

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126622

Int. Cl. C 07 d 41/08 kl. 12p-5
C 07 d 93/14 12p-4/05

Patentsøknad nr. 1313/68 Inngitt 4.4.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 15.10.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 5.3.1973

Prioritet begjært fra: 13.4.1967 Storbritannia,
nr. 17115/67

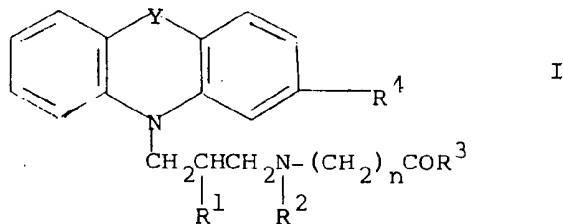
Aktiebolaget LEO,
Långvinkelsgatan 166, Hälsingborg, Sverige.

Oppfinnere: Edgar Eriksoo, S:t Clemensgatan 32, Hälsingborg,
Hans Jacob Fex, S:t Clemensgatan 46, Hälsingborg,
Knut Bertil Högberg, Murmästaregatan 12, Hälsingborg,
Paul Hans Otto Josef Kneip, Tågagatan 27B, Hälsingborg,
Henri René Mollberg, Floragatan 7, Påarp og
Oskar Adolf Rohte, Älgögatan 17, Råå, alle: Sverige.

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

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye
farmasøytisk verdifulle heterosykliske aminoketoner.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av nye heterosykliske aminoketoner med verdifulle farmakologiske egenskaper og med den generelle formel I:



126622

hvor Y betegner S, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ og CH=CH ,

R^1 betegner H eller CH_3 ,

R^2 betegner en alkylgruppe med maksimalt 4 karbonatomer,

n betegner 1, 2 og 3, (n = 1 er foretrukket)

R^3 betegner en fenyl-, tienyl-, furyl- pyrryl-gruppe med maksimalt tre like eller forskjellige substituentter, som er fluor, klor, hydroksey eller trifluormetyl, såvél som alkyl og alkoksy med høyst 4 karbonatomer, eller

R^3 betegner en fenylgruppe som i 3,4-stillingene er substituert med en alkylidendioksy- eller sykloalkylidendioksy-gruppe med høyst 6 karbonatomer eller med en etylendioksygruppe,

R^4 betegner hydrogen, fluor, klor, metoksy, trifluormetyl eller dimetylsulfamoyl,

og farmasøytisk aksepterbare addisjonssalter av disse.

Det er blitt funnet at forbindelsene etter nærværende oppfinnelse er farmakologisk aktive, særlig overfor det sentrale nervesystem. De potensierte apomorfin og har para-sympatolytisk og sympatomimetisk aktivitet. De motarbeider også virkningene av reserpin, hvilket er særlig karakteristisk for forbindelsene hvor Y står for $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ og særlig hvor n = 1. Forbindelsene med formelen (I), hvor Y står for S, har i tillegg en sedativ virkning. Da forbindelsene etter oppfinnelsen også viser en overraskende lav giftighet, kan de brukes terapeutisk ved tilstander i forbindelse med det sentrale nervesystem, særlig endogene depresjoner. En annen fordelaktig egenskap ved de foretrukne forbindelser, hvor Y står for $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, er fraværet av potensierte hypnotika av barbiturat-type.

Skjønt den foranstående formel omfatter forbindelser med et relativt vidt spektrum av farmakologiske egenskaper som varierer avhengig av stillingen og naturen for de individuelle substituentter, synes det å være en felles egenskap for dem at de alle er aktive på det sentrale nervesystem og oppviser en bemerkelsesverdig lav giftighet.

De foretrukne forbindelser har ingen målbar giftighet ved orale doser hos mus opp til 2,5 g/kg (d.v.s. LD 50 >2500 mg/kg og LD 5 >2500 mg/kg), mens de har farmakologisk aktivitet ved omtrent de samme doser som kjente vanlig foretrukne antidepressive midler, for hvilke giftighetsverdiene er gjengitt nedenfor.

