

og salter derav med farmakologisk akseptable syrer, i hvilken formel R_1 betyr hydrogen eller metyl, R_H betyr et halogenatom, en alkyl-

124642

eller alkoksygruppe som har 1 til 4 karbonatomer, en nitro- eller CF_3 -gruppe, R_5 har samme betydning som R_4 eller betyr en aminogruppe, m betyr 0 eller 1, R_3' og R_3'' betyr sammen med karbonatomene hvortil de er bundet, en benzenring, og $n = 0$ og A er en karbon-karbon-binding, et oksygen- eller svovelatom, eller R_3' og R_3'' betyr hver to hydrogenatomer, et hydrogenatom og en fenylgruppe, eller et hydrogenatom og en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, og $n=0$ eller 1, og A betyr en karbon-til-karbon-binding, et oksygen- eller svovelatom eller en CH_2 -gruppe, idet R_3' og R_3'' ikke kan inngå i en benzenring eller ikke begge kan bety 2 hydrogenatomer når $R_1=\text{H}_1$, A er en karbon-til-karbonbinding, og $m=n=0$.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har interessante farmakologiske egenskaper. Spesielt har de en meget sterk virkning på sentralnervesystemet som kan uttrykkes både i en antidepressiv virkning, enten denne er bevirket av monoaminooksydase-inhibering eller ikke og i en sedativ eller anti-konvulsiv aktivitet.

Spesielt har de forbindelser hvori R_1 betyr et hydrogenatom, sterk aktivitet.

Monoamino-oksydase-inhiberingsaktiviteten av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble funnet i eksperimenter hvor forbindelsene som skal undersøkes, ble administrert intraperitonealt eller oralt til 5 hanalbinomus. En time senere ble dyrene injisert subkutan med tryptamin-hydroklorid i en mengde på 250 mg/kg. Denne mengde bevirket ingen dødelighet i dyr som ikke hadde fått forbindelsen som skal undersøkes, men bevirker dødelighet på de behandlede dyr. 18 timer etter administrering av tryptamin-hydroklorid ble det bestemt hvor mange behandlede dyr som hadde dødd. Fra resultatene ble ED_{50} bestemt.

Den antidepressive aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble bestemt i tetrabenazin-prøven. I denne prøve ble forbindelsen som skal undersøkes, administrert intraperitonealt eller oralt på 5 hanalbinomus. Etter 45 min. ble dyrene injisert subkutan med 80 mg tetrabenazin. Etter ytterligere 45 min. ble graden av ptosis bestemt og sammenliknet med ptosis av dyrene som bare har fått tetrabenazin. Fra resultatene ble ED_{50} bestemt.

Den sedative virkning av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble funnet i heksobarbital-narkose-

prøven. I denne prøve ble den forbindelse som skal undersøkes, administrert intravenøst og oralt, resp. 30 og 60 minutter før en dose med heksobarbital (30 mg/kg), som var akkurat mindre enn narkosedosen. Frembringelse av narkose var kriterium for stoffets aktivitet. ED₅₀ ble beregnet fra en serie eksperimenter med forskjellige doser.

Den anti-konvulsive aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen mot supramaksimale elektriske sjokk var bestemt på hunn 30 min. etter intraperitoneal administrering eller 60 min. etter oral administrering av forbindelsene som skal undersøkes.

Virkningen av forbindelsene på den konvulsive aktivitet av en supramaksimal intravenøs administrert dose av pentametylentetrazol (50 mg/kg) ble også bestemt på hunn 30 min. etter intraperitoneal administrering eller 60 min. etter oral administrering av forbindelsen.

De anti-depressive forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, er spesielt egnet for bruk i terapien av nevrotiske og psykotiske forstyrrelser, spesielt av den depressive syndrom og også for behandling av psykosomatiske forstyrrelser. Stoffene kan derfor administreres også til depressive pasienter som en psykostimulant.

De sedative forbindelser er godt egnet for bruk som ataraktika. De kan med hell benyttes for behandling av milde psykonevrotiske tilstander.

De antikonvulsive forbindelser kan benyttes ved behandling av epileptiske pasienter.

