

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 125772

Int. Cl. C 07 c 91/14 Kl. 12 o-25
C 07 c 97/06

Patentsøknad nr. 1112/69 Inngitt 18.3.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 20.9.1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 30.10.1972

Prioritet begjært fra: 19.3.- og 19.6.1968
Frankrike, nr. 144.304 og 155.502

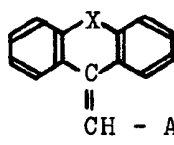
ROUSSEL-UCLAF, (société anonyme),
35, boulevard des Invalides, Paris 7e, Frankrike.

Oppfinnere: Jacques Robert Boissier, 17, Chaussée de la Muette,
75 Paris 16 og Roger Ratouis, 8, rue André Coutureau,
92 Saint-Cloud, Frankrike.

Fullmektig: Siv.ing. Rolf Dietrichson.

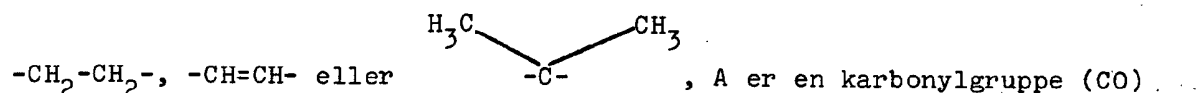
Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye,
terapeutisk virksomme tricykliske aminoforbindelser
og disses syreaddisjonssalter.

Den foreliggende oppfinnelse går ut på en analogifremgangsmåte
til fremstilling av nye, terapeutisk virksomme tricykliske aminofor-
bindelser med den generelle formel:



(1)

hvor X er et av de følgende toverdige hydrokarbonradikaler:



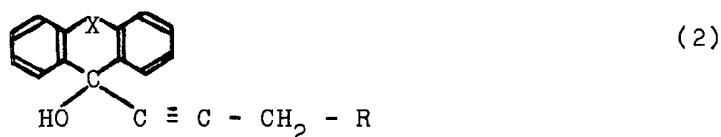
125772

eller en hydroksymetylen-gruppe (CHOH) og R er et monoalkylamino- eller dialkylamino-radikal, hvor hvert av alkylradikalene inneholder 1-4 karbonatomer, samt syreaddisjonssalter av disse forbindelser.

Enkelte tricykliske aminer har tidligere vært anvendt som anti-depressive midler ved behandling av mennesker. Således angår britisk patentskrift nr. 1.013.901 fremstilling av slike forbindelser.

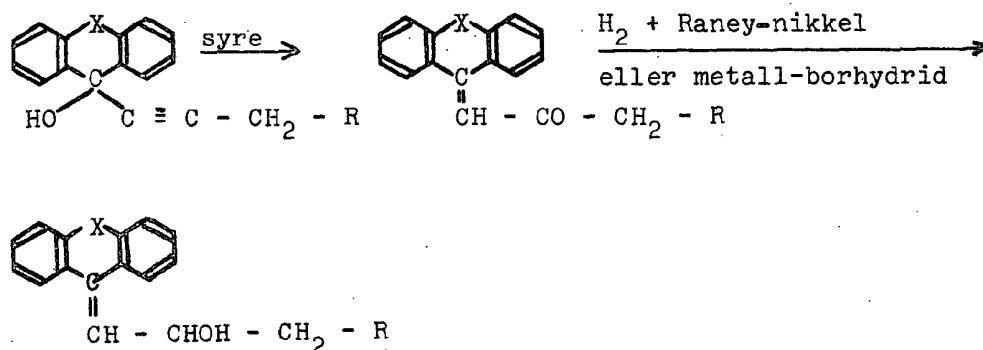
Det er nå funnet at de nye tri-cykliske aminoforbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har en minst like stor og tildels større virkning enn kjente tri-cykliske aminer, samtidig som der ikke forekommer nevneverdige bivirkninger.