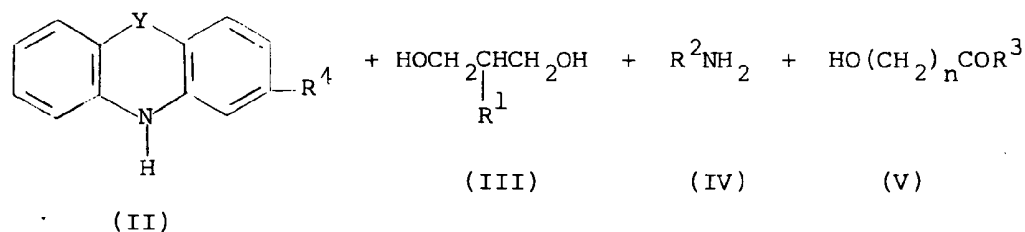
	LD 50 p.o. mus mg/kg	LD 5 p.o. mus mg/kg
Imipramin	660	320
Amitriptylin	305	202
Desipramin	500	325

Denne lave giftighet er av særlig betydning i betraktning av den høye forekomst av selvmord som utføres med antidepressive midler.

En særlig foretrukket og fordelaktig forbindelse er N-metyl-N-(4-klorbenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz (b,f)-azepin-5-yl)-propylamin.

Karbonylgruppen er vesentlig for den farmakologiske aktivitet. Hvis karbonylgruppen erstattes med en metylengruppe som i N-metyl-N-(3-fenyl-propyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz (b,f)-azepin-5-yl)-propylamin, har forbindelsen ingen interessante farmakologiske egenskaper.

Forbindelsene med den generelle formel (I) kan betraktes å være bygget opp fra de følgende fire komponenter, nemlig



hvor symbolene Y, R¹, R², R³, R⁴ og n, slik som de anvendes i disse formler og i den følgende beskrivelse, er som foran definert,

og kan fremstilles ved en rekke reaksjoner; hvor aminene (II) og (IV) behandles med reaksjonsvillige estere av alkoholene (III) og

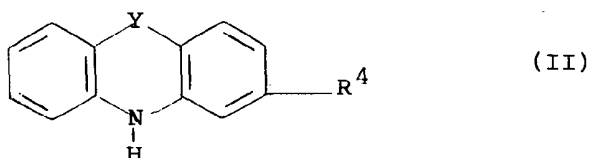
126622

(V). Rækkefølgen mellom komponentene i molekylet bestemmes av forbindelsenes struktur som vist i den generelle formel (I). Bindingene mellom komponentene kan imidlertid opprettes i en vilkårlig rekkefølge, som angitt nedenfor.

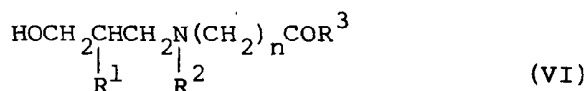
Fra et generelt synspunkt kan forbindelsene derfor fremstilles ved å omsette aminene med formlene (II) og (IV) trinnvis med reaksjonsdyktige estere av alkoholene med formlene (III) og (V), og trinnene velges slik at komponentene vil bli kondensert for suksessivt å danne forbindelsen med formelen (I), som, hvis ønsket, kan overføres til et farmasøytisk aksepterbart addisjonssalt. Reaksjonen kan utføres i et inert oppløsningsmiddel, og aminet med formelen (II) kan anvendes i form av et salt av et alkalimetall, fortrinnsvis litium eller natrium.

Karbonylgruppene av alkoholen $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COR}^3$ eller et mellomprodukt avledet fra denne er fortrinnsvis eller når det er nødvendig, reversibelt beskyttet på en i og for seg kjent måte, fortrinnsvis som et ketal av en mono- eller di-funksjonell alkohol.

Ifølge den første utførelsesform for denne fremgangsmåte behandles et amin med den generelle formel (II)



hvor Y og R^4 har foran angitte betydning, eller et alkalimetallsalt av dette, fortrinnsvis litium- eller natriumsaltet, med en reaksjonsvillig ester av en alkohol, f.eks. en hydrohalogen- eller sulfonsyreester, med den generelle formel (VI)

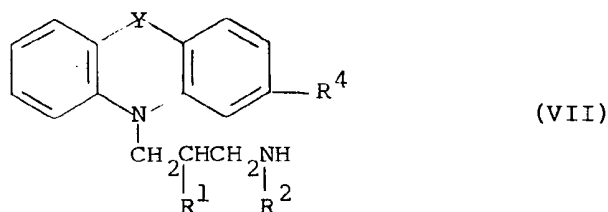


hvor R^1 , R^2 og R^3 har foran angitte betydning, i nærvær av et syrebindende middel, slik som natriumamid. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et inert, organisk oppløsningsmiddel,

slik som benzen, toluen, xylen eller dioksan ved oppvarming ved en temperatur mellom 50°C og kokepunktet for reaksjonsblandingen.