Forbindelsene kan når de er bragt i en egnet administreringsform, administreres på vanlige måter. De kan injiseres eller administreres oralt eller rektalt. Som administreringsformer kan det derfor bl.a. benyttes: injeksjonsvæsker, piller, tabletter, belagte tabletter, kapsler, pulvere og lignende.

Måten, mengden og frekvensen hvormed stoffet skal administreres til pasienten kan variere for hver individuell pasient også overensstemmende med forstyrrelsesgraden. Vanligvis vil vanlig praktiserende leger ikke ha noen vanskelighet med å velge den riktige terapi for en pasient.

Dosering av sedative og antidepressive forbindelser vil vanligvis være fra 10 til 500 mg/dag for voksne. Som en regel vil en mengde fra 10 til 150 mg være tilfredsstillende.

124642

Antikonvulsiver som fremstilles ifølge oppfinnelsen, vil vanligvis administreres i doser fra 100 til 500 mg/dag.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan bearbeides til preparater i henhold til vanlige farmasøytiske metoder, f.eks. ved å blande et aktivt stoff med eller oppløse det i faste eller flytende bærere.

Som sådanne kan det benyttes vanlige bærere, f.eks. vanngjort isotonisk med blod, hvis ønsket, f.eks. ved hjelp av kjøkkensalt, glycerin, kritt, kalsiumfosfat, laktose, pulversukker, kalsiumkarbonat. Som svellestoffer i tabletter og belagte tabletter kan det benyttes f.eks. potetstivelse, maisstivelse, arrowrot (*amylum marantae*), karboksymetylcellulose, gelatin og acacia-gummi.

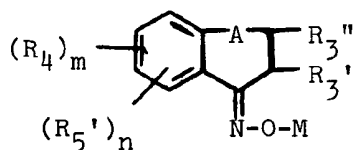
Talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat og stearinsyre kan benyttes som smøremidler. Blandinger som skal administreres oralt kan dessuten inneholde smaksstoffer, f.eks. sukker eller vaniljeekstrakter.

Som konserveringsmidler kan det f.eks. benyttes propyl-p-hydroksybenzoat og benzylalkohol. Blandingene kan i tillegg inneholde overflateaktive stoffer, f.eks. mono-, di- og triestere av høyere fettsyrer.

Som eksempler på farmakologisk tålbare syrer, som med forbindelsen kan danne salter, kan det nevnes hydrogenhalogensyrer, f.eks. hydrogenklorid, hydrogenbromid, i tillegg andre uorganiske syrer, f.eks. svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og organiske syrer, f.eks. sitronsyre, eddiksyre, oksalsyre, fumar-syre, melkesyre, ravsyre, sulfaarmisyre, benzosyre, vinsyre og galle-syre.

Forbindelsene fremstilles ifølge oppfinnelsen ved i og for seg kjente metoder.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at en forbindelse med formel III



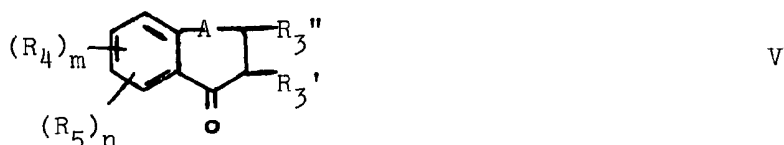
III

124642

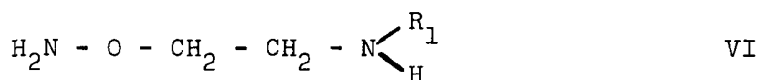
omsettes med en forbindelse med formel IV



eller et salt derav, i hvilke formler A, R_1 , R_3' , R_3'' , R_4 , m og n har ovennevnte betydninger, og M betyr et hydrogenatom eller et alkalimetallatom, X betyr et halogenatom eller en tosyloksygruppe, Y betyr et hydrogenatom eller en acylgruppe, og R_5' har samme betydning som R_5 , men betyr i stedet for en aminogruppe en acylaminogruppe, og i tilfelle Y betyr en acylgruppe eller R_5' inneholder en acylgruppe, spaltes denne av ved hydrolyse etter kopplingsreaksjonen, eller at en forbindelse med formel V



