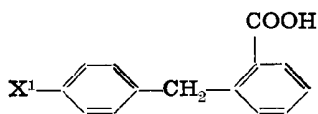
a) Hvor X betegner et halogenatom eller et alkyl, alkoksy, alkyltio eller trifluormetylradikal, ved cyclisering av forbindelser med formelen:



X

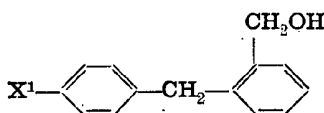
hvor X¹ betegner halogen, alkyl, alkoksy, alkyltio eller trifluormetyl. Denne syklisering utføres med fordel ved å oppvarme forbindelsene med formel X i nærvær av polyfosforsyre eller dens estere, fortrinnsvis til en temperatur på fra 60—180°C. Det er også mulig å omdanne forbindelser med formel X etter kjente metoder til de tilsvarende syreklorider, og derpå utføre cycliseringen av sist nevnte ved en Friedel-Crafts reaksjon, for eksempel ved anvendelse av aluminiumklorid i et oppløsningsmiddel, slik som karbondisulfid.

Syrene med formel X kan selv fremstilles ved forestring av en syre med formelen:



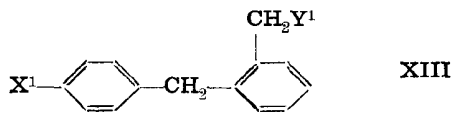
XI

med metanol, fulgt av reaksjon av en oppnådd ester for å gi derivatet med formelen:

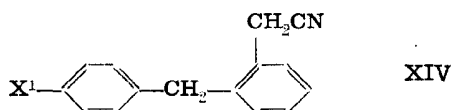


XII

som behandles med et halogeneringsmiddel for å gi forbindelsen med formelen:



hvor X¹ er som foran definert, og Y¹ betegner halogen, fortrinnsvis klor, og til slutt omsettes forbindelsen med formelen:



som hydrolyseres til syren med formelen X.

b) Hvor X er cyanoradikal fra det tilsvarende 2-halogen-11-okso-dibenzo(a,d)cycloheptadien under anvendelse av kjente metoder for å omdanne halogenforbindelser til cyanoforbindelser.

c) Hvor X er alkansulfonyl eller alkansulfonyl, ved oksydasjon av den tilsvarende forbindelse med formel IX, hvor X betegner alkyltio.

Ifølge ytterligere trekk ved oppfinnelsen, fremstilles forbindelsene med formel I, hvor X betegner alkansulfonyl eller alkansulfonyl ved å oksydere en forbindelse med formel I, hvor X betegner alkyltio, eller, i tilfelle av forbindelser med formel I, hvor X er alkansulfonyl, ved oksydasjon av en forbindelse med formel I, hvor X betegner alkansulfonyl. Disse oksydasjonsreaksjoner kan, for eksempel, utføres med hydrogenperoksyd i et eddiksyremedium.

Forbindelsene med formel I kan hvis ønsket renses ved fysikalske metoder (slik som destillasjon, krystallisasjon eller kromatografi) eller ved kjemiske metoder (slik som saltdannelse og krystallisasjon av disse salter, fulgt av spalting i et alkalisk medium). Ved disse behandlinger er naturen av anionet i saltet uten betydning, og den eneste betingelse er at saltet skal være vel definert og lett krystalliserbart.

De nye forbindelser kan omdannes til sure addisjonssalter og til kvatærnære ammoniumderivater.

De sure addisjonssalter kan oppnås ved reaksjon av basene med syrer i egnede oppløsningsmidler. Organiske oppløsningsmidler som kan anvendes, er for eksempel alkoholer, etere, ketoner eller klorete oppløsningsmidler. Saltet som dannes, felles ut, noen ganger etter konsentrering av oppløsningen, og fjernes ved filtrering eller dekantering. De kvatærnære ammoniumsalter kan oppnås ved å omsette basene med estere, eventuelt i et organisk oppløsningsmiddel, ved vanlig temperatur eller hurtigere med svak oppvarming.

De nye forbindelser, har både som baser og som deres sure addisjonssalter og kvatærnære ammoniumderivater, interessante farmakodynamiske egenskaper. De har særlig en markert effekt på sentralnervesystemet, og virker som neuroleptiske, sedative og antidepresserende midler. De viser også sterk antihistamin, aniserotin, analgesisk, spasmolytisk og antiemetisk aktivitet.