Som reaksjonsdyktige estere av alkoholen med den generelle formel (VI) kommer særlig estrene av hydrohalogensyrer (HCl, HBr eller HJ) og aromatiske eller alifatiske sulfonsyrer i betraktning.

Ved en annen variasjon av den generelle prosess behandles et sekundært amin med den generelle formel (VII)



hvor R_1 , R_2 , R_4 og Y har foran angitte betydning, med en reaksjonsvillig ester av en alkohol, f.eks. en hydrohalogen- eller sulfonsyreester, med den generelle formel (V)



i hvilken karbonylgruppen kan være reversibel under reaksjonen, fortrinnsvis som et ketal av en mono- eller di-funksjonell alkohol, hvor R^3 og n har foran angitte betydning,

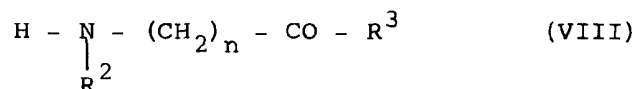
i nærvær av et syrebindende middel. Som reaksjonsvillige estere av alkoholen (V) er de av saltsyre og hydrobromsyre særlig egnede. Reaksjonen utføres i nærvær av et syrebindende middel, slik som et hydroksyd, karbonat eller hydrogenkarbonat av et alkali- eller jordalkalimetall, eller i nærvær av et overskudd av det sekundære amin med formelen (VII). Reaksjonen kan utføres i forskjellige oppløsningsmidler, slik som hydrokarboner, etere, estere, ketoner, eller i blandinger av et slikt oppløsningsmiddel med vann ved en temperatur fra 0°C til kokepunktet for reaksjonsblandingen.

Ifølge en tredje utførelsesform for fremgangsmåten kan forbindelser med den generelle formel (I) oppnås ved å behandle et amino-

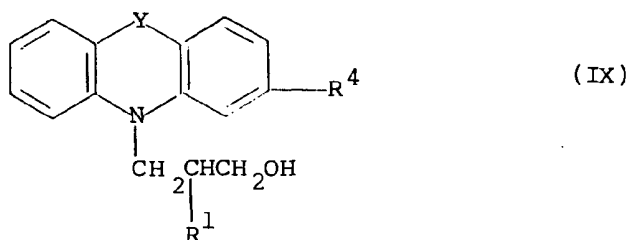
126622

6

keton med den generelle formel (VIII)



hvor R^2 , R^3 og n har foran angitte betydning, med en reaksjonsvillig ester av en alkohol, f.eks. en hydrohalogen- eller sulfonsyreester, med den generelle formel (IX)



hvor R^1 , R^4 og Y har foran angitte betydning, hvorefter den erholdte forbindelse, hvis ønsket, overføres til et farmasøytisk aksepterbart addisjonssalt på i og for seg kjent måte.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddelmedium ved en temperatur fra 50°C til kokepunktet for reaksjonsblandingen med eller uten et syrebindende middel, slik som et alkalihydroksyd, amid, karbonat eller hydrogenkarbonat. I stedet for et syrebindende middel kan et overskudd av aminkomponenten anvendes ved denne fremgangsmåte.

For terapeutiske formål kan basene med den generelle formel (I), anvendes som slike eller i form av sure addisjonssalter som inneholder anioner som er farmasøytisk aksepterbare, slik som hydroklorider, hydrobromider, fosfater, nitrater, sulfater, hydrogenoksalater, oksalater, succinater, tartrater, metansulfonater og etandisulfonater, slik at de gunstige fysiologiske egenskaper ikke påvirkes av bi-effekter som kan tilskrives anionene. For noen formål kan de anvendes i form av kvaternære ammoniumsalter som oppnås ved omsetning med organiske halogenider eller andre reaksjonsdyktige organiske estere (f.eks. metyl- eller etyljodid,

klorid, eller bromid, eller alkyl- eller benzyklorid eller -bromid, metyl- eller etylsulfat eller benzensulfonat).

De beskrevne forbindelser kan administreres på en hensiktsmessig måte, f.eks. oralt i form av tabletter eller kapsler eller parenteralt i form av oppløsninger eller suspensjoner i farmakologisk aksepterbare bærere.

De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen.

126622

8

Eksempel 1.

