

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147281 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5237/75

(51) Int.Cl.³: **C 07 C 131/08**
C 07 D 295/08

(22) Indleveringsdag: 20 nov 1975

(41) Alm. tilgængelig: 22 maj 1976

(44) Fremlagt: 04 jun 1984

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 21 nov 1974 US 525877 26 sep 1975 US 616483

(71) Ansøger: E.I. DU *PONT DE NEMOURS AND COMPANY; Wilmington, US.

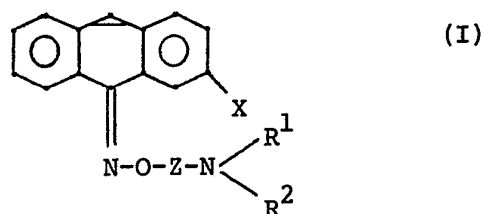
(72) Opfinder: Roy Teruyuki *Uyeda; US.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af tetra-
cycliske dibenzocycloheptener indeholdende en
kernekonddenseret cyclopropylgruppe**

DK 147281 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1,1a,6,10b-tetrahydrodi-benzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-(aminoalkyl)-oximforbindelser med den almene formel



hvor i X betyder H, F, Cl, Br, Z betyder C₂-C₃ alkylen, R¹ og R² betyder hver for sig H, C₁-C₄ alkyl eller kan sammen med nitro-

genatomet danne en ring



i hvilken W kan betyde

$-(\text{CH}_2)_4^-$, $-(\text{CH}_2)_5^-$ eller

$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2^-$, eller farmakologisk acceptable salte der-

af. Disse hidtil ukendte forbindelser har antidepressiv virkning.

Fra beskrivelsen til USA patent nr. 3.803.234 kendes N-(aminoalkyl- eller heterocycliske aminoalkyl)-dibenzocyclohepteniminderivater.

Endvidere kendes fra beskrivelsen til USA patent nr. 3.349.128 dibenzocycloheptener, som har en aminoalkylenether knyttet til iminonitrogenet, men som ikke indeholder en kernekondenseret cyclopropylgruppe.

Desuden kendes forbindelser med samme basiscarbonskelet men forskellige substituenten i 6-stillingen, jvf. beskrivelsen til USA patent nr. 3.574.199, hvor substituenten er aminoalkyl eller aminoalkyliden, beskrivelsen til USA patent nr. 3.547.933 og nr. 3.658.908, hvor substituenten er hydroxy eller lavere alkanoyloxy og forskellige aminoalkylgrupper, beskrivelsen til USA patent nr. 3.475.438, hvor substituenten er N-alkylpiperidin samt beskrivelserne til belgisk patent nr. 805.433 og fransk patent nr. 2.201.089, hvor substituenten er alkyleret imin.

Mentale forstyrrelser omfatter såvel psykoser som neuroser. Symptomer, som kræver behandling, indbefatter depression, angst, opihidselse og hallucinationer. Blandt de forbindelser, som især anvendes til behandling af såvel reaktive som endogene depressioner, er monoaminoxidase (MAO) inhibitorer såsom iproniazid, tranylcypromin, nialamid, phenelzin og pargylin samt de ikke-MAO-inhiberende tricycliske aromatiske dibenzazepiner, såsom imipramin, og dibenzocycloheptener, såsom amitriptylin.

Alle disse forbindelser har uheldige bivirkninger, der begrænser deres anvendelse. MAO-inhibitorer kan give godt resultat ved mildere former for depression, men risikoen for alvorlige toksiske virkninger er et kraftigt argument mod anvendelsen af disse forbindelser. De kan fremkalde leverbeskadigelse og akut hypertension, især hvis de indtages i forbindelse med ost, bananer eller andre

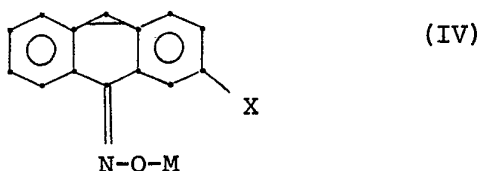
aminholdige fødevarer. MAO-inhibitorerne kan tillige fremkalde tremor, søvnløshed, hyperhydrosis, ophidselse, hypermanisk opførsel, forvirring, hallucinationer, konvulsioner og orthostatisk hypotension. De fremkalder ofte forvirring, svimmelhed, hovedpine, inhibering af ejakulation, vanskeligheder med vandladningen, svaghed, udmattelse, tør mund, forstoppelse og uklart syn.

Imipramin kan forårsage uklart syn, tør mund, forstoppelse, urinretention, orthostatisk hypotension, respirationsdepression, myo-cardialt infarct og hjertesvigt som følge af kongestion. Lignende vanskeligheder optræder ved amitriptylin.