For terapeutisk formål, anvendes dibenzo(a,d)cycloheptadienderivater med formel I som sådan, eller som ønsket i form av ikke giftige syreaddisjonssalter, d.v.s. salter som inneholder anion, som er relativt harmløse for den animalske organisme i terapeutiske doser av saltene (slik som hydroklorider og andre hydrohalogenider, fosfater, nitrater, sulfater, acetater, propionater, suksinater, benzonater, fumarater, maleater, teofyllinacetater, salicylater, fenolfthalinater og metylen-bis-β-hydroksynaftoater), slik at de gunstige fysiologiske egenskaper, som er til stede i basene, ikke påvirkes av bi-effekter, som er tilskrevet anionene. De kan også anvendes, når hensiktsmessig, i form av ikke-giftige kvatærnære ammoniumsalter som oppnås ved reaksjon med organiske halogenider (f. eks. metyl, etyl, allyl, eller benzylklorid, bromid eller jodid) eller andre reaksjonsdyktige estere, f. eks. metyl- eller etylsulfonater, benzen-sulfonater eller toluen-p-sulfonater.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

En oppløsning av tionylklorid (14.7 cm³) i kloroform (100 cm³) tilsettes i løpet av 3 timer til en omrørt oppløsning holdt ved ca. 2°C, av 2-metoksy-11-hydrokso-dibenzo(a,d)cycloheptadien (16.4 g) i kloroform (130 cm³). Reaksjonsblandingen omrøres i ytterligere en time, mens temperaturen får stige til 20°C. Kloroformen drives deretter av ved 20 mm.Hg på vannbad, som holdes under 40°C. Residuet som oppnås tas opp i vannfri benzen (100 cm³), og fordampes igjen under 20 mm.Hg ved under 40°C.

2-metoksy-11-klor-dibenzo(a,d)cycloheptadien som oppnås på denne måte oppløses i benzen (200 cm³), og denne oppløsning helles gradvis i løpet av 20 minutter, inn i en omrørt blanding av 1-metylpiiperazin (27,3 g) i benzen (130 cm³) som oppvarmes under tilbakeløp. Blandingen oppvarmes til 15 timer. Den kjøles derpå, og vann (230 cm³) og dietyleter (230 cm³) tilsettes. Blandingen dekanteres, og det vandige lag vaskes med dietyleter (100 cm³). De forente eteriske oppløsninger vaskes med vann (400 cm³). Den eteriske oppløsning ekstraheres deretter med n-metansulfonsyre (200 cm³), dekanteres, og syrelaget vaskes med dietyleter (50 cm³). Den vandige oppløsning av metansulfonat gjøres alkalisk med kaustiksodaoppløsning (d = 1.33,50 cm³) og den frigjorte base ekstraheres med dietyleter (500 cm³). Den eteriske oppløsning som oppnås, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres, og fordampes ved 20 mm.Hg. 10.9 g av en gul harpiks oppnås. Denne harpiks oppløses i etanol (40 cm³), og 0.7 n-oppløsning av saltsyre i etanol (43.9 cm³) tilsettes. Hydrokloridet av basen utkrystalliseres, og får henstå over natten i et kjøleskap. Krystallene filtreres ut og 6.5 g produkt oppnås. Moderlutene konsentreres til 1/4-part av sitt volum ved 20 mm.Hg, og dietyleter (75 cm³) tilsettes. En annen utfelling av krystallene (3.3 g) på samme måte som den første oppnås. Disse to utfellinger forenes for å gi 9.8 g av monokloridet av 2-metoksy-11-

(4-metyl-1-piperazinyldibenzo(a,d)cykloheptadien, smeltepunkt 203—205°C.