15,2 deler 3-metylaminopropanol oppløses i 50 deler benzen, og 11,3 deler ω -kloracetofenon tilsettes, fulgt av en oppløsning av 5,2 deler kaliumhydroksyd i 50 deler vann. Etter tilbakeløpsbehandling i 4 timer kjøles reaksjonsblandingen til romtemperatur, og den vandige fase skilles fra. Benzenoppløsningen fordampes til tørrhet i vakuum. Residuet inneholder N-metyl-N-benzoylmetyl-3-aminopropanol-1. Det kan renses ved krystallisering som hydrogenoksalatet. S.p. 162°C (fra butanon).

17,3 deler N-metyl-N-benzoylmetyl-3-aminopropanol-1 oppløses i 50 volumdeler tørr kloroform. En oppløsning av 10,9 deler tionylklorid i 50 volumdeler tørr kloroform tilsettes i løpet av 1 time under omrøring ved romtemperatur. Deretter tilbakeløpsbehandles oppløsningen i 3 timer og fordampes til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses i etanol. Under omhyggelig tilsetning av eter og under avkjøling skiller hydrokloridet av N-metyl-N-(3-klorpropyl)-benzoylmetyl-amin seg ut og filtreres fra. Sp.p. $139 - 140^{\circ}\text{C}$.

9,8 deler 10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin oppløses i 10 deler tørr toluen, og 3,1 deler natriumamid tilsettes, og blandingen tilbakeløpsbehandles og røres om i 4 timer. En oppløsning av 13,5 deler N-metyl-N-(3-klorpropyl)-benzoylmetyl-amin i 20 deler tørr toluen tilsettes dråpevis, og blandingen røres om og tilbakeløpsbehandles i 8 timer.

Etter avkjøling til romtemperatur tilsettes vann forsiktig til reaksjonsblandingen, og toluenoppløsningen ekstraheres med vann, til hvilket saltsyre er tilsatt, slik at den vandige fase oppnår pH-verdien 5. Det vandige ekstrakt fjernes, og toluenfasen fordampes til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses i 50 deler metanol, og en oppløsning av 4,5 deler oksalsyre i 60 deler butanon tilsettes. Etter avkjøling krystalliserer N-metyl-N-benzoylmetyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propyl-amin-hydrogenoksalatet, og filtreres fra. S.p. $158 - 159^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2.

26,6 deler N-metyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og 23 deler m-kloracetofenon oppløses i 200 deler benzen, og en oppløsning av 16,8 deler natriumhydrogenkarbonat i 100 deler vann tilsettes. Reaksjonsblandingen røres om og tilbake-løpsbehandles i 3 timer. Etter avkjøling skilles den vandige fase fra og kastes. Den organiske fase ekstraheres med vann. Saltsyre tilsettes inntil pH = 5 er oppnådd i den vandige fase. Den vandige fase skilles fra og kastes. Den organiske fase ekstraheres deretter med n-saltsyre inntil ekstraktet har en sterkt sur reaksjon. Ekstraktet gjøres deretter alkalisk ved tilsetning av kaliumkarbonat og ekstraheres med eter. Eterekstraktet tørres, fordampes til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses i 100 deler metanol, og en oppløsning av 9 deler oksalsyre i 120 deler butanon tilsettes. Etter kjøling krystalliserer hydrogenoksalatet av N-metyl-N-benzoylmetyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og filtreres fra. S.p. 158 - 159°C.

Eksempel 3.

19,5 deler 2-brommetyl-2-fenyl-1,3-dioksolan tilsettes til en oppløsning av 56 deler metylamin i 150 deler metanol og oppvarmes i en autoklav til 160°C i løpet av 16 timer. Etter kjøling helles reaksjonsblandingen i vann og ekstraheres med eter. Det eteriske ekstrakt tørres, fordampes til tørrhet, og residuet oppløses i etanol. Hydrogenklorid innføres. Hydrokloridet av 2-metylaminometyl-2-fenyl-1,3-dioksolan skiller seg ut som en krystallinsk felling og filtreres fra. S.p. 230°C.