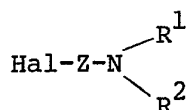
Der er et stadigt behov for psykoterapeutiske forbindelser, som har færre bivirkninger end de forbindelser, som anvendes i dag. Endvidere er der et forsat behov for psykoterapeutiske midler, der har andre virkningsmekanismer end de for tiden anvendte forbindelser, da ingen af disse er helt effektive.

Formålet med opfindelsen er derfor at fremstille nye, sikre og effektive psykoterapeutiske forbindelser med minimale bivirkninger.

I overensstemmelse hermed tilvejebringes forbindelserne med formlen I og farmaceutisk acceptable salte deraf ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen



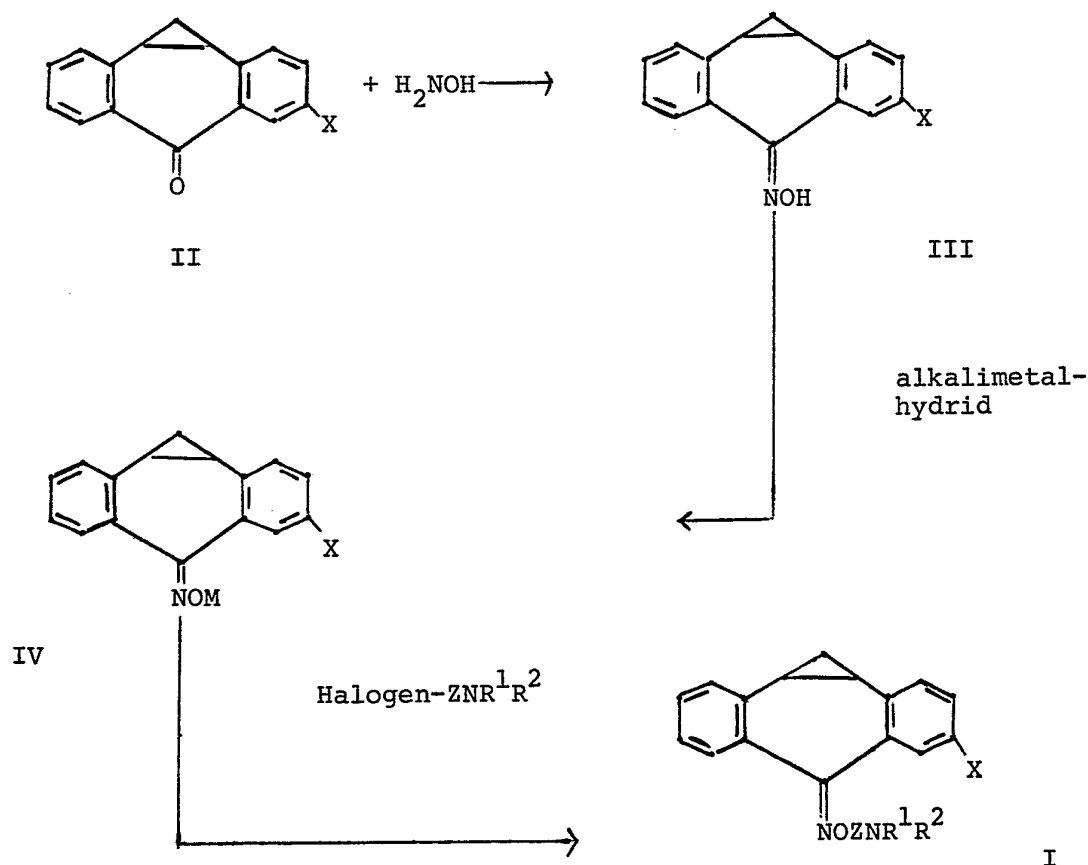
hvor M betyder et alkalimetall, og X er som ovenfor angivet, om-sættes med en forbindelse med formlen



hvor Hal betyder halogen, og R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og om ønsket en fremstillet forbindelse omdannes til et salt deraf med en acceptabel syre.

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af disse forbindelser indbefatter sådanne salte, der er fremstillet med i og for sig kendte fysiologisk acceptable syrer, og sådanne salte indbefatter hydrochlorider, sulfater, nitrater, phosphater, citrater, tartrater, maleater og lignende salte.

De her omhandlede forbindelser kan fremstilles som vist i nedenstående generelle reaktionsskema.



hvor R^1 , R^2 , X og Z har de ovenfor angivne betydninger, og M betyder et alkalimetall, idet reaktionerne $\text{II} \rightarrow \text{III} \rightarrow \text{IV}$ viser fremstillingen af udgangsmaterialet, medens $\text{IV} \rightarrow \text{I}$ repræsenterer analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Basisudgangsmaterialet, 5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on, er kommercielt tilgængeligt. Fremstillingen af de benzosubstituerede analoge forbindelser kan gennemføres ved tilpasning af de i nedenstående litteratursteder anførte syntesemetoder:

A.C. Cope et al., J. Am. Chem. Soc. 73, 1673 (1951)