2-metoksy-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien som anvendes som utgangsmateriale, fremstilles som følger. 2-(4-metoksyfenyl)-fenyldiksyre (smeltepunkt = 70°C, 154 g) tilsettes i løpet av 30 minutter til en omrørt blanding, oppvarmet til 80°C, til orto-fosforsyre ($d = 1.71$, 900 cm³) og fosforpentoksyd (1500 g). Reaksjonsblandingen holdes ved 80°C i ytterligere 90 minutter, og får så avkjøles. Den helles over en blanding av is (3 kg) og dietyleter (3 liter) under omrøring. Blandingen dekanteres og det vandige lag vaskes deretter med dietyleter (2 liter). Dieteroppløsningene forenes og vaskes med vann (1 liter) etterfulgt av 0.5 n-kaustiksodaoppløsning (600 cm³) og til slutt vann (1 liter). Den oppnådde oppløsning tørkes over vannfritt natriumsulfat i nærvær av avfarvende kull, og filtreres derpå og fordampes over 20 mm.Hg. 119.3 g av en rød olje oppnås, som destilleres. 87 g av et produkt som koker ved ca. 200°C/07 mm. Hg oppnås, som etter omkrystallisering fra etanol (170 cm³) gir etanol (170 cm³) gir 2-metoksy-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (80 g), smeltepunkt 82—84°C.

2-metoksy-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (21 g) oppløses i metanol (200 cm³) ved svak oppvarming til 50°C, og den oppnådde oppløsning hydreres under omrøring ved ca. 30—40°C ved atmosfærisk trykk i nærvær av Adams platina (1.75 g). Den teoretiske mengde hydrogen absorberes i 90 minutter. Blandingen filtreres og residuet vaskes med metanol, og de forente filtrater fordampes ved 20 mm.Hg. Harpiksen (20.6 g), som oppnås på denne måte, krystalliseres fra di-isopropyleter (100 cm³) i nærvær av avfarvende kull. 2-metoksy-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien (18.9 g), smeltepunkt 82°C oppnås på denne måte.

Eksempel 2

En oppløsning av tlonylklorid (13 cm³) i kloroform (80 cm³) helles i løpet av 30 minutter til en omrørt oppløsning, som holdes ved ca. 2°C av 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien (14.6 g) i kloroform (120 cm³). Temperaturen får stige til 18°C i løpet av 30 minutter, og blandingen fordampes derpå ved 7 mm.Hg på et vannbad ved 25°C. Residuet som oppnås, oppløses i vannfritt benzen (20 cm³). Denne oppløsning helles gradvis i løpet av 30 minutter inn i en omrørt blanding av 1-metyl-piperazin (24 g) i dimetylformamid (5 cm³) og benzen (30 cm³) oppvarmet under tilbaketilbake. Blandingen oppvarmes under tilbaketilbake i ytterligere 3 timer. Etter avkjøling tilsettes vann (150 cm³) og dietyleter (150 cm³). Blandingen røres om og dekanteres. Det vandige lag vaskes med dietyleter (100 cm³), og de forente eteriske oppløsninger vaskes med vann (200 cm³) inntil de er nøytrale. Den eteriske oppløsning ekstraheres derpå med n-metansulfonsyre (100 cm³). Denne blanding dekanteres, og den vandige oppløsning vaskes med dietyleter (100 cm³). Den sure oppløsning av metansulfonat gjøres alkalisk med kaustikoppløsning ($d = 1.33$, 15 cm³). Basen som frigjøres, ekstraheres med dietyleter (75 cm³), og ekstraktet

vaskes med vann (250 cm³) inntil det er nøytralt. Det tørkes derpå over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes ved 20 mm.Hg. 5.2 g av harpiksen oppnås og krystalliseres fra di-isopropyleter (20 cm³). 2-klor-11-(4-metyl-1-piperazinyldibenzo(a,d)cykloheptadien (5 g), smeltepunkt 115°C oppnås.

2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, som anvendes som utgangsmateriale, fremstilles som følger. 2-(4-klorbenzyl)-fenyldiksyre (smeltepunkt 140°C, 52 g) tilsettes i løpet av 30 minutter til en omrørt blanding av orto-fosforsyre ($d = 1.71$, 300 cm³), og fosforpentoksyd (500 g) oppvarmes til 100°C. Blandingen oppvarmes under omrøring i 4½ time, mens den indre temperatur økes til 135°C. Reaksjonsblandingen får avkjøle seg til ca. 80°C og helles derpå under omrøring over is (1 kg) og metylenklorid (0.8 liter). Denne blanding dekanteres, og det vandige lag vaskes deretter med vann (0.5 liter, etterfulgt av n-kaustiksodaoppløsning (50 cm³) og til slutt vann (200 cm³). Metylenkloridoppløsningen tørkes deretter over vannfritt natriumsulfat i nærvær av avfarvende kull, filtreres og fordampes ved 20 mm.Hg. 47.6 g av harpiksen oppnås, som krystalliseres fra cykloheksan (175 cm³). 30 g krystaller oppnås med ytterligere 8 g ved konsentrasjon av moderlutene, og gir et total på 38 g av 2-klor-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien, smeltepunkt 104°C.