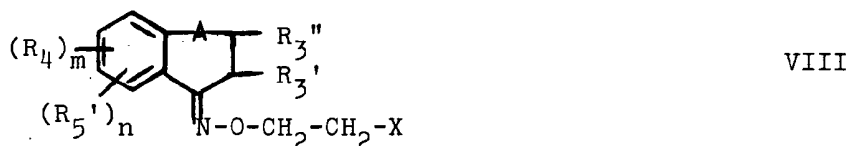
omsettes med en forbindelse med formel VI



hvori A, R_1 , R_3' , R_3'' , R_4 , R_5 , m og n har ovennevnte betydninger, eller at en forbindelse med formel III, hvor M er et hydrogenatom, omsettes med et imin med formel VII



i hvilken formel R_1' betyr en alkoksykarbonyl- eller acylgruppe, som avspaltes ved hjelp av hydrolyse etter reaksjonen, eller at en forbindelse med formel VIII



hvori A, R_3' , R_3'' , R_4 , R_5 , m og n har ovennevnte betydninger, og X betyr et halogenatom eller en tosyloksygruppe, omsettes med ammoniakk

124642

eller metylamin, og, hvis R_5' inneholder en acylgruppe, avspaltes denne ved hydrolyse, hvorefter de dannede aminer eventuelt omdannes til salter med farmakologisk akseptable syrer.

Reaksjonen kan utføres i et vanlig oppløsningsmiddel. Som sådanne kan det bl.a. benyttes: alkoholer, f.eks. metanol, ketoner, f.eks. aceton og metyletylketon og etere, f.eks. dioksan, dimetyleter, glykoleter. Avspaltningen av en "acyl"-gruppe Y kan f.eks. utføres med KOH i alkohol, f.eks. etanol.

Hvis M i formel III betyr et hydrogenatom kan det være fordelaktig å tilsette en syrebinder til reaksjonsblandingen. Som sådant kan det bl.a. nevnes: alkoholater, kaliumkarbonat og natriumkarbonat, tertiære aminer, pyridin og lignende.

Reaksjonsblandingsens temperatur kan variere innen vide grenser. Vanligvis vil den ligge mellom 0 og 50°C .

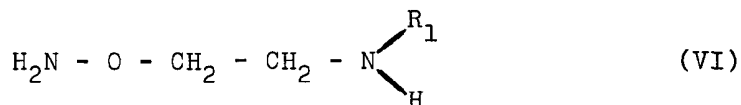
Oksimene med formel III kan oppnås på vanlig måte fra de tilsvarende aldehyder til ketoner ved hjelp av hydroksylanin. Oksimatene kan fremstilles fra oksimene ved å sette dem, enten de er oppløst i alkohol eller ikke, til en oppløsning av natriumalkoholat eller kaliumalkoholat eller natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd i alkoholer.

De acylerte aminer med formel IV kan fremstilles ved å gå ut fra det tilsvarende primære og sekundære amin og et syreklorid oppløst i f.eks. benzen.

Forbindelsene kan alternativt fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel V



med en forbindelse med formel VI



hvor A, R_1 , R_3' , R_3'' , R_4 , R_5 , m og n har ovennevnte betydninger.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et

124642

tilbakeløp i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble deretter avdestillert i vakuum. Residuet ble blandet med 50 ml vann og deretter ekstrahert med eter. Vannlaget ble deretter blandet med et overskudd av natriumhydroksydoppløsning og igjen ekstrahert med eter. Det sistnevnte eterekstrakt ble tørket over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble nøytralisert med alkoholisk saltsyre og oppløsningen ble fjernet i vakuum og residuet krystallisert fra en blanding av absolutt eter og petroleumeter. Dette ga hydrokloridet av 2-n-butyl-O-(2-amino-etyl)-indanon-1-oksim med smp. omtrent 100°C.

Eksempel 2.

O-(2-amino-etyl)-3-n-propylindanon-1-oksim.HCl.