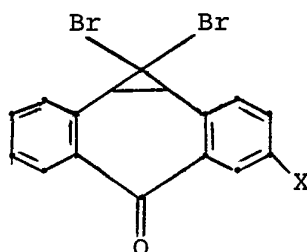
W. Treibs et al., Ber. 84, 671 (1951)

S. O. Winthrop et al., J. Org. Chem. 27, 230 (1962).

Ved en anden fremgangsmåde til fremstilling af udgangsforbindelserne sættes dichlorcarben til den kommercielt tilgængelige

5H-dibenzo[a,e]cyclohepten-5-on under anvendelse af den i beskrivelsen til USA patent nr. 3.547.933 anførte fremgangsmåde til dannelse af 1,1-dichlor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on. Ved omsætning af denne dichlorketon med $\text{POCl}_3\text{-PCl}_5$ og derpå med natriummethoxid i methanol eller triethylamin i methanolet fås 1,1-dichlor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-dimethylketal. Begge chloratomerne kan erstattes med hydrogen ved omsætning med lithiumhydrid-triethylboran (lithiumtriethylborhydrid) i hexamethylphosphoramid til dannelse af 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-dimethylketal. Ved behandling af denne ketal med syre fås 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on. Ved omsætning af denne keton med hydroxylamin fås 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim. En fordel ved denne fremgangsmåde er bibeholdelse af halogensubstituenten på den ene benzenring.

Ved en anden fremgangsmåde til fremstilling af udgangsforbindelserne omsættes de respektive 5-H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-oner med bromoform og base, (1,1-dibromdibenzocyclopropacycloheptenon ($X = \text{H}$ i formel A nedenfor) er først beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 89, 6348 (1967)), eller ved opvarmning under tilbagesvaling af en benzenopløsning af ketonen og phenyltribrommethylkviksølv til dannelse af de respektive 1,1-dibrom-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-oner med den almene formel



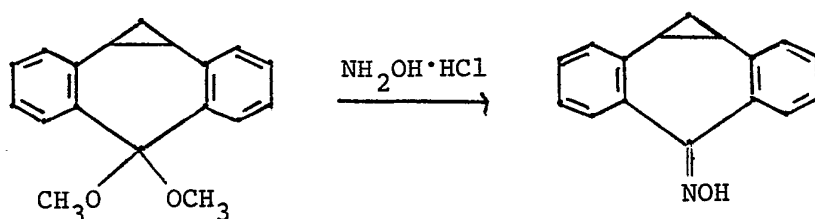
A

Ved omsætning af denne dibromketon med $\text{POCl}_3\text{-PCl}_5$ og derpå med triethylamin i methanol fås 1,1-dibrom-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-dimethylketal. Ombytning af begge bromatomerne med hydrogen gennemføres ved tilbagesvaling med lithiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran eller med lithium i tert.-butanol eller lithiumhydrid-triethylboran (lithiumtriethylborhydrid) i hexamethylphosphoramid til dannelse af 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]-

cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-dimethylketal. Ved omsætning af denne ketal med hydroxylamin-hydrochlorid i pyridin fås 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim.

Oximen fremstilles let ved omsætning af 6-oxoforbindelsen med hydroxylamin, sædvanligvis ved 50-25°C i 10-24 timer i nærværelse af en tertiær amin såsom pyridin som illustreret i det efterfølgende eksempel 1A.

En anden fremgangsmåde til fremstilling af den som udgangsmateriale anvendte 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim er ved omsætning af 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-dimethylketal med hydroxylamin-hydrochlorid i pyridin som illustreret i det efterfølgende eksempel 1C.



Der kan fremstilles substituerede oximer ud fra oximen ved dannelse af et alkalimetalsalt, hensigtsmæssigt ved omsætning af en molær mængde alkalimetahydrid, f.eks. det let tilgængelige natriumhydrid. Derpå omsættes alkalimetalsaltet med et halogenid med formelen Hal-ZNR¹R² i et indifferent, vandfrit opløsningsmiddel, f.eks. hexamethylphosphoramid, sædvanligvis ved 10-50°C i nogle få minutter op til 1 time eller mere. Det uorganiske alkalimetahalogenid udvaskes, og den O-substituerede oxim isoleres og renses.

De ved den her omhandlede analogifremgangsmåde fremstillede forbindelser indeholder en basisk gruppe, dvs. en amino- eller substitueret aminogruppe, som er 2-4 carbonatomer fra oxygenetherbindingen. Denne aminogruppe er saltdannende og letter fremstillingen af vandige opløsninger til farmaceutisk brug.

Til forskel fra de tilsvarende iminer har disse forbindelser tillige fremragende stabilitet under hydrolytiske betingelser. Til illustration af dette forhold omrøres en opløsning af 0,6 g N-(2-methylaminoethyl)-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-imin i 20 ml 0,5 M saltsyre ved 25°C i 20 timer.