2-klor-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (41.7 g) oppløses i metanol (1400 cm³) og oppløsningen avkjøles til 5°C og helles i løpet av 30 minutter inn i en oppløsning av kaliumboxhydrid (8.7 g) i vann (48 cm³) og 0.1 n-kaustiksodaoppløsning (8 dråper). Blandingen røres om i ytterligere en time og får henstå over natten. Vann (100 cm³) tilsettes progressivt i løpet av 10 minutter. En del av metanolen destillerer av ved 2 mm.Hg ved oppvarming på et vannbad ved 45°C, og dietyleter (300 cm³), kaustiksodaoppløsning ($d = 1.33$, 65 cm³) og vann (115 cm³) tilsettes derpå. Blandingen røres om og dekanteres derpå. Det vandige lag vaskes med dietyleter (100 cm³) inntil de er nøytrale. De tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes ved 20 mm.Hg. 38.5 g av harpiksen oppnås, som oppløses i kokende cykloheksan (120 cm³). Avfarvende kull tilsettes, og blandingen filtreres og settes i kjøleskapet. 28.7 g krystaller oppnås, med ytterligere 1.3 g ved konsentrasjon av moderlutene, som gir en total på 30 g av 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, smeltepunkt 80—84°C.

Eksempel 3

En oppløsning av 2,11-diklor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt som beskrevet i eksempel 2, men med utgang fra 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien (24.6) i benzen (110 cm³) helles gradvis (i løpet av 40 minutter) inn i en omrørt blanding av 1-benzylpiperazin (52.8 g) i benzen (160 cm³) oppvarmet under tilbaketilbake. Blandingen oppvarmes under tilbaketilbake i 15 timer. Etter avkjøling tilsettes vann (50 cm³), n-kaustiksodaoppløsning, (10 cm³) og dietyleter (50 cm³). Blandingen dekanteres, og

det vandige lag vaskes derpå med dietyleter (100 cm³). De eteriske lag forenes og vaskes med vann (3 liter) inntil de er nøytrale. Det eteriske lag ekstraheres derpå med n-metansulfonsyre (300 cm³). Den sure oppløsning av metansulfonat gjøres alkalisk med kaustiksodaoppløsning (d = 1.33, 40 cm³). Den frigjorte base ekstraheres med benzen (400 cm³). Benzenoppløsningen vaskes med vann (1 liter) inntil den er nøytral, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes under redusert trykk (20 mm.Hg). 9.4 g base oppnås, som krystalliseres fra di-isopropyleter (60 cm³). 2-klor-11-(4-benzyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (7.1 g), smeltepunkt 138°C oppnås.

Eksempel 4

Ved å gå frem som i eksempel 3, men ved å begynne med 172 g vannfritt piperazin og en benzenoppløsning av 2,11-diklor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 122.4 g), oppnås 2-klor-11-(1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (23 g), smeltepunkt 114°C etter omkrystallisering fra acetonitril.

Eksempel 5

En blanding av 2-klor-11-(1-piperazinyl)-dibenzo(a,d)cykloheptadien (6,25 g) i dimetylformamid (80 cm³), oppvarmes 4-metoksybenzylklorid (3.13 g) og natriumkarbonat (3.36 g) under tilbakeløp ved omrøring i 5 timer. Etter avkjøling tilsettes vann (800 cm³) og dietyleter (200 cm³). Blandingen dekanteres, og det vandige lag vaskes derpå med dietyleter (200 cm³). De eteriske lag forenes og vaskes med vann (300 cm³) inntil de er nøytrale. De ekstraheres derpå med n-vannfritt metansulfonsyreoppløsning (300 cm³), og gjøres derpå alkalisk med kaustiksodaoppløsning (d = 1.33, 35 cm³). Basen ekstraheres med dietyleter (300 cm³), og den eteriske oppløsning vaskes med vann inntil den er nøytral, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes. 2-klor-11-(4-(4-metoksybenzyl)-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (8.5 g) oppnås, hvis monohydroklorid, som er fremstilt i dietyleter, smelter ved 232°C.

