

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120680

Int. Cl. C 07 c 69/74 Kl. 12 o-25

Patentsøknad nr. 155.795 Inngitt 28.XI 1964

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 23.XI 1970

Prioritet begjært fra: 3.XII-63, 27.VII-64
Storbritannia, nr. 47786/63,
USA nr. 385455.

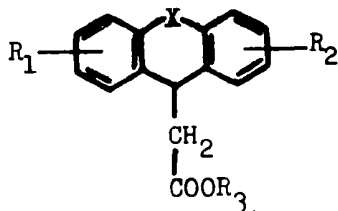
N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken,
v/h Brocades-Stheeman & Pharmacia,
Looiersgracht 27-39, Amsterdam, Nederland.

Oppfinner: Cornelis van der Stelt, Laurens Reaellaan 24^{III}
Haarlem, Nederland.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Fremgangsmåte til fremstilling av dibenzocyklo-
hepten-5-yl-eddiksyreestere som er virksomme mot
hjertearytmi.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til fremstilling
av nye dibenzocyklohepten-5-yl-eddiksyreestere som er virksomme mot
hjertearytmi og som har den generelle formel:



og ikke-giftige syreaddisjonssalter derav, hvor X er en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller
en $-\text{CH}=\text{CH}-$ gruppe, R_1 og R_2 er hver et hydrogen- eller halogenatom eller

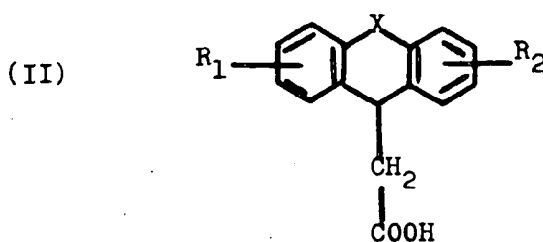
en lavere alkylgruppe, og R_3 er en di (lavere alkyl)-aminoalkyl- (hvor den lavere alkyl-delen inneholder høyst 4 karbonatomer), tropinyl- eller quinuklidinyl-gruppe.

Den her benyttede betegnelse "lavere alkyl" omfatter både uforgrenede og forgrenede kjederadikaler med høyst 4 karbonatomer. Alle fire halogener omfattes av formelen for produktene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, men klor og brom foretrekkes. De særlig foretrukne forbindelser er slike hvori X er en $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -gruppe, R_1 og R_2 hver betyr hydrogen, og R_3 er en di-(lavere alkyl)-aminolavere alkyl, eller tropan-3-yl gruppe.

Syrer som er nyttige for fremstilling av syreaddisjonssaltene omfatter bl. a. uorganiske syrer slik som hydrohalogensyre (f. eks. saltsyre og hydrobromsyre) svovelsyre, salpetersyre, borsyre og fosforsyre og organiske syrer slik som oksalsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, eddiksyre, ravsyre, pamoinsyre og maleinsyre.

Estrene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, samt syreaddisjonssaltene og disse er terapeutisk aktive forbindelser som har hjerte-regulerende egenskaper og er særlig nyttige ved behandling av hjertearytmi. Forbindelsene kan administreres oralt i doseringsform slik som beskrevet senere, idet dosen for en slik behandling reguleres for aktiviteten for den spesielle forbindelse som anvendes.

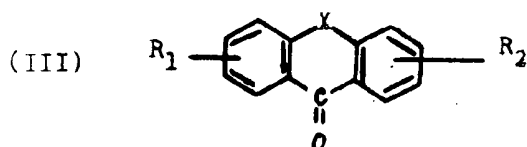
Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved å omsette en dibenzocyklohepten-5-yl-eddiksyre med formelen