2,5 deler 2-metylaminometyl-2-fenyl-1,3-dioksolan oppløses i 25 deler acetonitril, og 5 deler 5-[3-(4-toluensulfonyloksy)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin (fremstilt fra 5-(3-hydroksypropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin og 4-toluensulfonylklorid på kjent måte) tilsettes, og reaksjonsblandingen tilbake-løpsbehandles i 4 timer. Etter kjøling til romtemperatur tilsettes 1,35 deler hydrogenklorid i 10 deler vann. Oppløsningen får henstå ved romtemperatur i 16 timer og helles deretter i en oppløsning av 10 deler kaliumkarbonat i vann. Den resulterende blanding ekstraheres med eter. Det eteriske ekstrakt fordampes til

126622

10

tørrhet i vakuum. Residuet oppløses i butanon, og en oppløsning av oksalsyre i butanon tilsettes. Etter kjøling krystalliserer hydrogenoksalatet av N-metyl-N-benzoylmetyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og filtreres fra. S.p. 158-159°C.

På samme måte som i eksemplene foran fremstilles de følgende forbindelser:

N-metyl-N-(3-klorbenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 160°C.

N-metyl-N-(4-klorbenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylaminhydroklorid, S.p. 154-156°C.

N-metyl-N-(4-fluorbenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 151-153°C.

N-metyl-N-(2-metoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 139-141°C.

N-metyl-N-(3-metoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 156-157°C.

N-metyl-N-(4-metoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylaminhydroklorid. S.p. 212°C (spaltning).

N-metyl-N-(3,4-dimetoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 187-189°C.

N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 153-154°C.

Eksempel 4.

10,5 deler 2,N-dimetyl-3-(2-metoksyfenotiazin-10-yl)-propylamin og 6,2 deler ω-kloracetofenon oppløses i 60 deler benzen, og en oppløsning av 3,8 deler kaliumhydroksyd i 15 deler vann tilsettes. Reaksjonsblandingen tilbakesløpsbehandles i 3 timer. Den vandige fase skilles fra og kastes. Benzenoppløsningen fordampes til

törrhet i vakuum, og residuet oppløses i eter. Hydrogenkloridgass innføres og gir det krystallinske klorid av N-benzoylmetyl-2,N-dimetyl-3-(2-metoksy-fenotiazin-10-yl)-propylamin. S.p. 145-150°C.

På samme måte som i eksemplet foran fremstilles de følgende forbindelser:

N-benzoylmetyl-N-metyl-3-(2-klorfenotiazin-10-yl)-propylamin, fra N-metyl-3-(2-klorfenotiazin-10-yl)-propylamin og ω -kloracetofenon.

N-metyl-N-(4-metylbenzoylmetyl)-3-(5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin fra N-metyl-3-(5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og ω -klor-4-metylacetofenon, S.p. 190-191°C (spaltning).

N-metyl-N-(4-hydroksybenzoylmetyl)-3-(5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin fra N-metyl-3-(5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og ω -klor-4-hydroksyacetofenon (olje).

N-metyl-N-(2-pyrrolylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin fra N-metyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og brommetyl-2-pyrrolylketon. S.p. 131-132°C (base).

N-metyl-N-(2-fyroylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogen-oksalat. S.p. 170-171°C (spaltning).

N-metyl-N-[3,4-(2-pentyliden)-dioksybenzoylmetyl]-3-(10,4-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogen-oksalat. S.p. 147-149°C.

N-metyl-N-[5-klor-2-tenoylmetyl]-3-(2-dimetylsulfamoylfenotiazin-10-yl)-propylamin fra N-metyl-3-(2-dimetylsulfamoylfenotiazin-10-yl)-propylamin og brommetyl-5-klor-2-tienylketon (olje).

N-metyl-N-(2-pyrrolylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin base. S.p. 131-132°C.

126622

12

Eksempel 5.

15 deler N-metyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin oppløses i 140 deler tørr aceton, og 16,7 deler kaliumkarbonat tilsettes. Blandingen kjøles i is, og under omrøring tilsettes en oppløsning av 28,4 deler 2-klorpropiofenon dråpevis i løpet av 1 time. Omrøringen fortsettes deretter i 4 timer ved romtemperatur. Derpå tilsettes 5,5 deler acetanhydrid, og reaksjonsblandingen får henstå over natten ved romtemperatur. Deretter filtreres reaksjonsblandingen. Residuet ekstraheres med 50 deler varm metanol, og ekstraktet forenes med filtratet. Deretter tilsettes 200 deler vann og kaliumkarbonat til pH = 9. Blandingen ekstraheres med eter. Ekstraktet tørres og fordampes til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses deretter i metanol. Etter kjøling skiller N-metyl-N-(2-benzoyletyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-5-yl)-propylamin seg ut som en krystallinsk base. S.p. 100-102°C.