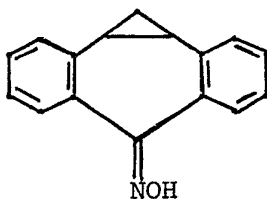
Opløsningen afkøles, og der tilsættes 10 ml 10%'s natriumhydroxidopløsning, og den udskilte olie ekstraheres to gange med en opløsning af 25%'s methylenchlorid i ether. De kombinerede organiske ekstrakter vaskes omhyggeligt med mættet saltvand, tørres, og opløsningsmidlet fjernes. NMR-spektret for remanensen (0,5 g) indikerer at ca. 40% af iminen er spaltet til ketonen.

Ved samme behandling af 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(methylamino)ethyl]oxim konstateres ingen spaltning. Denne stabilitet over for hydrolyse er fordelagtig ved fremstilling, opbevaring og anvendelse af farmaceutiske dosisformer.

Opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler, hvori alle dele er på vægtbasis, og temperaturer er i grader celcius, med mindre andet er anført.

Eksempel 1

A. 1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim



En opløsning af 6,6 g (0,03 mol) 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on og 8,4 g (0,12 mol) hydroxylamin-hydrochlorid i 120 ml pyridin tilbagesvales i 18,5 timer. Opløsningsmidlet fordampes under formindsket tryk, og remanensen opløses med en blanding af vand og methylenchlorid. Lagene adskilles, og det organiske lag vaskes med 10%'s saltsyre og derpå med en mættet saltopløsning, tørres, hvorefter opløsningsmidlet inddampes, og der fås 7,6 g rå 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim med smp. 201° (ex. methanol, tørret ved $110^{\circ}/0,1$ mm). NMR-spektret i CDCl_3 -DMSO- d_6 : singlet ved δ 10,9 (1H), multiplet ved 6,9-7,6 (8H), multiplet ved 2,1-2,6 (2H) og multiplet ved 1,3-1,8 (2H).

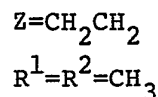
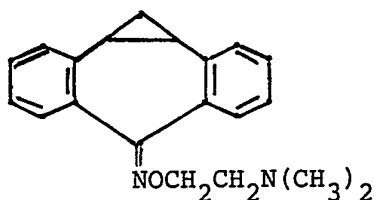
Analyse:

	C%	H%	N%
Beregnet for: $C_{16}H_{13}NO$:	81,46	5,57	5,95
Fundet:	81,48	5,68	6,08

Massespektrum:

Beregnet for $C_{16}H_{13}NO$:	235.0996
Fundet:	235.0997.

B. 1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-(dimethylamino)ethyl]oxim



En dispersion af 2,5 g 50%'s natriumhydrid i mineralolie (0,052 mol NaH) vaskes omhyggeligt med hexan. Til natriumhydridet sættes en opløsning af 4,8 g (0,020 mol) 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim i 80 ml vandfrit hexamethylphosphoramid (HMPA), og blandingen omrøres ved 25° i 1 time under nitrogen. Til det således dannede oximsalt sættes 3,8 g (0,026 mol) vandfrit 2-dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid, og blandingen omrøres ved 25° i 72 timer. Reaktionen afbrydes ved forsigtig tilsætning af 40 ml vand, hvorefter blandingen hældes i overskud af vand. Olien ekstraheres to gange med ether, og de kombinerede organiske lag ekstraheres to gange med 50 ml 10%'s salt-syre. Den sure opløsning vaskes omhyggeligt med ether, hvorefter den behandles med overskud af natriumhydroxidopløsning. Olien ekstraheres med ether, vaskes med mættet saltvand, tørres, hvorpå opløsningsmidlet fjernes. Remanensen tritureres med hexan, hvorved fås 3,8 g 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim med smp. 69-70° (fra cyclohexan).

NMR spektret ($CDCl_3$): Multiplet ved δ 6,9-7,5 (8H), triplet ($J=6\text{Hz}$) ved 4,3 (2H), singlet ved 2,2 overlejret af en multiplet ved 2,2-3,9 (10H) og en multiplet ved 1,3-1,9 (2H).

Analyse:

	C%	H%	N%
Beregnet for $C_{20}H_{22}N_2O$:	78,40	7,24	9,14
Fundet:	78,50	7,01	8,96.

Massespektrum:

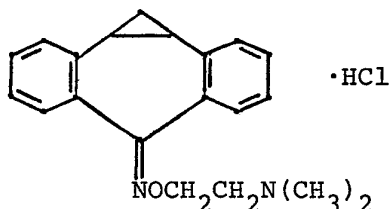
Beregnet for $C_{20}H_{22}N_2O$:	306,1731.
Fundet:	306,1694.