Fremgangsmåten til fremstilling av de angitte forbindelser er karakterisert ved en acetylenisk aminoalkoholforbindelse med den generelle formel:



hvor X og R har de ovenfor angitte betydninger, eller et salt av denne aminoalkohol isomeriseres med en syre, og at reaksjonsmediet nøytraliseres med et alkalisk middel og den oppnådde forbindelse med formel (1) hvor A er en karbonylgruppe (CO), isoleres og eventuelt omdannes til et syreaddisjonssalt, hvorefter den oppnådde forbindelse eventuelt reduseres med gassformet hydrogen i nøytralt medium og i nærvær av en Raney-nikkel-katalysator eller med et alkalimetall-borhydrid og den oppnådde forbindelse med formel (1) hvor A er en hydroksymetylen-gruppe (CHOH), isoleres fra reaksjonsmediet og eventuelt omdannes til et syreaddisjonssalt.

De reaksjoner som er beskrevet ovenfor, kan anskueliggjøres skjematisk som følger:



De foretrukne betingelser for utførelse av fremgangsmåten er som følger:

Den acetyleniske aminoalkohol-forbindelse med formel (2) eller et av dens salter, oppnådd fra en organisk eller uorganisk syre, tilsettes en alkoholisk eller vandig oppløsning av en organisk eller uorganisk syre. Alkoholen kan f.eks. være metanol eller etanol. Den oppnådde blanding holdes i et temperaturområde fra ca. 20°C til omtrent kokepunktet for reaksjonsblandingen, og etterat reaksjonen er fullført, blir blandingen alkalisert, f.eks. med en natriumhydroksyd-oppløsning, og den resulterende forbindelse med formel (1) hvor A er en karbonylgruppe (CO), fraskilt på vanlig måte. De ovennevnte organiske eller uorganiske syrer kan med fordel velges blant saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, maursyre og eddiksyre.

Reduksjonen av en forbindelse med formel (1) hvor A representerer en karbonylgruppe (CO), ved hjelp av gassformet hydrogen i et nøytralt medium i nærvær av Raney-nikkel-katalysator utføres fortrinnsvis ved at en oppløsning av den forbindelse som skal reduseres, i en lavere alkanol, f.eks. metanol eller etanol, omrøres under hydrogenatmosfære ved værelse-temperatur og atmosfærisk trykk, idet oppløsningen inneholder en suspensjon av Raney-nikkel i en mengde av 5 til 20 vektprosent, regnet på vekten av det produkt som skal reduseres. Når reduksjonen er fullført, blir katalysatoren fraskilt ved filtrering og den ønskede forbindelse isolert fra filtratet på vanlig måte, f.eks. ved konsentrering.

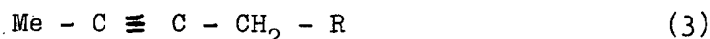
Reduksjonen av en forbindelse med formel (1) hvor A er en karbonylgruppe (CO), ved hjelp av et alkalimetallborhydrid, f.eks. natrium-, kalium- eller litium-borhydrid, utføres fortrinnsvis ved tilsetning av små mengder ad gangen av alkalimetallborhydridet til en oppløsning av den forbindelse som skal reduseres, i en lavere alkanol, f.eks. metanol eller etanol, og koking av reaksjonsblandingen under tilbakeløp. Etterat reaksjonen er fullført, blir vann tilsatt og den reduserte forbindelse isolert på vanlig måte, f.eks. ved ekstraksjon og konsentrasjon. Det alkalimetall-borhydrid som det foretrekkes å anvende, er natrium-borhydrid. Reduksjonen med et alkalimetall-borhydrid kan også utføres på et salt av en forbindelse med formel (1), hvor A er en karbonylgruppe (CO).

Forbindelser med den ovenfor nevnte generelle formel (1) er basisk aktive substanser, og deres syreaddisjonssalter kan i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved omsetning av tilsvarende organiske eller uorganiske syrer med disse forbindelser med formel (1), idet reaksjonen fortrinnsvis utføres i et oppløsningsmiddel. De foretrukne oppløsningsmidler er vannfrie oppløsningsmidler som benzen, etyleter, etanol og aceton. Saltene kan fremstilles uten at forbindelsen med formel (1)

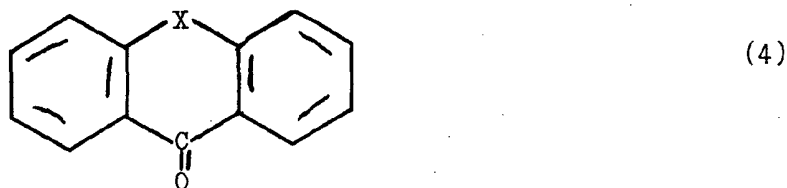
isoleres fra den reaksjonsblanding den ble oppnådd i.