Eksempel 6

Ved å gå frem som i eksempel 3, men ved å anvende en benzenoppløsning av 2,11-diklor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 24,6 g) og 1-etyl-piperazin (45.2 g), oppnås 2-klor-11-(4-etyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (7 g), som etter omkrystallisering fra acetonitril smelter ved 96°C.

Eksempel 7

Ved å gå frem som i eksempel 3, men anvende en benzenoppløsning av 2,11-diklor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 24,6 g) og 1-allyl-piperazin (37,8 g) oppnås 2-klor-11-

(4-allyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (13,2 g), hvis dihydroklorid, fremstilt i dietyleter, smelter ved 210—212°C.

Eksempel 8

Ved å arbeide som i eksempel 3, men bruke en benzen-oppløsning av 2,11-diklor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-klor-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 24,6 g) og 1-(2-propynyl)-piperazin (37,2 g), oppnås 2-klor-11-(4-(2-propynyl)-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (6 g), som etter omkrystallisering fra acetonitril, smelter ved 100°C.

Eksempel 9

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2,11-diklor-dibenzo(a,d)-cykloheptadien, 24,6 g) og 1-(2-hydroksyetyl)-piperazin (39 g), oppnås 2-klor-11-(4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazinyl)-dibenzo(a,d)cykloheptadien, (9,5 g), smeltepunkt 128°C etter omkrystallisering fra acetonitril.

Eksempel 10

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av 2-brom-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-brom-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 19,2 g) og 1-metyl-piperazin (20 g), oppnås 2-brom-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (8,5 g), som smelter ved 126°C.

Benzenoppløsningen av 2-brom-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien fremstilles som følger. 2-brom-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (smeltepunkt 106°C, 43,8 g) fremstilles ved cyclisering av 2-(4-brombenzyl)-fenyleddiksyre (smeltepunkt = 166°C, 68 g) i nærvær av ortofosforsyre (d = 1.71, 165 cm³) og fosforpentoksyd (280 g), som arbeider som angitt i eksempel 2 for 2-klor-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien.

2-brom-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (28,7 g) reduseres med kaliumhydrid (5,4 g) for å gi 2-brom-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien (28,5 g), smeltepunkt 106°C. Denne forbindelse (19,2 g) omsettes derpå med tionylklorid, som beskrevet for de tilsvarende reaksjoner i eksempel 2.

Eksempel 11

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2-cyano-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-cyano-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 3 g) og 1-metyl-piperazin (5,1 g), oppnås 2-cyano-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (1,8 g), som etter omkrystallisering fra etanol smelter ved 175°C.

2-cyano-11-hydroksy-dibenzo(a,d)cykloheptadien som anvendes som utgangsmateriale, fremstilles som følger. 2-brom-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (7 g) oppvarmes under tilbakeløp ved omrøring i 1 time med N-metylpyrrolidon (98 cm³) og koppercyanid (11 g). Re-

aksjonsblandingen avkjøles til 50°C, og helles derpå inn i en oppløsning av kaliumcyanid (32 g) i vann (1000 cm³). Blandingen ekstraheres med dietyleter (1400 cm³). Det eteriske lag vaskes med vann (200 cm³), n-hydrokloridsyre (400 cm³), og vann (1200 cm³), og tørkes derpå over vannfritt magnesiumsulfat, filtreres og fordampes ved 20 mm.Hg. Residuet omkrystalliseres fra acetonitril og 2-cyano-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (3,2 g), smeltepunkt 145°C, oppnås.

Ved å behandle 3,2 g av denne forbindelse med kaliumborhydrid og arbeide som beskrevet i eksemplene 1 og 2, oppnås 2-cyano-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien (3,2 g) som en olje. Den anvendes i den rå form uten forurensning.

Eksempel 12

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2-metyltio-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-metyltio-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 44,8 g) og 1-metyl-piperazin (80 g), oppnås 2-metyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (28,1 g), som etter omkrystallisering fra di-isopropyleter, smelter ved 95°C.

2-metyl-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien som anvendes som utgangsmateriale, fremstilles som følger. En blanding av polyfosforsyre (2790 g) med 2-(4-metylbenzyl)fenyleddiksyre (smeltepunkt = 124°C), (303 g) oppvarmes ved 100°C i 3 timer, og 2-metyl-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien, (207 g), smeltepunkt 65°C, oppnås.