C. 1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim

En opløsning af 1,5 g (5,6 mol) 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-dimethylketal og 2,5 g hydroxylamin-hydrochlorid i 20 ml pyridin tilbagesvales i 18 timer. Opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, og remanensen opløses i en blanding af vand og methylenchlorid. Lagene adskilles, og det organiske lag vaskes med 10% saltsyre, med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og mættet saltvand, tørres, hvorefter opløsningsmidlet fjernes, og der fås 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim. Alle forbindelsens fysiske egenskaber er identiske med egenskaberne af forbindelsen fremstillet i eksempel 1A. Det skal bemærkes, at oximen danner et solvat med methanol.

Eksempel 2

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-t-on-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim-hydrochlorid

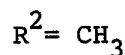
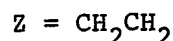
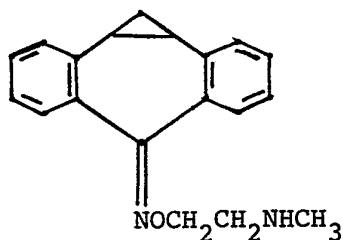


1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim fremstillet som beskrevet i eksempel 1 opløses i ether, og der mættes med vandfrit hydrogenchlorid. Bundfaldet frafiltreres og vaskes omhyggeligt med ether. Pro-

duktet omkrystalliseres af acetonitril og tørres ved 100° (0,1 mm Hg) smp. 169-171°.

Eksempel 3

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(methylamino)ethyl]oxim



En dispersion af 1,5 g 40% s natriumhydrid i mineralolie (0,025 mol NaH) vaskes omhyggeligt med hexan. Til natriumhydridet sættes en opløsning af 2,4 g (0,010 mol) 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim i 40 ml tørt hexamethylphosphoramid (HMPA). Blandingen omrøres ved 25° i 1 time under nitrogen. Til oximsaltet sættes 1,7 g (0,012 mol) 2-methylaminoethylchlorid-hydrochlorid, og blandingen omrøres ved 25° i 16 timer. Der gås frem analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, hvorved fås 2,5 g af en olie. Ved chromatografering på 25 g silicagel med ether som elueringsmiddel fjernes uomsat udgangsoxim. Det rå produkt udvindes med ethanol - 1% triethylamin som elueringsmiddel. Ved flashdestillation (0,1 μ, 180° bad) af methanolfraktionerne fås 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(methylamino)ethyl]oxim, smp. 100-101°.

NMR spektrum (CDCl₃): multiplet ved δ 6,8-7,5 (8H), triplet (J=6 Hz) ved 4,2 (2H), triplet (J=6 Hz) ved 2,8 (2H), singlet ved 2,4 overlejret på en multiplet ved 2,1-2,5 (5H) og en multiplet ved 1,3-1,8 (3H).

Massespektrum:

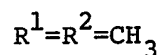
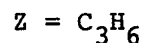
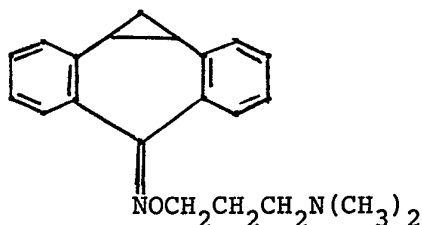
Beregnet for C₁₉H₂₀N₂O: 292.1575,

Fundet: 292.1546.

I nedenstående eksempler 4-11 giver omsætning af 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-oxim i form af natriumsaltet med det anførte alkylhalogenid som beskrevet i eksempel 1 det angivne produkt.

Eksempel 4

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[3-(dimethylamino)propyl]oxim



Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ovenstående forbindelse under anvendelse af 3-dimethylamino-propylchlorid-hydrochlorid som halogenaminoforbindelsen. Ved krystallisation fra cyclohexan fås forbindelsen med smp. 83-83,5°.

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ 7,0-7,5 (8H), triplet (J = 6 Hz) ved 4,2 (2H), singlet ved 2,1 overlejret på en multiplet ved 2,1-2,7 (4H) og en multiplet ved 1,3-2,1 (4H).

Analyse:

	C%	H%	N%
Beregnet for C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O:	78,71	7,55	8,74
Fundet:	78,79	7,42	8,73

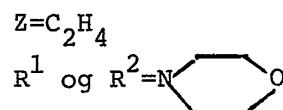
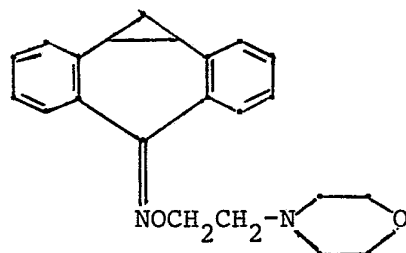
Massespektrum:

Beregnet for C₂₁H₂₅N₂O (M+1): 321,1995

Fundet: 321.2009.

Eksempel 5

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-
-6-on-O[2-morpholino)ethyl]oxim

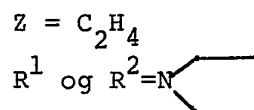
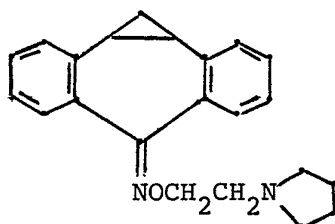


Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ovenstående forbindelse under anvendelse af N-(2-chlorethyl)-morpholin-hydrochlorid. Smp. 90-91° efter krystallisation fra isopropylalkohol.