0,030 mol 3-n-propylindanon-1-oksim (5,64 g) ble satt til en oppløsning av 0,120 mol natrium (2,76 g) i 75 ml etanol supra. 0,060 mol 2-brom-etylaminhydrobromid (12,3 g) ble deretter tilsatt. Denne blanding ble omrørt ved værelsestemperatur i 150 min. etter først å ha tilsatt ytterligere 25 ml av etanol supra. Blandingen ble deretter suget fra den dannede NaBr-utfelling. Filtratet ble fordampet i vakuum inntil det var fritt for oppløsningsmiddel, hvorefter residuet ble oppløst i 50 ml vann + 50 ml eter. Lagene ble separert og eterlaget ble igjen vasket i 25 ml vann. Eterlaget ble deretter surgjort med 60 ml normal saltsyre. Det sure vannlag ble adskilt og deretter gjort basisk med 50 ml 2 N NaOH og deretter ekstrahert med 3 x 75 ml eter. De formede eterekstrakter ble fordampet i vakuum etter tørking over Na₂SO₄. Den resulterende olje ble oppløst i 10 ml etanol og surgjort til pH 4 med omtrent 3,2 N alkoholisk saltsyre. Etter tilsetning av etyl-eteren krystalliserte stoffet med smp. 117-118°C.

Eksempel 3.

O-(2-metylaminøetyl)-fluorenon-oksim-hydroklorid.

0,300 mol natrium (6,90 g) ble oppløst i 200 ml etanol supra. 0,075 mol fluorenon-oksim (14,65 g) ble satt til oppløsningen. 0,150 mol 2-metylaminøetylklorid-hydroklorid (19,35 g) ble deretter tilsatt. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 25 timer. Blandingen ble deretter suget fra den dannede NaCl-utfelling. Filtratet ble inndampet i vakuum inntil det var fritt for oppløsningsmiddel. Den resulterende olje ble oppløst i 150 ml vann og 150 ml eter og vannlaget ble adskilt. Eteroppløsningen ble deretter vasket igjen tre ganger med 50 ml vann. Eterlaget ble rystet med 150 ml 2 N HCl-oppløsning og det sure vannlag

ble adskilt. Dette vannlag ble vasket tre ganger med 30 ml eter og deretter gjort basisk igjen med 200 ml 2 N NaOH. Den basiske olje som ble frigjort ble ekstrahert tre ganger med 50 ml eter. De forenede eterekstrakter ble til slutt vasket tre ganger med 50 ml vann; etter tørking over Na_2SO_4 ble eteren fjernet i vakuum. Den resulterende olje ble oppløst i 4 ml absolutt etanol og surgjort med omtrent 4 N alkoholisk saltsyre til pH 6 til 7.

Eter ble satt til den alkoholiske oppløsning og det fremkom et krystallinsk stoff. Etterat dette var hensatt i en time ble det suget fra ved 3°C , vasket med noe eter og tørket i vakuum på fast NaOH.

Etter to omkrystalliseringer fra en blanding av absolutt alkohol og eter ble det oppnådd et stoff som smeltet ved $183,5 - 184,5^\circ\text{C}$.

Eksempel 4a. Fremstilling av utgangsmaterialer av formel VIII.
 $\text{O}-\{(2\text{-p-toluensulfonyl-oksyl-etyl})\text{-1-indanonoksim}\}$.

1,92 g p-toluensulfonylchlorid ble satt til en oppløsning av 1,70 g $\text{O}-(2\text{-hydroksyl-etyl})\text{-1-indanonoksim}$ (fremstilt av 1-indanonoksim og etylenoksim under innvirkning av litiumetanolat) i 3 ml pyridin under omrøring og avkjøling i isvann. Reaksjonsblandingen ble omrørt under avkjøling i ytterligere 30 minutter og deretter ved værelsestemperatur i 90 minutter.

Reaksjonsblandingen ble deretter helt i en blanding av 14 g is og 4,7 ml konsentrert saltsyre. Det utfelte stoff ble ekstrahert tre ganger med 15 ml benzen.

Oppløsningen i benzen ble vasket med 2 N saltsyre og deretter med fortynnet natriumkarbonatoppløsning. Etter tørking av oppløsningen over natriumsulfat ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet ble krystallisert fra ligroin. Smp. $76-78^\circ\text{C}$.

Eksempel 4b.

$\text{O}-(2\text{-metylamin-etyl})\text{-1-indanon-oksime-HCl}$.