I henhold til en alternativ utførelse av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er det mulig å fremstille salter av forbindelsene med formel (1) hvor A er en karbonylgruppe (CO), ved omsetning av en acetylenisk aminoalkohol med formel (2) med en syre og direkte isolasjon av det sure salt av forbindelsen med formel (1) hvor A er en karbonylgruppe (CO).

De acetyleniske aminoalkoholforbindelser med formel (2) som anvendes som utgangsmateriale ved den foran nevnte fremgangsmåte, kan fremstilles ved omsetning av metallsaltet av en acetylenforbindelse med den generelle formel:



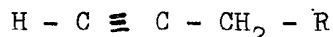
hvor R har den ovenfor angitte betydning og Me betyr et alkalimetallatom, f.eks. natrium eller litium, med et keton med den generelle formel:



hvor X har den ovenfor nevnte betydning, hvorefter det opnådde produkt hydrolyseres ved tilsetning av vann.

Kondensasjons-reaksjonen utføres fortrinnsvis med et vannfritt, aromatisk hydrokarbon og utføres ved koketemperaturen av reaksjonsmediet. Etter tilsetning av vann blir alkohol med formel (2) isolert fra reaksjonsblandingen på vanlig måte.

Metallsaltet med formel (3) kan fås enten ved kondensering av en acetylenisk forbindelse med formelen



hvor R har den ovennevnte betydning, i flytende ammoniakk med et egnet alkalisk middel, f.eks. metallisk natrium, natriumamid eller litiumamid, eller ved omsetning på stedet av en etylenisk forbindelse med formelen:



hvor R har den ovennevnte betydning og Hal er et klor- eller brom-atom, med den dobbelte ekvivalentmengde av natrium- eller litium-amid, idet reaksjonen utføres i flytende ammoniakk.

Tricykliske aminoforbindelser med formel (1) og disses salter er meget nyttige stoffer for terapeutisk behandling av mennesker, nærmere bestemt som følge av stoffenes bemerkelsesverdige virkning mot depresjon.

125772

og angst.

Virkningen av de følgende forbindelser ble undersøkt mere detaljert:

- 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-oxo-propyliden-7-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-hydroklorid (nedenfor betegnet som 2203-01),
- 9,10-dihydro-10,10-dimetyl-9- β -(dimetylamino)-2-oxo-propyliden-7-antra-cen-hydroklorid (nedenfor betegnet som 2203-02),
- 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-hydroksypropyliden-7-5H-dibenzo-[a,d]-cyklohepten-hydroklorid (nedenfor betegnet som 2203-03),
- 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-oxo-propyliden-7-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-hydroklorid (nedenfor betegnet som 2203-07),
- 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-hydroksy-propyliden-7-5H-dibenzo-[a,d]-cyklohepten-hydroklorid (nedenfor betegnet som 2203-08),
- 5- β -(dimetylamino)-2-oxo-propyliden-7-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-hydroklorid (nedenfor betegnet som 2203-09),

Farmakologiske forsøk og resultatene av disse var som følger:

- 1) Antagonisme mot ptose frembragt på mus ved injeksjon av 0,5 mg/kg reserpin ble studert. De undersøkte forbindelser og reserpin ble gitt samtidig på intraperitoneal vei. De minste effektive doser av disse forbindelser er angitt i den etterfølgende tabell.
- 2) De seks forbindelsers antagonisme mot bradykardi, frembragt hos rotter ved intraperitoneal injeksjon av 5 mg reserpin, ble undersøkt i henhold til den fremgangsmåte som er beskrevet av Halliwell o.a. (British Journal of Pharmacology, 1964, 23, 332). Denne antagonisme fant sted ved intraperitoneal injeksjon av 20 mg/kg. Forbindelsene 2203-02 og 2203-08 viste den største aktivitet.
- 3) Beskyttelse mot elektrosjokkvirkninger ble vurdert hos mus 30 min. etter intraperitoneal inngift av forbindelsene. De minste effektive doser er angitt i den etterfølgende tabell.
- 4) Forbindelsenes forsterkende virkninger på apomorfin ble undersøkt i henhold til fremgangsmåten til Ther og Schramm (Arch. inter. pharmacodyn. 1962, 138, 302). Forsøksforbindelsene og 10 mg/kg apomorfin-hydroklorid ble inngitt samtidig, henholdsvis på intraperitoneal vei og subkutan. En synlig økning av dyrenes gnaging ble observert, noe som er en karakteristisk respons på antidepressjonsvirkning i henhold til Ther (Method in drug evaluation - Mantegazza og F. Piccini - Ed. North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1966, s. 201/2). De minste effektive doser av forbindelsene er angitt i den nedenstående tabell.
- 5) Forsterkning av stereotyp oppførsel frembragt i rotter ved intraperitoneal inngift av 5 mg/kg d-amfetamin ble studert i henhold til den

125772

6

teknikk som er anvist av Halliwell o.a. (Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 330). d-amfetamin ble injisert i dyrene en time etter den undersøkte forbindelse. En tydelig økning av stereotype bevegelser ble observert ved de doser som er angitt i tabellen.

6) Forbindelsenes forsterkende virkning på en dose på 25 mg/kg natrium-pento-barbital ble studert på mus ved injisering av dette stoff intraperitonealt 30 min. etter forbindelsene. De effektive terskelmengder er angitt i den nedenstående tabell.

7) Dødelige doser (LD 50) for forbindelsene inngitt på intraperitoneal vei i mus ble bestemt. Dødsprosenten ble fastslått 48 timer etter injiseringen, og LD 50-dosene ble beregnet i henhold til fremgangsmåten til Behrens og Karber.

T A B E L L

Produkter	Minste effektive doser (mg/kg)					LD 50 mg/kg	Tremorin- prøve ⁺
	Reserpin	Elektrosjokk	Apo-morfin	d-Amfetamin	Natrium-pento-barbital		
2203-01	5	20	5	< 10	< 20	71	0
2203-02		20	20	20	20	163	0
2203-03	20	< 20	10	20	20	49	0
2203-07	5	20	> 20	10	< 20	74	0
2203-08	5	30	10	10	< 20	56	0
2203-09	5	30	5	10	> 20		0
Melitracen	20	30	10	10	< 20		++

+ De studerte forbindelser, inngitt i doser på 20 mg/kg på intraperitoneal vei, undertrykker ikke skjelvinger frembragt ved intraperitoneal inngitt i mus av 20 mg/kg tremorin, mens melitracen har denne virkning.

Resultatet ++ betyr at skjelvingene ble undertrykt hos 7-8 av 10 mus.

Som følge av den meget interessante farmakologiske virkning av forbindelsene med formel (1) og disses syre-addisjonssalter, er disse stoffer meget nyttige medisiner for terapeutisk behandling av mennesker, spesielt som midler mot depresjon og angst. De kan derfor anvendes ved behandling av sykkelig depresjon, sinnslidelser og forstyrrelser i det sympatiske nervesystem. Den vanlige dose varierer i henhold til det anvendte produkt, den behandlede pasient, den angjeldende lidelse og den vei stoffet gis på, og den kan f.eks. være fra 10 til 200 mg pr. dag for mennesker, tatt inn gjennom munnen.

Som medisiner kan de nye tricykliske aminoforbindelser med den generelle formel (1) anvendes enten i form av baser eller i form av farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. Av syreaddisjonssaltene foretrekkes det å anvende dem som er oppnådd med følgende syrer:

Saltsyre, hydrogen-bromid-syre, hydrogen-iodid-syre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, alkansulfonsyrer, cykloheksan-sulfaminsyre og arysulfonsyrer.