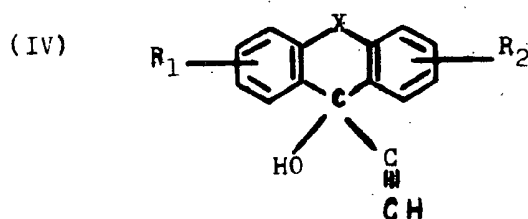
hvori R_1 , R_2 og X har de samme betydninger som ovenfor, eller et reaktivt, funksjonelt derivat av denne slik som et halogenid eller et anhydrid, under forestringsbetingelser med en alkohol med formelen $R_3\text{OH}$, hvor R_3 har den foran angitte betydning, eller som et alternativ ved å omsette et salt, fortrinnsvis et alkalimetallsalt slik som natriumsaltet, av den ovennevnte syre med et reaktivt funksjonelt derivat av alkoholen $R_3\text{OH}$, hvor R_3 har den angitte betydning, fortrinnsvis hydrohalogensyreesteren slik som

kloridet, i et organisk oppløsningsmiddel slik som benzen, og den således oppnådde forbindelse blir eventuelt omdannet til et ikke-giftig syreaddisjons-salt.

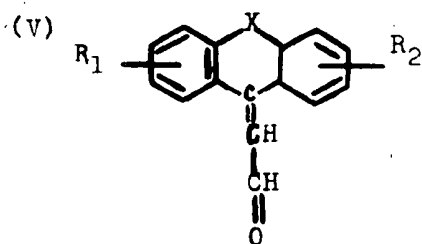
Utgangsmaterialene for fremstilling av forbindelsen med formel I kan fremstilles på mange måter. Ifølge en fremgangsmåte omsettes et keton med formelen



(X, R_1 og R_2 i formel III og følgende formler har den foran angitte betydning) med acetylen i et medium av flytende ammoniak og i nærvær av et kondenseringsmiddel slik som natriumamid for å gi en etylenisk forbindelse med formelen



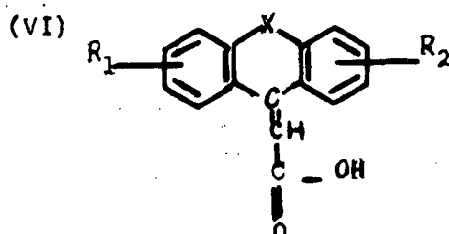
som bringes til å isomerisere ved behandling med en syre under Meyer-Schuster-reaksjonsbetingelser slik at det gir et aldehyd med formelen



som deretter oksyderes for å gi den tilsvarende umettede syre med formelen

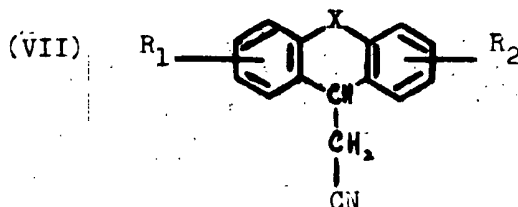
120680

4



Et egnet middel for utførelse av oksydasjonen er sølvoksyd. Oksydasjonen utføres fortrinnsvis i alkoholisk oppløsning av et alkalimetallhydroksyd. Den umettede syre med formel VI blir deretter redusert for å gi en syre med den generelle formel II ved reaksjon med hydrogen i nærvær av en Raney-nikkelkatalysator.

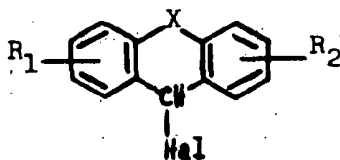
Ved en annen fremgangsmåte til fremstilling av utgangsmaterialene med formel II reduseres ketonet med formel III først på vanlig måte for å gi den tilsvarende alkohol som deretter omsettes med cyaneddiksyre, idet det anvendes den fremgangsmåte som er beskrevet av Goldberg og Wragg (J. Chem. Soc. 1957, 4823), for å gi en forbindelse med formel



Nitrilet blir deretter underkastet forsåpning i alkalisk medium.

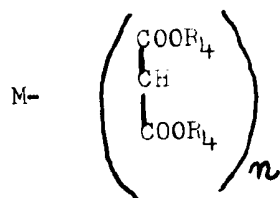
Ved en videre fremgangsmåte reduseres først ketonet med formel III for å danne den tilsvarende alkohol som deretter omdannes til en halogen substituert forbindelse med formel

(VIII)



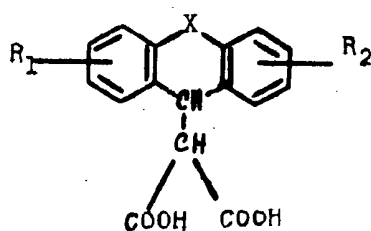
Hal betyr et halogen-(fortrinnsvis klor)-atom. Forbindelsen med formel VIII blir deretter omsatt med en forbindelse med formelen