Ved å behandle 2-metyl-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (55,5 g) med kallumborhydrid (27 g) og som beskrevet i eksempel 1 og 2, oppnås 2-metyl-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien (55,3 g). Det smelter ved 85°C etter omkrystallisering fra di-isopropyleter.

Eksempel 13

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2-metyltio-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-metyltio-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 7,7 g) og 1-(4-metoksybenzyl)-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien, (2,4 g), hvis monohydroklorid, som er fremstilt i dietyl-eter-etanolmedium, smelter ved 203—205°C.

2-metyltio-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien som anvendes som utgangsmateriale, fremstilles som følger. En blanding av polyfosforsyre (1280 g) og 2-(4-metyltiobenzyl)fenyleddiksyre (smeltepunkt = 138°C, 136 g) oppvarmes ved 91—92°C i 6 timer, og 2-metyltio-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (97,5 g) oppnås, smeltepunkt 104°C etter omkrystallisering fra etanol. Ved å behandle 2-metyltio-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (39,8 g) med kaliumhydrid (8,4 g), oppnås 2-metyltio-11-hydr-

oksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien (40 g), som smelter ved 95°C etter omkrystallisering fra di-isopropyleter.

Eksempel 14

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2-metyltio-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien, (fremstilt fra 2-metyltio-11-hydrokseydibenzo(a,d)cykloheptadien, 14,3 g) og vannfritt piperazin (19,3 g), oppnås 3,7 g av en base, som i tillegg til etanol mettet med hydrogenkloridgass, gir 2-metyltio-11-(piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadienhydroklorid (4,3 g), smeltepunkt ca. 198—200°C.

Eksempel 15

En blanding av 2-metyltio-11-(1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadienhydroklorid (4,7 g) i dimetylformamid (50 cm³), 4-metoksybenzylklorid (1,9 g), og natriumbikarbonat (6 g) oppvarmes under tilbakesløp ved omrøring i 5 timer. Størstedelen av dimetylformamid fjernes ved destillering under redusert trykk (10 mm. Hg). Residuet tas opp i vann (100 cm³) og dietyleter (100 cm³). Det vandige lag vaskes med dietyleter (100 cm³), og de eteriske oppløsninger forenes og vaskes med vann (100 cm³). De ekstraheres derpå, først med n-metansulfonsyre (55 cm³), og derpå med vann (60 cm³), og ekstraktene forenes. Etter vasking med dietyleter (50 cm³) gjøres de forente ekstrakter alkaliske med kaustiksodaoppløsning (d = 1,33, 20 cm³). Den frigjorte base ekstraheres med dietyleter (350 cm³). Det eteriske ekstrakt vaskes med vann inntil det er nøytralt, tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes. 2-metyltio-11-(4-(4-metoksybenzyl)-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (5 g) oppnås, hvis monohydroklorid fremstilles i et dietyleter-etanolmedium, smelter ved 203—205°C, og er identisk med produktet i eksempel 13.

Eksempel 16

Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2-metyltio-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-metyltio-11-hydroksey-dibenzo(a,d)cykloheptadien, 24,8 g) og 1-metyl-piperazin (38,8 g), oppnås 2-metyltio-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (14,8 g), som etter omkrystallisering fra acetonitril, smelter ved 102°C.

Eksempel 17

En oppløsning av vandig hydrogenperoksyd (130 volum, 4 cm³) i eddiksyre (20 cm³), tilsettes dråpevis under omrøring i løpet av 10 minutter til en oppløsning av 2-metyltio-11-(4-metylpiperazinyl)-dibenzo(a,d)cykloheptadien (14,5

g) i eddiksyre (75 cm³) og svovelsyre (d = 1.83, 2.4 cm³) avkjøles til 10°C. Denne blanding får henstå over natten, og derpå tilsettes vann (100 cm³). Denne blanding avkjøles derpå i isbad og gjøres alkalisk ved tilsetning av kaustiksodaoppløsning (d = 1.33, 175 cm³) i løpet av 1 time. Produktet røres om med etylacetat (150 cm³) og dekanteres, og det vandige lag vaskes med etylacetat (300 cm³). Etylacetatekstraktene forenes, vaskes med vann (200 cm³), og tørkes derpå over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og fordampning under redusert trykk, oppnås 16.6 g av et produkt, som omkrystalliseres fra di-isopropyleter (150 cm³). 2-metansulfinyl-11-(4-metyl-1-piperazinyl)dibenzo(a,d)cykloheptadien (14.1 g), smeltepunkt 136°C, oppnås.