På samme måte som i eksemplet ovenfor fremstilles de følgende forbindelser fra de tilsvarende sekundære aminer:

N-metyl-N-[2-(4-fluorbenzoyl)-etyl]-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 152-153°C.

N-metyl-N-(2-benzoyletyl)-3-(2-klorfenotiazin-10-yl)-propylamin-hydroklorid. S.p. 154-156°C.

Eksempel 6.

15 deler N-metyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin oppløses i 140 deler tørr toluen. 12,2 deler 4-klorbutyrofenon og 0,28 deler kaliumjodid tilsettes. Reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles i 16 timer og ekstraheres etter kjøling med vann. Ekstraktet fjernes. Deretter fordampes toluenoppløsningen til tørrhet. Residuet oppløses i 50 deler aceton, og 17 deler acetanhydrid tilsettes. Reaksjonsblandingen får henstå ved romtemperatur i 24 timer og helles deretter i isvann. Kaliumkarbonat tilsettes til pH = 9, og blandingen ekstraheres med eter. Eterekstraktet fordampes til tørrhet. Residuet oppløses i metanol, og en oppløsning av oksalsyre i butanon tilsettes. Etter kjøling skiller krystaller av N-metyl-N-(3-benzoylpropyl)-3-(10,11-di-

hydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat seg ut og filtreres fra. S.p. 173-175°C.

På samme måte som i eksemplet foran fremstilles den følgende forbindelse fra det samme sekundære amin, nemlig

N-metyl-N-[3(4-fluorbenzoyl)-propyl]-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 149-150°C.

Eksempel 7.

8 deler N-metyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin og 6,2 deler brommetyl-2-tienylketon ble oppløst i 100 deler benzen, og en oppløsning av 3 deler natriumhydrogenkarbonat i 30 deler vann ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt om i 3 timer ved romtemperatur. Den vandige fase ble skilt fra og fjernet. Den organiske fase ble ekstrahert med en vandig oppløsning av saltsyre inntil pH = 3,2 ble oppnådd. Deretter ble den organiske fase tørret over vannfritt natriumsulfat og helt i en oppløsning av en ekvimolar mengde av oksalsyre i butanon. Hydrogenoksalatet av N-metyl-N-(2-tienoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin krystalliserte seg ut og ble filtrert fra. S.p. 143-143,5°C.

På samme måte som i eksemplet foran fremstilles de følgende forbindelser:

N-metyl-N-(3,4-metylendioksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 195°C (spaltning).

N-metyl-N-(4-etoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 166,5 - 167,5°C.

N-metyl-N-(4-i-propoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 168-169°C.

N-metyl-N-(4-n-butoksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat, S.p. 166-167°C.

126622

14.

N-metyl-N-(2-tienoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 143-143,5°C.

N-metyl-N-(3,4-cykloheksylidendioksybenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 163,5-164,5°C (spaltning).

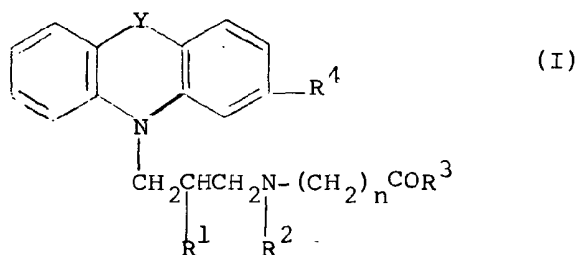
N-metyl-N-(4-etoksybenzoylmetyl)-2-metyl-3-(2-metoksyfenotiazin-10-yl)-propylaminhydroklorid. S.p. 213-215°C.

N-metyl-N-(4-n-butoksybenzoylmetyl)-2-metyl-3-(2-metoksyfenotiazin-10-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 162-164°C.