(IX)



[hvor n betyr 1 eller 2, R_4 betyr en lavere alkyl (fortrinnsvis etyl) gruppe og M er et alkalimetall-atom hvis $n=1$, eller et jordalkalimetall-atom, fortrinnsvis et magnesiumatom hvis $n=2$]. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran. Etter hydrolyse av metallkomplekset og forsåpning av den dannede ester fåes en malonsyre med formel

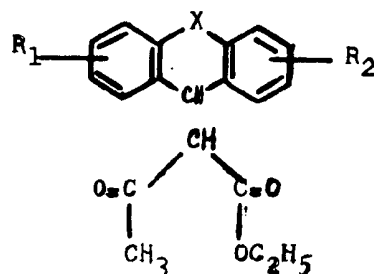
(X)



som dekarboksyleres og gir en dibenzocycloheptenyl-eddiksyre med formel II.

Ifølge en videre fremgangsmåte for fremstilling av utgangsforbindelsene omsettes en forbindelse med formel VIII med et metallderivat av etyl-acetoacetat som gir en forbindelse med formelen

(XI)



Som metallderivat av etyl-acetoacetat anvendes fortrinnsvis kobberderivatet. Reaksjonen utføres i et inert organisk oppløsningsmiddel slik som benzen. Forbindelsene med formel XI omdannes til syrer med formel II ved be-

handling med en oppløsning av et alkalimetallhydroksyd i en alkohol slik som etanol.

Ifølge en videre fremgangsmåte reduseres først et keton med formel III til den tilsvarende alkohol som deretter omsettes med malonsyre, fortrinnsvis i et medium av eddiksyre. Dibenzocyklohepten-5-yl-malonsyre som dannes, omdannes til den tilsvarende dibenzocyklohepten-5-yl-eddiksyre enten ved oppvarmning som sådan eller i pyridinoppløsning. Følgende fremgangsmåter, hvori prosentutbyttet er i forhold til det teoretiske utbytte, illustrerer fremstillingen av utgangsmaterialer som svarer til formel II.

Fremgangsmåte I

En en-liters kolbe forsynt med dryppetrakt, et gassrør fylt med fast kaliumhydroksyd, en kjøler hvis øvre ende er forsynt med et rør fylt med fast kaliumhydroksyd. Kolbe og kjøler avkjøles med fast karbondioksyd i aceton. Fra en gassylinder kondenseres en mengde på ca. 200-250 ml ammoniakk i kolben gjennom røret fylt med kaliumhydroksyd. En annen kolbe forsynt med et inntaksrør som når nesten til bunnen, et utløpsrør og et oppstigende rør fylt med vann. Inntaksrøret er forbundet med 2 vaskeflasker anbrakt i serie og fylt med konsentrert svovelsyre og et tårn fylt med glassull. Det siste system er forbundet med tilførsel for nitrogengass. Luften erstattes fullstendig med nitrogen ved bobling av dette gjennom systemet. Nitrogentilførselen avbrytes, og det sendes en strøm av acetylgass gjennom kolben inneholdende vann (for å fjerne acetondamp som stammer fra acetonfylt diatoméjord hvori acetylen er oppløst i sylindere). Utløpet fra tårnet forbindes deretter med inntaksrøret for kolben inneholdende flytende ammoniakk. Ammoniakken tilsettes 0,2 gram-atom natrium i form av små stykker mens acetylen sendes gjennom. Hvis natriumet tilsettes for hurtig, blir oppløsningen blå. Når den totale mengde natrium er tilsatt (nødvendig tid ca. 30 min.), reduseres strømmen av acetylen og deretter tilsettes 0,2 mol 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-on oppløst i ca. 350 ml eter i løpet av ca. 45 min. Deretter stoppes acetylentilførselen og reaksjonsblandingen står for å reagere ved en temperatur på ca. -60 til -50°C . Kolben holdes natten over uten omrøring eller avkjøling således at ammoniakken fordampes. Reaksjonsblandingen blir deretter fortynnet med vann, eterlaget skilles fra, ekstraheres med vann og tørkes med vannfri natriumsulfat. Den eteriske oppløsning konsentreres etter filtrering, og resten tilsettes petroleter (kokeområde 28 til 40°C). Det utfelte faste stoff oppsamles og krystalliseres fra petroleter (kokeområde 40 - 60°C). Det fåes 5-Etynyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ol med smeltepunkt $72,5$ - 73°C i 82% utbytte.

Til en blanding av 50 ml etanol (96%), 15 ml vann og 5 gram konsentrert svovelsyre som koker med tilbakeløpskjøling, settes over et tidsrom av 30 minutter 10 gram 5-etynyl-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohepten-5-ol oppløst i 25 ml etanol (96%). Ved slutten av tilsetningen kokes reaksjonsblandingen under tilbakeløpskjøling i ca. 15 minutter og helles deretter på is etter avkjøling. Det dannede faste stoff filtreres fra og krystalliseres fra petroleter (kokeområde 40-60°C). Det fåes 10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohept-5-yliden-acetaldehyd, smeltepunkt 70,5-72°C, i 90% utbytte.

En blanding av 88 g 10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohept-5-yliden-acetaldehyd i 900 ml etanol og 110,5 g sølvnitrat i 110 ml destillert vann tilsettes dråpevis under omrøring ved en temperatur under 30°C. En oppløsning av 90 g kaliumhydroksyd i 220 ml vann og 870 ml etanol. Omrøringen fortsettes inntil temperaturen begynner å falle. Det utfelte stoff filtreres fra og vaskes med etanol og med kokende vann. Filtratet fortynnes med vann og gjøres surt med salpetersyre. Det oppsamles et bunnfall som består av rå 10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohept-5-yliden-eddiksyre. Forbindelsen renses ved krystallisasjon fra etanol. Smeltepunkt 168-170°C. Utbytte 60%.

50 g 10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohept-5-yliden-eddiksyre oppløses i etanol. 8 g natriumhydroksyd i etanol tilsettes. Reduksjonen utføres ved et hydrogentrykk på 3 atmosfærer, idet det anvendes Raney-nikkel som katalysator. Etter at den teoretiske mengde hydrogen er tatt opp, filtreres katalysatoren fra og etanolen fjernes ved destillasjon. Residuet oppløses i vann, og oppløsningen gjøres sur med saltsyre. 10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre frafiltreres og renses ved krystallisasjon fra etylacetat. Smeltepunkt 159-161°C. Utbytte 80%.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{16}O_2$ C: 80,92% H: 6,39%

Funnet: C: 80,2% H: 6,2%

Fremgangsmåte II

En blanding av 73,5 g 10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyklohepten-5-ol, 42,5 g cyaneddiksyre og 17 g vannfri sinkklorid i 90 ml iseddik kokes under tilbakeløpskjøling i 8 timer under omrøring. Etter avkjøling helles blandingen i vann og ekstraheres med dietyleter. Den eteriske oppløsning vaskes hurtig med en fortynnet natriumhydroksyduppløsning og tørkes med natriumsulfat. Etter filtrering fordampes oppløsningsmidlet. Residuet kokes under tilbakeløpskjøling med en blanding av 35 g kaliumhydroksyd, 17 ml vann og 70 ml etanol i et tidsrom av 18 timer. Etanolen avdestilleres.

Etter avkjøling settes vann og dietyleter til resten. Lagene skilles fra, det vandige lag gjøres surt og ekstraheres med dietyleter. En eterisk oppløsning tørkes med natriumsulfat, filtreres og konsentreres. 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-eddiksyre krystalliseres fra etylacetat. Utbytte 40%. Smeltepunkt 154-157°C.

Fremgangsmåte III

52,25 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-ol oppløses i 150 ml vannfri xylen og 24 g tionylklorid tilsettes dråpevis over et tidsrom av ca. 20 min., idet oppløsningen omrøres og avkjøles slik at det holdes en temperatur på ca. 20°C. Etter tilsetning av tionylklorid fortsettes omrøring i 1 1/2 time ved romtemperatur. Vannfri kalsiumklorid tilsettes for å binde det dannede vann, og oppløsningen filtreres. Etter fjerning av oppløsningsmiddel ved destillasjon fåes en rest som består av krystallinsk 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-klorid. Produktet krystalliseres fra petroleter (kokeområde 80-100°C), mens det tilsettes avfarvende trekull. Kloridet med et smeltepunkt på 101-103°C fåes i et utbytte på 92%.