Eksempel 18

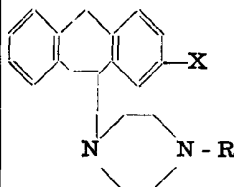
Ved å arbeide som i eksempel 3, men under anvendelse av en benzenoppløsning av 2-metansulfonyl-11-klor-dibenzo(a,d)cykloheptadien (fremstilt fra 2-metansulfonyl-11-hydroksydibenzo(a,d)cykloheptadien, 8.6 g) og 1-metyl-piperazin (12 g), oppnås 2-metansulfonyl-n-(4-metyl-1-piperazinyl)(a,d)cykloheptadien (5.6 g), hvis syredimaleat, fremstilt i etanol, smelter ved ca. 100°C.

2-metansulfonyl-11-hydroksydibenzo(a,d)cykloheptadien som anvendes som utgangsmateriale fremstilles som følger. En oppløsning av 2-metyltio-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (25.4 g) i kloroform (250 cm³) tilsettes i løpet av 20 minutter til en omrørt suspensjon av p-nitroperbenzosyre (44 g) i kloroform (1000 cm³) og kjøles til 20°C. Omrøringen fortsettes ved omgivelsestemperatur i 14 timer, og p-nitrobenzosyren som fremstilles, filtreres fra og vaskes med kloroform (300 cm³). De forente kloroformoppløsninger vaskes med en 5 pst.s vandig oppløsning av natriumbikarbonat (750 cm³), fulgt av vann (500 cm³). De tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes under redusert trykk. Residuet krystalliseres fra acetonitril (100 cm³). 2-metan-sulfonyl-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien, (22.7 g), smeltepunkt 175°C, oppnås på denne måte.

Ved å behandle 2-metansulfonyl-11-okso-dibenzo(a,d)cykloheptadien (18.6 g) med kaliumhydrid (3.5 g) på samme måte som angitt i eksemplene 1 og 2, oppnås 2-metansulfonyl-11-hydroksydibenzo(a,d)cykloheptadien (18 g), som etter omkrystallisering fra etanol (90 cm³), smelter ved 134—135°C.

Patentkrav:

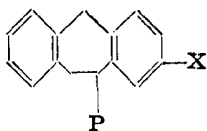
Fremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk aktive dibenzo(a,d)-cykloheptadienderivater med formelen:



hvor R betegner hydrogen, alkyl med 1 til 5 karbonatomer, hydroksyalkyl med 1 til 5 karbonatomer, alkenyl med 2 til 5 karbonatomer, alkynyl med 2 til 5 karbonatomer, fenyalkyl med 7 til 11 karbonatomer, idet nevnte fenylradikaler er usubstituert eller substituert med en eller flere alkosyradikaler med 1 til 5 karbonatomer, X betegner halogen, cyano, alkyl med 1 til 5 karbonatomer, alkosy med 1 til 5 karbonatomer, alkyltio med 1 til 5 karbonatomer, alkansulfinyl med 1 til 5 karbonatomer eller alkansulfonyl med 1 til 5 karbonatomer, og deres sure addisjons-salter og kvaternære ammoniumderivater, karakterisert ved at en forbindelse med formelen:

Q - R

omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R og X er som foran definert, P og Q betegner piperazino eller et reaksjonsdyktig esterresiduum, idet når P betegner piperazino, betegner Q et reaksjonsdyktig esterresiduum eller omvendt, eller når X er alkansulfinyl eller alkansulfonyl oksyderes et dibenzo(a,d)-cykloheptadienderivat som tidligere definert i hvilket X betegner alkyltio, eller når det ønskede produkt er ett, i hvilket X er alkansulfonyl, alkansulfinyl, fulgt, hvis ønsket, av omdannelse av en slik oppnådd base i et surt addisjonssalt eller kvaternært ammoniumderivat av disse.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 105 111, fransk patent nr. 2111 M, Monatshefte für Chemie. Wien 1965. Nr. 1 p. 182—207.