N-metyl-N-(4-klorbenzoylmetyl)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-5-yl)-propylamin-hydrogenoksalat. S.p. 153-155°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmasøytisk verdifulle, heterocykliske aminoketoner med den generelle formel



hvor Y betegner S, CH₂-CH₂ og CH=CH,

R¹ betegner H og CH₃,

R² betegner en alkylgruppe med maksimalt 4 karbonatomer,

n betegner 1, 2 og 3,

R³ betegner en fenyl-, tienyl-, furyl- og pyrrylgruppe med maksimalt tre like eller forskjellige substituentter, som er fluor, klor, hydroksy eller trifluormetyl, såvel som alkyl og alkoksy med høyst

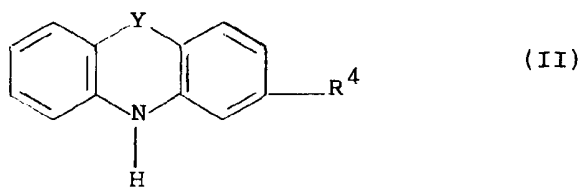
4 karbonatomer eller

R^3 betegner en fenylgruppe som i 3,4-stillingene er substituert med en alkylidendioksy- eller cykloalkylidendioksy-gruppe med høyst 6 karbonatomer eller med en etylendioksygruppe,

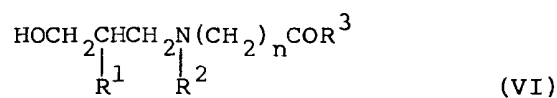
R^4 betegner hydrogen, fluor, klor, metoksy, trifluor-metyl eller dimetylsulfamoyl,

og farmasøytisk aksepterbare addisjonssalter av disse, karakterisert ved

a) at et amin med den generelle formel

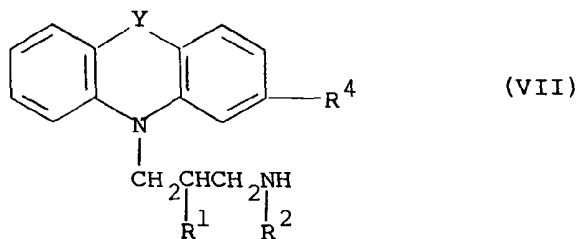


hvor Y og R^4 har foran angitte betydning, eller et alkalimetallsalt derav, fortrinnsvis litium- eller natriumsaltet, omsettes med en reaksjonsvillig ester av en alkohol, f.eks. en hydrohalogen- eller sulfonsyreester, med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 og R^3 har foran angitte betydning, i nærvær av et syrebindende middel, eller

b) at et amin med den generelle formel

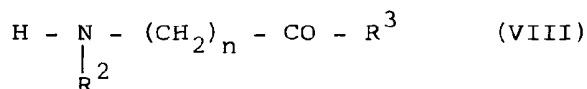


hvor R^1 , R^2 , R^4 og Y har foran angitte betydning, omsettes med en reaksjonsvillig ester av en alkohol, f.eks. en hydrohalogen- eller sulfonsyreester med den generelle formel

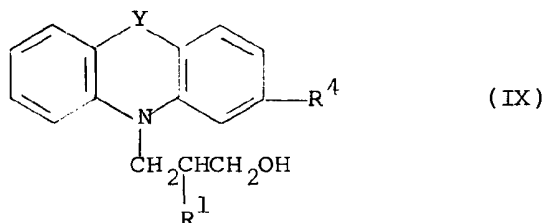


i hvilken karbonylgruppen kan beskyttes reversibelt under reaksjonen, fortrinnsvis som et ketal av en mono- eller di-funksjonell alkohol, hvor R^3 og n har foran angitte betydning, i nærvær av et syrebindende middel, eller

c) at et amin med den generelle formel



hvor R^2 og R^3 har foran angitte betydning, omsettes med en reaksjonsvillig ester av en alkohol, f.eks. en hydrohalogen- eller sulfonsyreester med den generelle formel



hvor R^1 , R^4 og Y har foran angitte betydning, hvorefter den erholdte forbindelse, hvis ønsket, overføres til et farmasøytisk aksepterbart addisjonssalt på i og for seg kjent måte.

2. Fremgangsmåte etter krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en 10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin-forbindelse med den generelle formel II, henh. VII, henh. IX som det ene utgangsmateriale og en forbindelse med formel VI, henh. V, henh. VIII, hvor n betyr 1, som det annet utgangsmateriale.

3. Fremgangsmåte etter kravene 1 og 2, k a r a k t e r i-

s e r t v e d at det anvendes en fentiazinforbindelse med den generelle formel II, henh. VII, henh. IX som det ene utgangsmateriale og en forbindelse med formel VI, henh. V, henh. VIII, hvor n er 1, som det annet utgangsmateriale.

4. Fremgangsmåte etter krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at 10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)-azepin omsettes med N-metyl-N-(3-klorpropyl)-benzoylmetyl-amin.

Anførte publikasjoner: -