En blanding av 6 g magnesium, 40 g friskt destillert dietylmalonat og 50 ml vannfri etanol kokes under tilbakeskjøling. Det tilsettes noen få dråper karbontetraklorid, og blandingen holdes ved tilbakeskjøling inntil reaksjonen begynner. Det anvendes ingen videre oppvarming, og blandingen omrøres inntil det ikke er noe magnesium igjen. Etanol avdestilleres under forminsket trykk, 25 ml dioksan tilsettes og avdestilleres igjen. Denne fremgangsmåte gjentaes slik at det sikres at etanolet fjernes så fullstendig som mulig. Residuet tilsettes 100 ml vannfri tetrahydrofuran etterfulgt av 57,1 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-klorid i 200 ml tetrahydrofuran. Blandingens kokes under tilbakeskjøling i 4 timer og tetrahydrofuranet fjernes ved destillasjon. Residuet spaltes med vann og fortennet saltsyre og ekstraheres med dietyleter. De eteriske oppløsninger tørkes med natriumsulfat. Etter filtrering avdestilleres dietyleter og resten, uren dietyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-malonat kokes med tilbakeskjøling med en oppløsning av 50 g kaliumhydroksyd i 25 ml vann og 100 ml etanol i 10 timer. Etanolen avdestilleres, og resten oppløses i vann og dietyleter. Eterlaget skilles fra, tørkes med natriumsulfat, filtreres og konsentreres ved fjernelse av oppløsningsmidlet. Resten (11 g) viste seg å være 10,11-dihydro-5-etoksy-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten. Det alkaliske vannlag gjøres surt og ekstraheres med dietyleter. Den eteriske oppløsning tørkes og filtreres. Dietyleter avdestilleres og det fåes 59 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-malonsyre. Utbytte 79%.

Smeltepunkt 186°C (spaltning) etter krystallisasjon fra etylacetat.

55 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-malonsyre oppvarmes til en temperatur på 170°C inntil det ikke lenger utvikles noe karbondioksyd. Residuet krystalliseres fra etylacetat. 35 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-eddiksyre oppnås. Utbytte 75%. Smeltepunkt $157-161^{\circ}\text{C}$.

Fremgangsmåte IV

22,9 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-klorid og 16,1 g kobberderivat av etylacetoacetat oppvarmes under tilbakeløpskjøling i benzen i 6 timer under omrøring. Etter avkjøling tilsettes dietyleter. Bunnfallet frafiltreres. Filtratet vaskes med vann med en fortynnet oppløsning av natriumhydroksyd og igjen med vann. Det blir deretter tørket med natriumsulfat. Etter filtrering avdestilleres oppløsningsmidlene og resten krystalliseres fra petroleter (kokeområde $40-60^{\circ}\text{C}$). Etyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-acetoacetat som smelter ved $79-80^{\circ}\text{C}$ oppnås i et utbytte på 93%.

En blanding av 9,7 g etyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-acetoacetat i 150 ml etanol og 150 g 50% i natriumhydroksyd oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Etanol avdestilleres og etter avkjøling tilsettes dietyleter og vann. Etter fraskilling gjøres det vandige lag surt og ekstraheres med dietyleter. Den eteriske oppløsning tørkes med natriumsulfat, og det fåes 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-eddiksyre. Etter filtrering og fordampning av dietyleteropløsningsmidlet. Utbytte 54%.