De farmasøytiske sammensetninger kan som aktive bestanddeler inneholde minst én av forbindelsene med formelen (1) og/eller disses syreaddisjonssalter. Disse sammensetninger fremstilles for å gis inn gjennom fordøyelseskanalen eller parenteralt. De kan være faste eller flytende. De farmasøytiske sammensetninger er vanligvis av den art som anvendes for medisiner for mennesker, f.eks. belagte eller ubelagte tabletter, kapsler, oppløsninger, stikkpiller og parenterale sammensetninger. De fremstilles i overensstemmelse med vanlig praksis. Den eller de aktive bestanddeler kan innlemmes i eksipienter som vanligvis anvendes i slike farmasøytiske sammensetninger, f.eks. talkum, gummi arabikum, laktose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærere, forskjellige fukte-, dispergerings- og emulgeringsmidler og konserveringsmidler.

De følgende eksempler belyser oppfinnelsen:

EKSEMPEL 1. 10,11-dihydro-5-[3-(dimetyl-amino)-2-oxopropyliden]-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-hydroklorid.

En blanding av 32,5 g (0,111 mol) av 10,11-dihydro-5-[3-(dimetyl-amino)-1-propynyl]-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ol og 800 ml 6 N svovelsyre ble kokt under omrøring ved 100°C i 30 min. Etter avkjøling ble 1000 ml vann tilsatt og reaksjonsblandingen alkalisert med en 40% 's natriumhydroksydoppløsning. Oppløsningen ble ekstrahert med eter og ekstraktene ble samlet og behandlet med tørr saltsyre. Etter henstand i 15 timer ved 0°C ble de resulterende krystaller samlet og rekrystallisert fra en blanding av etanol og etyleter for å gi 31g (85%) 10,11-dihydro-5-[3-(dimetyl-amino)-2-oxopropyliden]-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-hydroklorid som tonede (creamy) krystaller. Smeltepunkt: 190 til 196°C på et mikroskop med varmt objektbord.

Analys: C₂₀ H₂₂ Cl N O

		C	H	N	Cl
Beregnet	%	73,3	6,8	4,3	10,8
Funnet	%	73,1	6,8	4,1	10,6

EKSEMPEL 2. - 9,10-dihydro-10,10-dimetyl-9- β -(dimetylamino)-2-oxopropyliden γ -antracenhydroklorid.

Under anvendelse av den samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, men med utgangspunkt i 6 g (0,0198 mol) 9,10-dihydro-10,10-dimetyl-9- β -(dimetylamino)-1-propynyl γ -9-antrol og 140 ml 6 N svovelsyre ble der oppnådd 4,1 g (61 %) 9,10-dihydro-10,10-dimetyl-9- β -(dimetylamino)-2-oxopropyliden γ -antracenhydroklorid. Smeltepunkt: 115° C i et mikroskop med varmt objektbord.

Analyse: C₂₁ H₂₄ Cl N O

	C	H	N
Beregnet %	73,8	7,1	4,1
Funnet %	73,9	7,2	4,1

9,10-dihydro-10,10-dimetyl-9- β -(dimetylamino)-1-propynyl γ -9-antrol, som var utgangsmaterialet ved fremstilling av den ovennevnte forbindelse, ble oppnådd som følger:

En oppløsning av 32,8 g (0,2 mol) 2-brom-N,N-dimetyl-allylamin i 20 ml vannfri eter ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av natriumamid fremstilt fra 9,2 g (0,4 . atomvekten) natrium i 300 ml flytende ammoniakk. Ammoniakken ble drevet ut samtidig som 300 ml toluen ble ført inn i reaksjonsblandingen, og en oppløsning av 22,2 g (0,1 mol) 10,10-dimetylantron i 100 ml toluen ble tilsatt. Blandingen ble kokt under tilbaketilbake i 6 timer under omrøring. Etter avkjøling ble 200 ml vann tilsatt dråpevis. Den resulterende utfelling ble samlet, tørket og rekrystallisert fra 800 ml metanol for å gi 17,8 g (58,5 %) 9,10-dihydro-10,10-dimetyl-9- β -(dimetylamino)-1-propynyl γ -9-antrol. Smeltepunkt: 204 - 205° C i et mikroskop med varmt objektbord.