En suspensjon av 0,92 g av $\text{O}-\{(2\text{-p-toluensulfonyloksyl-etyl})\text{-1-indanonoksim}\}$ og 10,65 ml 35% vandig metylamin ble omrørt ved værelsestemperatur i 3 timer. 5 ml etanol ble deretter satt til blandingen som deretter ble oppvarmet ved 60 til 70°C under omrøring i 3 timer og deretter omrørt ytterligere 17 timer ved værelsestemperatur. Overskytende metylamin og størstedelen av oppløsningsmidlet ble deretter avdestillert i vakuum.

124642

Residuet ble blandet med 5 ml 2 N natriumhydroksydoppløsning, og denne blanding ble ekstrahert tre ganger med 10 ml eter. Ekstraktet ble deretter ekstrahert med 15 ml 1 N saltsyre. Etter tilsetning av 10 ml 2N natriumhydroksydoppløsning til saltsyreekstraktet, ble sistnevnte ekstrahert med 30 ml kloroform. Kloroformekstraktet ble tørket over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Det resulterende residuum ble oppløst i 1 ml absolutt etanol, nøytralisert med 0,6 ml etanolisk saltsyre og denne oppløsning ble blandet med 25 ml abs. eter. Fra denne blanding ble ovennevnte stoff dannet i en krystallinsk form. Smp. etter omkrystallisering fra etanol-eter var 177-178°C

Eksempel 5a.

3-fluor-O-(2-(N-etoksykarbonylamino)etyl)-fluorenonoksim.

En oppløsning av N-etoksykarbonyletylenimin, dannet ved omsetning av 1,4 ml etylenimin og 2,4 ml etylkloroformat under innvirkning av trietylamin i 30 ml absolutt benzen, ble blandet under omrøring med en varm (omtrent 50°C) oppløsning av 5 g 3-fluor-fluorenonoksim og 40 ml etylacetat. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til koketemperatur under omrøring og deretter omrørt i 30 min. ved denne temperatur. Etter å ha vært hensatt ved værelses-temperatur i 16 timer ble det tilblandet vann og benzen-etylacetatlaget ble adskilt. Dette lag ble vasket tre ganger med vann og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter å ha fjernet oppløsningsmidlet i vakuum ble det krystallinske residuum blandet med litt etanol, hvori ikke omsatt fluorenonoksim dårlig oppløses. Sistnevnte ble suget fra, hvorefter det ble isolert et stoff med smp. 93,5 - 94°C fra filtratet ved selektiv krystallisering.

Eksempel 5b.

3-fluor-O-(2-aminoetyl)-fluorenon-oksim-HCl.

0,3 g av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 5a ble oppløst i 5 ml etanol ved oppvarmning. Denne oppløsning ble blandet med 1,9 ml 3 N natriumhydroksydoppløsning og deretter kokt godt over 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 10 ml vann og ekstrahert tre ganger med dietyleter. Eterekstraktet ble deretter ekstrahert med 2,5 ml av en 1,2 N saltsyre og deretter igjen med 1,8 ml 3 N natriumhydroksydoppløsning og igjen ekstrahert med dietyleter. Sistnevnte eterekstrakt ble tørket over natriumsulfat og deretter fordampet i vakuum. Residuet ble oppløst i litt etanol og deretter nøytralisert med alkoholisk saltsyre. Som et resultat utkrystalliserte et stoff som ble suget fra og vasket med en blanding av dietyleter og etanol og tørket i vakuum. Smp. 216-217,5°C under spaltning.

124642

Eksempel 6a.3-fluor-O-(2-(etoksy-karbonylamino)etyl)-fluorenonoksim.

En oppløsning av 2,06 g 2-brom-N-(etoksy-karbonyl)-etylamin i 6 ml absolutt etanol ble under omrøring tilsatt til en oppløsning av 1,95 g 3-fluor-fluorenonoksim og 0,24 g natrium i 18 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen ble omrørt i noen timer og ble deretter hensatt ved værelsestemperatur i 24 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter tre ganger. Eterlaget ble tørket over natriumsulfat og oppløsningsmidlet ble deretter fjernet i vakuum. Ved fraksjonert krystallisering av residuet fra etanol ble det oppnådd et stoff med smp. 93,5-94°C.

Eksempel 6b.3-fluor-O-(2-aminoetyl)-fluorenon-oksim.HCl.

0,3 g av forbindelsen oppnådd på denne måte ble oppløst i 5 ml av etanol ved oppvarming. Oppløsningen ble blandet med 1,9 ml 3 N natriumhydroksydoppløsning og deretter kokt i godt over 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 10 ml vann og ekstrahert med dietyleter tre ganger. Eterekstraktet ble deretter ekstrahert med 2,5 ml av 1,2 N saltsyre og deretter en gang til med vann. Den resulterende sure oppløsning ble gjort alkalisk med 1,8 ml 3 N natriumhydroksydoppløsning og igjen ekstrahert med eter. Siste eterekstrakt ble tørket over natriumsulfat og deretter fordampet i vakuum. Residuet ble oppløst i litt etanol og deretter nøytralisert med alkoholisk saltsyre. Som et resultat av dette krystalliserte et stoff som ble suget fra, vasket med en blanding av dietyleter og etanol og tørket i vakuum. Smp. 216-217°C under spaltning.

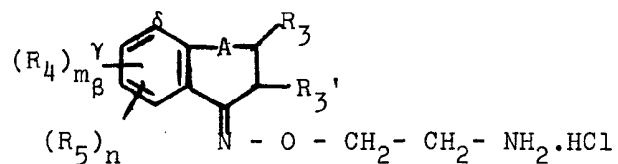
Eksempel 7.3-fluor-O-(2-aminoetyl)-fluorenon-oksim.HCl.

En oppløsning av 4,91 g av dihydrokloridet av O-(2-aminoetyl)-hydroksylamin i 10 ml vann og en oppløsning av 2,71 g natriumacetat likeledes i 10 ml vann ble blandet med en varm (ca. 40°C) oppløsning av 5,94 g 3-fluor-fluorenon i 125 ml etanol. Blandingen ble deretter hensatt ved værelsestemperatur i 4 timer og deretter ved ca. 70°C i 30 min. Oppløsningsmidlet var deretter fjernet i vakuum. Det resulterende residuum ble oppløst i 200 ml vann og ekstrahert to ganger med 50 ml metylenklorid. Et overskudd av natriumhydroksydoppløsning ble deretter tilsatt i den vandige oppløsning og det hele ble ekstrahert tre ganger med 50 ml metylenklorid. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet ble

124642

deretter avdestillert i vakuum, og residuet oppløst i 15 ml etanol ble nøytralisert med alkoholisk saltsyre. Som et resultat av dette begynte det ovennevnte stoff å krystallisere. Etter tilsetning av noe mer eter til den krystalliserende oppløsning ble stoffet suget fra etter noen tid, vasket med dietyleter og tørket. Smp. 216-217,5°C.

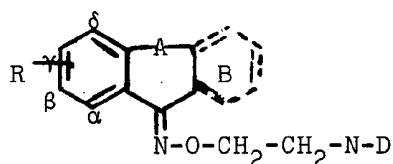
I henhold til metode A: omsetning av en forbindelse med formel III med en forbindelse med formel IV eller ifølge metode B: omsetning av en forbindelse med formel V med en forbindelse med formel VI, ble følgende stoffer dannet:



I de siste tre kolonner betyr + aktiv, - ikke aktiv eller i det vesentlige ikke aktiv. Hvis i en kolonne R intet er utfyllt, representerer R et hydrogenatom, - kolonne A menes en karbon-til-karbonbinding.

124642

I følgende tabeller er det oppstillet en sammenligning av en del forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen med kjente forbindelser, idet de kjente forbindelser er kjent fra fransk patent nr. 1.500.629 og Chemical Abstract 61, 10545 e - 10546 c (1964), da det fra det franske patent er kjent antidepressive oksimer og fra Chemical Abstract parasymptolytiske og spasmolytiske dialkylaminoetylketoksimer. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har enten en antidepressiv virkning som er betydelig større eller en kraftigere og mer selektiv antikonvulsiv virkning enn de kjente forbindelser.



Tabell I.

R	A	B	D	Tryptaminpot. oral ED ₅₀ mg/kg.	Tetraben.ant. oral ED ₅₀ mg/kg
γ OCH ₃	-	H ₄	H ₂	6,0	5,7
δ CH ₃ Cl	-	H ₄	H ₂	35	60
δ OCH ₃	CH ₂	H ₄	H ₂	19	7,8
γ OCH ₃	CH ₂	H ₄	H ₂	0,9	0,32
β OCH ₃	CH ₂	H ₄	H ₂	67	63
γ F	-	benzo	H ₂	3,4	3,3
γ Cl	-	benzo	H ₂	11	9
γ Br	-	benzo	H ₂	32	17
γ OCH ₃	-	benzo	H ₂	7,5	5,7
γ NO ₂	-	benzo	H ₂	22	36
δ OCH ₃	-	benzo	H ₂	5,8	2,4
δ CF ₃	-	benzo	H ₂	53	22
H	-	benzo	H,CH ₃	26	16
γ OCH ₃	CH ₂	H ₄	H,CH ₃	8,8	4,6
H	O	H ₄	H ₂	14,7	3,5
H	O	benzo	H ₂	30	
β NH ₂	CH ₂	H ₄	H ₂	2,6 i.p.	8,8
γ OCH ₃					
H	CH ₂	2.nC ₃ H ₇ , H ₃	H ₂	63	14
H	S	benzo	H ₂		60
* H	CH ₂	3C ₆ H ₅ ;H ₃	H ₂		85

124642

Tabell II.

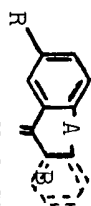
R	A	B	D	metrazol ED ₅₀ mg/kg oralt	m.e.s. ED ₅₀ mg/kg oralt	m.e.s. ED ₅₀ mg/kg i.p.
H	-	3n.C ₃ H ₇ ; H ₃	H ₂	30	23	
H	CH ₂	2n.C ₄ H ₉ ; H ₃	H ₂		30	
H	-	3 C ₆ H ₅ ; H ₃	H ₂		90	
H	CH ₂	3n.C ₃ H ₇ ; H ₃	H ₂	39	27	
***	CH ₂	3 C ₆ H ₅ ; H ₃	H ₂	40	30	
Fr.P.S. Rossi	CH ₂ -	benzo benzo	H ₂ (CH ₃) ₂	178 111	79	14

15

Metrazol = Pentametylentetrazol
 m.e.s. = supramaksimal elektrisk sjokk
 i.p. = intraperitoneal

*** Denne forbindelse er den eneste i tabell II som også har en anti-depressiv virkning (se tabell I *).

Tabell III.



N-O-CH₂-CH₂-ND

	R	A	B	D	Tryptaminpot. ED ₅₀ mg/kg		Tetraben. ant. ED ₅₀ mg/kg	
					oral	i.p.	oral	i.p.
Ifølge oppf.	F	-	benzo	H ₂	1,7	1,3	2,3	1,0
Ifølge oppf.	H	CH ₂	H ₄	H ₂	11	6,8	7,5	2,4
Fransk pat.	H	CH ₂	benzo	H ₂	215		178	
Rossi C.A.	H	-	benzo (CH ₃) ₂		114	46		52

16

intrap. = intraperitoneal
 "- " i spalte A betyr en karbon-karbon-binding.

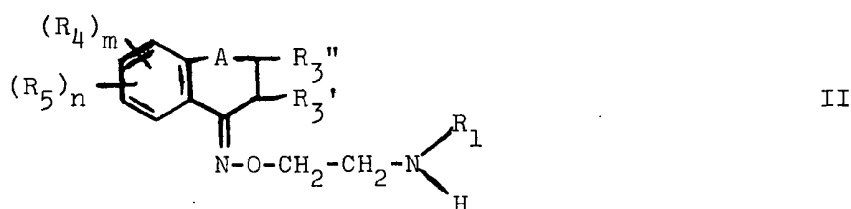
124642

124642

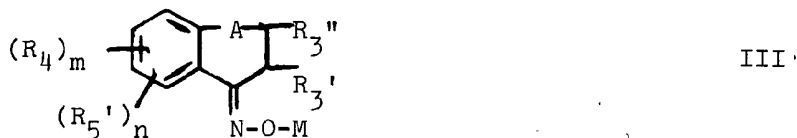
Av denne tabell fremgår det klart at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er sterkere virksomme enn de forbindelser som er brukt som sammenligning.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåter til fremstilling av nye oksimetre med virkning på sentralnervesystemet og med den generelle formel II