Fremgangsmåte V

40 g 5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-ol dispergeres i 150 ml iseddik. Det tilsettes en oppløsning av 22 g malonsyre i 150 ml iseddik. Blandingen oppvarmes til en temperatur på 70°C i 2 timer og står natten over ved romtemperatur. Krystallinsk stoff frafiltreres og oppløses i dietyleter. Filtratet tilsettes vann. Det frafiltreres et bunnfall, og dette oppløses i natriumhydroksyduppløsning. Det frafiltreres en liten mengde uoppløst stoff, filtratet gjøres surt, bunnfallet filtreres fra og oppløses i dietyleter. De eteriske oppløsninger slås sammen og vaskes med vann og tørkes med natriumsulfat. Etter filtrering avdestilleres oppløsningsmidlet. Resten, rå 5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-malonsyre krystalliseres fra en blanding av dietyleter og petroleter (kokeområde $40-60^{\circ}\text{C}$). Utbytte 74%. Smeltepunkt 187°C (dekomp.)

En blanding av 40 g 5H-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yl-malonsyre og 110 ml pyridin oppvarmes på vannbad i 2 timer. Den varme blanding helles

i en 15% (vekt) hydrogenkloridoppløsning i vann. Den dannede 5H-dibenzo- $\sqrt{a, d}$ -cyklohepten-5-yl-eddiksyre frafiltreres og oppløses i en blanding av dietyleter og benzen. Det vandige lag ekstraheres tre ganger med dietyleter, og de eteriske oppløsninger vaskes med vann og tørkes med natriumsulfat. Etter filtrering fjernes eter ved fordampning. Utbytte 96% av syren etter krystallisasjon fra en blanding av dietyleter og petroleter (kokeområde 40-60°C). Syrens smeltepunkt er 160-162°C.

Følgende eksempler hvor prosentutbyttet er i forhold til det teoretiske utbytte, illustrerer fremstilling av de nye forbindelser.

Eksempel 1

En blanding av 15,24 g 10,11-dihydro-5H-dibenzo- $\sqrt{a, d}$ -cyklohepten-5-yl-eddiksyre, 20 ml tionylklorid og 75 ml vannfri benzen kokes under tilbakeføpskjøling i en time. Benzen og overskudd av tionylklorid avdestilleres. Resten oppløses i 50 ml vannfri benzen og oppløsningen settes dråpevis til en oppløsning av 16,9 g tropin i 75 ml vannfri benzen, hvilken koker under tilbakeføpskjøling. Blandingen holdes kokende med tilbakeføpskjøler i to timer. Den blir deretter avkjølt, og utfelt tropinhydroklorid frafiltreres. Filtratet ekstraheres tre ganger med vann og gjøres surt med en 2N salt-syreoppløsning. Den vandige oppløsning tilsettes et overskudd av en 2N natriumhydroksydoopløsning. Den basiske ester tas opp med dietyleter. Den eteriske oppløsning vaskes med vann og tørkes med natriumsulfat. Etter filtrering tilsettes en oppløsning av hydrogenklorid i eter inntil det ikke lenger forekommer noen utfelling. Det fåes 14,3 g av hydrokloridet av tropin-esteren av 10,11-dihydro-5H-dibenzo- $\sqrt{a, d}$ -cyklohepten-5-yl-eddiksyre, som smelter ved 221-222°C etter krystallisasjon fra en blanding av etanol og dietyleter. Hydrokloridet og også maleatet er hygroskopiske salter. Oksalatet smelter ved 220-221°C.

Analyse: Beregnet for $C_{27}H_{31}NO_6$: C: 69,66%; H: 6,71%; N: 3,01%.

Funnet: C: 70,0%; H: 6,6%; N: 3,2%.

Eksempel 2

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men erstatter tropinet med en ekvivalent mengde 2-dimetylaminoetanol og 10,11-dihydro-5H-dibenzo- $\sqrt{a, d}$ -cyklohepten-5-yl-eddiksyre med en ekvivalent mengde 5H-dibenzo- $\sqrt{a, d}$ -cyklohepten-5-yl-eddiksyre, fremstilles 2-dimetylaminoetyleren av 5H-dibenzo- $\sqrt{a, d}$ -cyklohepten-5-yl-eddiksyre. Esterens hydroklorid smelter ved 170-172°C. Utbytte 88%.

Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{24}ClNO_2$: C: 70,47%; H: 6,76%; N: 3,91%.

Funnet: C: 70,2%; H: 6,5%; N: 4,0%.

Eksempel 3

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men erstatter tropinet med en ekvivalent mengde quinuklidin-3-ol, fremstilles quinuklidin-3-yl esteren av 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre. Hydrokloridet av esteren smelter ved 222-225°C. Utbytte 65%.

Analyse: Beregnet for $C_{24}H_{28}ClNO_2$: C: 72,44%; H: 7,09%; N: 3,52%.

Funnet: C: 72,6%; H: 7,1%; N: 3,6%.

Eksempel 4

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men erstatter 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre med en ekvivalent mengde 5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre, fremstilles tropinesteren av 5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre. Esterens hydroklorid smelter ved 237-239°C.

Analyse: Beregnet for $C_{25}H_{28}O_2NCl$: C: 73,25 H: 6,88 N: 3,42

Funnet: C: 72,83 H: 6,83 N: 3,52

Eksempel 5

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men erstatter tropinet med en ekvivalent mengde 3-dietylaminopropan-1-ol og 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre med en ekvivalent mengde 5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre, fremstilles 3-dietylaminopropylesteren av 5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl-eddiksyre.

Oksalatsaltet smelter ved 147-148°C.

Analyse: Beregnet for $C_{26}H_{31}O_6N$: C: 68,85 H: 6,89 N: 3,09

Funnet: C: 69,28 H: 6,97 N: 3,20

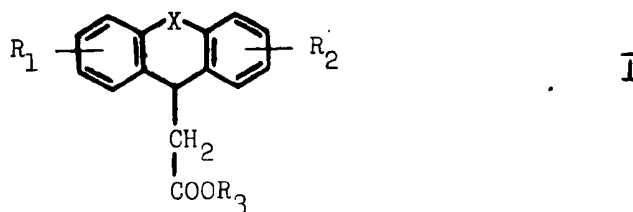
Farmakologiske data og toksisitet for fremstilte forbindelser:

Forbindelse	X	R ₃	LD ₅₀ hos		Effektiv dose mot akonitina- rytmi hos rot- ter (mg/kg or.)
			mus(mg/kg) or.	i. v.	
A	-CH ₂ -CH ₂	tropinyl	750	26	40
B	-CH ₂ -CH ₂	quinuklidinyl	600	26	80
C	-CH=CH	tropinyl	350	23	87,5
D	-CH=CH	dietylaminopropyl	400	16	40

Forbindelse A er effektiv mot elektrisk indusert atrieflimmer hos katter i en dose på 2 mg/kg i. v.

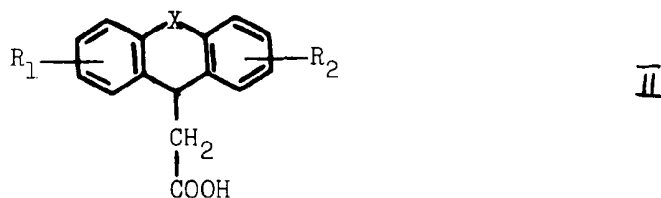
Patentkrav

Fremgangsmåte til fremstilling av dibenzocyklohepten-5-yl-eddiksyreestere som er virksomme mot hjertearytmi, og som har den generelle formel:



og ikke-giftige syreaddisjonssalter derav, hvor X er en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller en $-\text{CH}=\text{CH}-$ gruppe, R_1 og R_2 er hver et hydrogen- eller halogenatom eller en lavere alkylgruppe, og R_3 er en di(lavere alkyl)-aminoalkyl- (hvor den lavere alkyl-delen inneholder høyst 4 karbonatomer), tropinyl- eller quinolidinyl-gruppe, karakterisert ved at

a) en dibenzocyklohepten-5-yl-eddiksyre med formelen:



eller et reaktivt funksjonelt derivat derav, omsettes i et inert organisk oppløsningsmiddel under forestringsbetingelser med en alkohol med formel R_3OH , eller

b) et salt, fortrinnsvis et alkalimetallsalt, av en dibenzocyklohepten-5-yl-eddiksyre av formel (II) omsettes i et inert, organisk oppløsningsmiddel med et reaktivt funksjonelt derivat av en alkohol R_3OH , fortrinnsvis esteren av et hydrogenhalogenid, hvor R_3 har den ovenfor angitte betydning,

og at den således oppnådde forbindelse eventuelt omdannes til et ikke-giftig syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1.324.513