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ7,0-7,6 (8H), triplet (J=6 Hz) ved 4,3 (2H), multiplet ved 3,5-3,9 (4H), multiplet ved 2,2-2,8 (8H) og multiplet ved 1,4-1,8 (2H).

Eksempel 6

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-
-6-on-O-[2-(pyrrolidino)ethyl]oxim

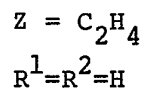
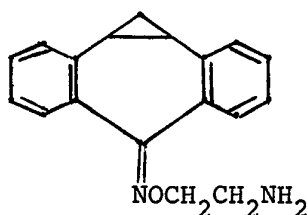


Denne forbindelse fremstilles under anvendelse N-(2-chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid, smp. (isopropylalkohol) 96-96,5°.

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ7,0-7,7 (8H), triplet (J=6 Hz) ved 4,3 (2H), multiplet ved 2,1-3,0 (8H) og multiplet ved 1,4-1,9 (6H).

Eksempel 7

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-
-6-on-O-(2-aminoethyl)oxim

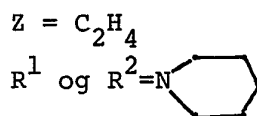
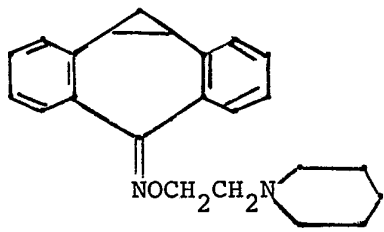


Denne forbindelse fremstilles under anvendelse af 2-chlor-ethylamin-hydrochlorid, smp. 133-134^o (isopropylalkohol).

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ7,0-7,5 (8H), triplet (J=6 Hz) ved 4,2 (2H), triplet (J=6 Hz) ved 2,9 (2H), multiplet ved 2,2-2,6 (2H), multiplet ved 1,4-1,9 (2H) og singlet ved 1,2 (2H, udbytte = D₂O).

Eksempel 8

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-(2-piperidinoethyl)oxim

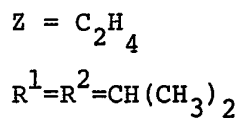
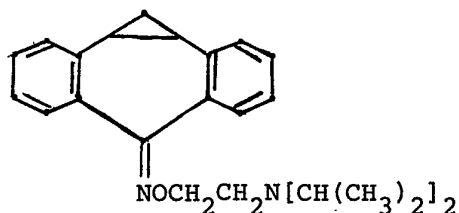


Denne forbindelse fremstilles under anvendelse af N-(2-chlor-ethyl)piperidin-hydrochlorid, smp. 75-76^o (isopropylalkohol).

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ7,0-7,6 (8H), triplet (J=6 Hz) ved 4,3 (2H), multiplet ved 2,2-2,9 (8H) og multiplet ved 1,3-1,8 (8H).

Eksempel 9

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(diisopropylamino)ethyl]oxim

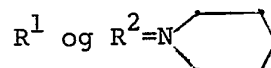
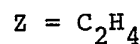
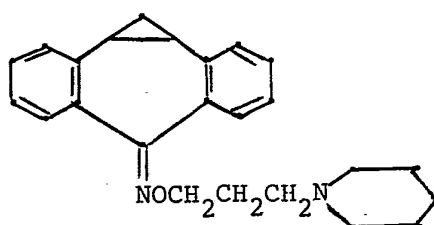


Denne forbindelse fremstilles under anvendelse af 2-diisopropylaminoethylchlorid, smp. 97-98° (isopropylalkohol).

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ7,0-7,6 (8H), triplet (J = 7 Hz) ved 4,1 (2H), multiplet ved 2,2-3,2 (6H), multiplet ved 1,4-2,0 (2H) og dublet (J=7 Hz) ved 1,0 (12H).

Eksempel 10

1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[3-(piperidino)propyl]oxim

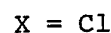
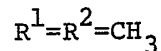
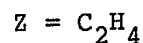
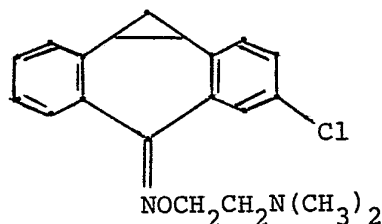


Denne forbindelse fremstilles under anvendelse af N-(3-chlorpropyl)-piperidin-hydrochlorid. Der foretages flashdestillation ved 2 μ (badtemperatur 200°).

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ6,9-7,5 (8H), triplet (J=6 Hz) ved 4,2 (2H) og multiplet ved 1,1-2,7 (18H).