og salter derav med farmakologisk akseptable syrer, i hvilken formel R_1 betyr hydrogen eller metyl, R_4 betyr et halogenatom, en alkyl- eller alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, en nitro- eller CF_3 -gruppe, R_5 har samme betydning som R_4 eller betyr en aminogruppe, m betyr 0 eller 1, R_3' og R_3'' betyr sammen med karbonatomene hvortil de er bundet, en benzenring, og n = 0 og A er en karbon-til-karbon-binding, et oksygen- eller svovelatom, eller R_3' og R_3'' betyr hver 2 hydrogenatomer, et hydrogenatom og en fenylgruppe, eller et hydrogenatom og en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, og n = 0 eller 1, og A betyr en karbon-til-karbon-binding, et oksygen- eller svovelatom eller en CH_2 -gruppe, idet R_3' og R_3'' ikke kan inngå i en benzenring eller ikke begge kan bety 2 hydrogenatomer når $R_1 = H$, A er en karbon-til-karbon-binding, og m = n = 0, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med formel III



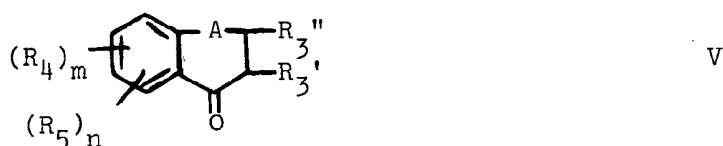
omsettes med en forbindelse med formel IV



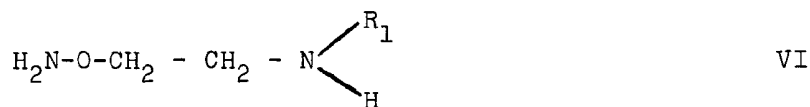
eller et salt derav, i hvilke formler A, R_1 , R_3' , R_3'' , R_4 , m og n har ovennevnte betydninger, og M betyr et hydrogenatom eller et alkalimetallatom, X betyr et halogenatom eller en tosyloksygruppe, Y betyr et

124642

hydrogenatom eller en acylgruppe, og R_5' har samme betydning som R_5 , men betyr i stedet for en aminogruppe en acylaminogruppe, og i tilfelle Y betyr en acylgruppe eller R_5' inneholder en acylgruppe, spaltes denne av ved hydrolyse etter kopplingsreaksjonen, eller at en forbindelse med formel V



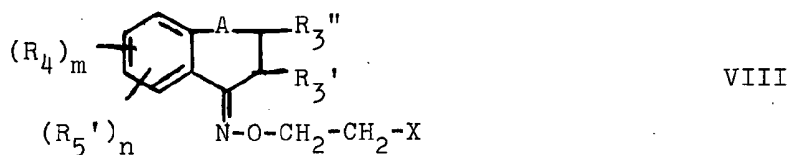
omsettes med en forbindelse med formel VI



hvor A, R_1 , R_3' , R_3'' , R_4 , R_5 , m og n har ovennevnte betydninger, eller at en forbindelse med formel III, hvor M er et hydrogenatom, omsettes med et imin med formel VII



i hvilken formel R_1' betyr en alkoksykarbonyl- eller acylgruppe, som avspaltes ved hjelp av hydrolyse etter reaksjonen, eller at en forbindelse med formel VIII



hvor A, R_3' , R_3'' , R_4 , R_5' , m og n har ovennevnte betydninger, og X betyr et halogenatom eller en tosyloksygruppe, omsettes med ammoniakk eller metylamin, og, hvis R_5' inneholder en acylgruppe, avspaltes denne ved hydrolyse, hvorefter de dannede aminer eventuelt omdannes til salter med farmakologisk akseptable syrer.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1.500.629

Chemical Abstracts: vol.61, 10545c-10546d (1964)