Analyse: C₂₁ H₂₃ N O

	C	H	N
Beregnet %	82,6	7,6	4,6
Funnet %	82,7	7,7	4,6

EKSEMPEL 3. - 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-hydroksypropyliden γ -5H-dibenzo α , δ -cykloheptenhydroklorid.

En oppløsning av 5, 8 g (0,02 mol) 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-oxopropyliden γ -5H-dibenzo α , δ -cyklohepten i 100 ml etanol inneholdende 1 g Raney-nikkel i suspensjon ble omrørt under hydrogenatmosfære ved atmosfærisk trykk og værelsetemperatur. Etterat den teoretiske mengde hydrogen var absorbert, ble katalysatoren separert fra ved filtrering og filtratet behandlet med tørr saltsyre. Etanol

ble drevet ut ved konsentrasjon i vakuum, og det faste residuum ble rekrystallisert fra en blanding av aceton og eter for å gi 5,35 g (81 %) 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-hydroksypropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid. Smeltepunkt 206° C i et mikroskop med varmt objektbord.

Analyse: C₂₀ H₂₄ Cl N O

	C	H	N
Beregnet %	72,8	7,3	4,3
Funnet %	72,6	7,5	4,3

EKSEMPEL 4. - 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-hydroksypropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid.

Fast natrium-borhydrid (3,8 g, 0,1 mol) ble tilsatt i små porsjoner til en omrørt oppløsning av 6,6 g (0,02 mol) 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-oxopropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid i 80 ml metanol. Omrøring ble utført i 1 time ved værelsetemperatur og derefter i 1 time under tilbakesløp ved koketemperatur. Etter avkjøling ble 100 ml vann tilsatt og metanolen drevet ut under vakuum. Den resulterende vandige oppløsning ble ekstrahert flere ganger med eter. Eteriske ekstrakter ble samlet, tørket og behandlet med tørr saltsyre. Eter ble drevet ut ved konsentrasjon, og residuet ble gjenvunnet i 80 ml aceton. Ved tilsetning av eter til denne oppløsning ble der oppnådd en utfelling som ble reskrystallisert fra en blanding av aceton og eter for å gi 3 g (50 %) 10,11-dihydro-5- β -(dimetylamino)-2-hydroksypropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid, den samme forbindelse som den som ble fremstilt i eksempel 3. Smeltepunkt: 205 - 206° C i et mikroskop med varmt objektbord.

EKSEMPEL 5. - 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-oxopropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid.

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 11,1 g (0,04 mol) 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-1-propynyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ol og 290 ml 6 N svovelsyre, ble der etter rekrystallisering fra en blanding av etanol og etyl-eter tilslutt oppnådd 8,8 g (70 %) 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-oxopropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid som tonede hvite krystaller. Smeltepunkt: 215 - 217° C i et mikroskop med varmt objektbord.

Analyse: C₁₉ H₂₀ Cl N O

	C	H	N
Beregnet %	72,7	6,4	11,3
Funnet %	72,7	6,7	11,3

EKSEMPEL 6. - 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-hydroksypropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid.

Fast natrium-borhydrid (1,9 g, 0,05 mol) ble tilsatt i små mengder til en omrørt suspensjon av 3,1 g (0,01 mol) 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-oxopropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid i 40 ml metanol. Blandingen ble omrørt kontinuerlig i 1 time ved værelsetemperatur og derefter i 1 time under tilbakeløp ved koketemperatur. Etter avkjøling ble 50 ml vann tilsatt og metanol drevet bort under vakuum. Den vandige oppløsning ble ekstrahert en rekke ganger med eter. Eteriske ekstrakter ble samlet, tørket og behandlet med tørr saltsyre. Den resulterende utfelling ble rekrystallisert fra en blanding av aceton og eter for å gi 2,4 g (76 %) 10,11-dihydro-5- β -(metylamino)-2-hydroksypropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid som hvite krystaller. Smeltepunkt: 171 - 174° C i et mikroskop med varmt objektbord.

Analyse: C₁₉ H₂₂ Cl N O

	C	H
Beregnet %	72,3	7,0
Funnet %	72,0	7,0

EKSEMPEL 7. - 5- β -(dimetylamino)-2-oxopropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid.

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men ved bruk av 5,8 g (0,02 mol) 5- β -(dimetylamino)-1-propynyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ol og 145 ml 6 N svovelsyre, ble der etter to rekrystalliseringer fra en blanding av aceton, etanol og eter tilslutt oppnådd 4,7 g (72 %) 5- β -(dimetylamino)-2-oxopropyliden-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenhydroklorid som tonede krystaller. Smeltepunkt: 180 - 183° C i et mikroskop med varmt objektbord.

Analyse: C₂₀ H₂₀ Cl N O

	C	H	Cl
Beregnet %	73,7	6,2	10,9
Funnet %	73,3	6,6	10,2

5- β -(dimetylamino)-1-propynyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ol, som var utgangsmaterialet for fremstillingen av den ovennevnte forbindelse, ble oppnådd som følger:

29,9 g (0,25 mol) 2-klor-N,N-dimetyl-allylamin ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av natriumamid fremstilt fra 11,5 g (0,5 . atomvekten) natrium i 500 ml flytende ammoniakk. Reaksjonsblandingen ble omrørt i en time, og en oppløsning av 50 g (0,242 mol) 5H-dibenzo[a,d]-

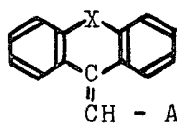
cyklohepten-5-on i 200 ml vannfritt xylen ble innført dråpevis. Omrøringen ble fortsatt inntil hele overskuddet av ammoniakk var fjernet, og 100 ml vann ble tilsatt dråpevis. Den resulterende utfelling ble samlet og tørket og gav 36,5 g (52%) 5-[3-(dimetylamino)-1-propynyl]-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ol som hvite krystaller. Smeltepunkt: 176-178°C på et mikroskop med varmt objektbord etter rekrystallisering fra en blanding av benzen og petroleumseter.

Analyse: $C_{20} H_{19} N O$

		C	H	N
Beregnet	%	83,0	6,6	4,8
Funnet	%	83,3	6,7	4,9

P a t e n t k r a v :

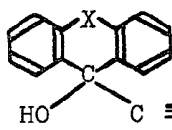
Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk virksomme tricykliske aminoforbindelser med den generelle formel:



(1)

hvor X er et av de følgende toverdige hydrokarbonradikaler:

-CH₂-CH₂-, -CH=CH- eller $\begin{array}{c} H_3C \quad CH_3 \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad C \end{array}$, A er en karbonylgruppe (CO) eller en hydroksymetylenengruppe (CHOH) og R er et monoalkylamino- eller dialkylamino-radikal, hvor hvert av alkylradikalene inneholder 1-4 karbonatomer, samt syreaddisjonssalter av disse forbindelser, k a r a k t e r i s e r t ved at en acetylenisk aminoalkohol-forbindelse med den generelle formel:



(2)

125772

12

hvor X og R har de ovenfor angitte betydninger, eller et salt av denne aminoalkohol isomeriseres med en syre, og at reaksjonsmediet nøytraliseres med et alkalisk middel og den oppnådde forbindelse med formel (1) hvor A er en karbonylgruppe (CO), isoleres og eventuelt omdannes til et syreaddisjonssalt, hvorefter den oppnådde forbindelse eventuelt reduseres med gassformet hydrogen i nøytralt medium og i nærvær av en Raney-nikkelkatalysator eller med et alkalimetall-borhydrid og den oppnådde forbindelse med formel (1) hvor A er en hydroksymetylengruppe (CHOH), isoleres fra reaksjonsmediet og eventuelt omdannes til et syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner:

Britisk patent nr. 1.013.901
The Merck Index, 8. ed., 1968, side 64.