Eksempel 11

4-Chlor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim



Der foretages flashdestillation ved 0,1 μ (badtemperatur 160°).

NMR spektrum (CDCl₃): Multiplet ved δ7,0-7,5 (7H), triplet (J = 6 Hz) ved 4,3 (2H), singlet ved 2,2 overlejret på en multiplet ved 2,1-2,9 (10H) og multiplet ved 1,4-1,8 (2H).

4-Chlordibenzocycloheptenonoximen fremstilles ved omsætning af 4-chlor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,c]-cyclopropa[c]cyclo-

hepten-6-on med hydroxylamin-hydrochlorid analogt med den i eksempel 1A beskrevne måde. Natriumsaltet omsættes derpå med 2-dimethyl-aminoethylchlorid-hydrochlorid som beskrevet i eksempel 1B.

De ved den her omhandlede analogifremgangsmåde fremstillede forbindelser med antidepressiv virkning kan anvendes til behandling af psykiatriske depressioner af den reaktive og endogene type på en vilkårlig måde, som bevirker kontakt mellem den aktive forbindelse og indvirkningsstedet i det varmblodede dyr. Foruden antidepressiv virkning har forbindelserne også en gunstig sedativ virkning. De kan indgives på vilkårlig konventionel måde enten som individuelle terapeutiske midler eller i kombination med andre terapeutiske midler. De kan indgives alene, men indgives sædvanligvis med et farmaceutisk bærestof valgt under hensyntagen til den pågældende indgifts måde og almindelig farmaceutisk praksis.

Den indgivne dosis vil naturligvis variere afhængigt af kendte faktorer såsom det pågældende middels pharmacodynamiske karakteristika samt dets indgifts måde- og vej, det behandlede individs alder, sundhedstilstand og vægt, symptomernes natur og udstrækning, arten af eventuel parallelbehandling, behandlingsfrekvensen og den ønskede virkning. Sædvanligvis kan den daglige dosis aktiv bestanddel være ca. 0,01-50 mg pr. kg legemsvægt. Almindeligvis er doser på 0,05-40, fortrinsvis 0,1-20 mg pr. kg legemsvægt pr. dag indgivet i opdeltede doser 2-4 gange om dagen eller i form af præparater med forsinket frigørelse effektive til opnåelse af ønskede resultater.

Præparater, der er egnede til intern indgift, indeholder fra ca. 2 mg til ca. 10 mg aktiv bestanddel pr. enhed. I disse farmaceutiske præparater er den aktive bestanddel sædvanligvis tilstede i en mængde på ca. 0,01-90 vægtprocent, baseret på præparatets totale vægt.

Den aktive bestanddel kan indgives oralt i faste dosisformer såsom kapsler, tabletter og pulvere, eller i flydende dosisformer, såsom eliksirer, sirupper og suspensioner. Den kan også indgives parenteralt i sterile flydende dosisformer, eller rectalt i form af suppositorier.

Gelatinekapsler indeholder den aktive bestanddel og pulverformige bærestoffer såsom lactose, saccharose, mannitol, stivelse, cellulosederivater, magnesiumstearat, stearinsyre og lignende. Tilsvarende strækkemidler kan anvendes til fremstilling af komprimerede tabletter. Såvel tabletter som kapsler kan fremstilles i form af

produkter med forhalet frigørelse til tilvejebringelse af kontinuerlig frigørelse af præparatet over nogle timer. Pressede tabletter kan være sukkerovertrukne eller filmovertrukne for at maskere en eventuel ubehagelig smag og for at beskytte tabletten mod atmosfæren, eller de kan være entero-overtrukne med henblik på selektiv disintegrering i mave-tarmkanalen.

Flydende dosisformer til oral indgift kan indeholde farvestoffer og smagsstoffer for at gøre indtagelsen mere acceptabel.

Sædvanligvis er vand, en passende olie, saltopløsning, vandig dextrose (glucose) og beslægtede sukkeropløsninger og glycoler såsom propylenglycol eller polyethylenglycoler egnede bærestoffer til parenterale opløsninger. Opløsninger til parenteral indgift indeholder fortrinsvis et vandopløseligt salt af den aktive bestanddel, egnede stabiliseringsmidler og om nødvendigt pufferstoffer. Antioxdationsmidler såsom natriumbisulfit, natriumsulfit eller ascorbinsyre enten alene eller i blanding er egnede stabiliseringsmidler. Endvidere kan anvendes citronsyre og salte deraf samt natrium EDTA (ethylendiamintetraeddikesyre). Endvidere kan parenterale opløsninger indeholde konserveringsmidler såsom benzalkoniumchlorid, methyl- eller propyl-paraben og chlorbutanol.

Suppositorier indeholder den aktive bestanddel i en egnet olieagtig eller vandopløselig basis. Den olieagtige type indbefatter kakaosmør og fedtstoffer med lignende egenskaber. Den vandopløselige type indbefatter polyethylenglycoler.

Egnede farmaceutiske bærestoffer er iøvrigt beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin, der er et standardværk på dette område.

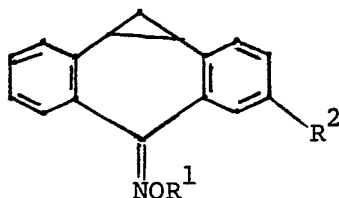
Biologisk afprøvning

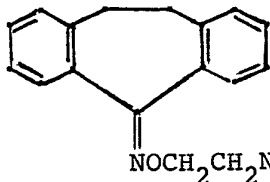
En standardmetode til påvisning og sammenligning af antidepressiv virkning af de fremstillede forbindelser, for hvilken der er god korrelation med virkningen hos mennesker, er forhindringen af tetrabenazininduceret sedation og depression hos mus, jvf. Everett, "The Dopa Response Potentiation Test and Its Use in Screening for Antidepressant Drugs", side 164-167 i "Antidepressant Drugs" (Proceedings of the First International Symposium), S. Garattini og M. N. G. Dukes, eds., 1967).

Grupper på 10 hunmus (Carworth CF₁S) med en vægt på 18-21 g fastes i 1,5 timer og intuberes med en antagonist i orale doser på

0, 5, 25 og 125 mg/kg eller 0, 1, 3, 9, 27 og 81 mg/kg i 0,20 ml 1% "Methocel" (methylcellulose). 30 minutter senere indgives musene intraperitonealt tetrabenazin opløst i 0,20 ml 0,05 M KCl-opløsning med pH-værdi 2,0 i en mængde på 32 mg/kg. En time efter indgivelsen af antagonist og 30 min. efter indgivelsen af tetrabenazinen undersøges musene for tegn på eksplorativ aktivitet og ptosis (lukning af øjenlåg). Normal eksplorativ aktivitet (ophævelse af sedation) registreres, når en mus efter løftning ved halen fra en gruppe på 10 i en forsøgskasse og anbringelse på låget til en forsøgskasse af rustfrit stål (31,3 x 20,3 x 0,14 cm trådnet) enten drejer hovedet horisontalt 30° i begge retninger eller bevæger sig til kanten af trådnettet i løbet af 10 sek. efter anbringelse på trådnettet. Ophævelse af ptosis registreres, når efter nøjagtig 2 sek. efter anbringelse af musen vendende imod iagttageren lukning af øjenlåg er mindre end 50% i begge øjne. Resultaterne er anført i nedenstående tabel.

Antagonisme ved tetrabenazin-induceret depression hos
mus oralt 1 time efter indgivelse

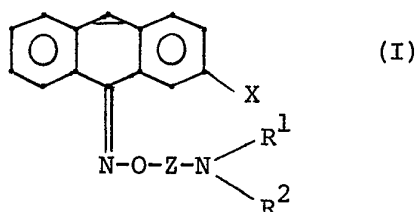


Forbindelse		ED ₅₀ (mg/kg ved prævention af tab af eksplorativ aktivitet)	Ptosis
<u>R²</u>	<u>R¹</u>		
H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2,3	0,4
H	-CH ₂ CH ₂ NH ₂ ·HCl	0,10	0,09
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	15,6	9,0
H	-CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	1,9	0,33
Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	11,2	7,2
H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl	1,4	0,5
H	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	0,25	0,09
H	-CH ₂ CH ₂ N 	10,4	4,8
H	-CH ₂ CH ₂ N 	3,0	1,0
H	-CH ₂ CH ₂ N 	4,7	1,7
H	-CH ₂ CH ₂ N[CH(CH ₃) ₂] ₂	5,2	3,3
Amitriptylin ("ELAVIL")		4,7	1,7
imipramin ("TOFRANIL")		3,0	2,5
 NOCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl		6,5	3,2

USA Patent nr. 3.349.128

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-on-O-(aminoalkyl)-oxim-forbindelser med den almene formel



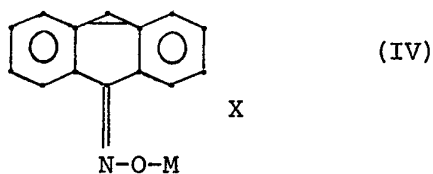
hvor X betyder H, F, Cl, Br, Z betyder C₂-C₃ alkylen, R¹ og R² betyder hver for sig H, C₁-C₄ alkyl eller kan sammen med nitrogenatomet danne en ring



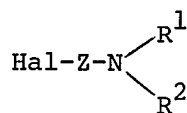
i hvilken W betyder

-(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- eller

-(CH₂)₂O(CH₂)₂-, eller farmakologisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formelen



hvor M betyder et alkalimetal, og X er som ovenfor angivet, omsættes med en forbindelse med formelen



hvor Hal betyder halogen, og R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, og om ønsket en fremstillet forbindelse omdannes til et salt deraf med en acceptabel syre, eller basen frigøres fra et syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer: