

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 103/44
C 07 C 103/64
C 07 C 103/737

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

637 110

②① Gesuchsnummer: 7139/81

⑥② Teilgesuch von: 14614/77

②② Anmeldungsdatum: 29.11.1977

③⑩ Priorität(en): 21.03.1977 US 779593

②④ Patent erteilt: 15.07.1983

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1983

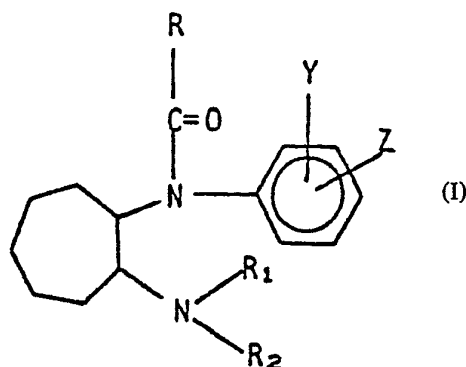
⑦③ Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

⑦② Erfinder:
Jacob Szmuszkovicz, Kalamazoo/MI (US)

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer N-(2-Aminocycloheptyl)-N-alkanoylanilide.

⑤⑦ Es werden neue N-(2-Aminocycloheptyl)-N-alkanoylanilide der Formel



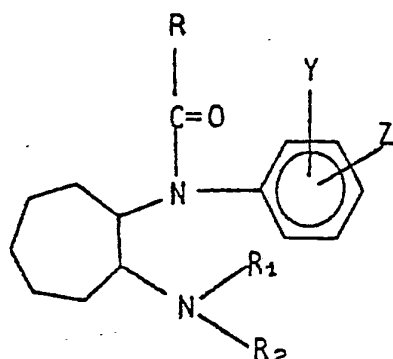
tene Mesylat führt man durch Umsetzung mit einem Anilin in ein Diamin über. Aus diesem Diamin entfernt man die Benzylgruppe aus dem 2-Aminostickstoff durch katalytische Hydrierung und dann setzt man die erhaltene Verbindung mit einem C₃- bis C₆-Alkenylchlorid oder -bromid um. Schliesslich wird der Acylrest durch Umsetzung mit einem entsprechenden Säureanhydrid, Säurechlorid oder Säurebromid eingeführt.

Die erhaltenen Verbindungen können als Antidepressiva verwendet werden.

worin die Substituenten im Anspruch definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man 1,2-Cycloheptenoxid mit einem R₁-Benzylamin zu einem trans-2-Aminocycloheptanol umsetzt. Dieses wird dann mit Natriumhydrid und Methansulfonylchlorid in ein entsprechendes Mesylat überführt. Das erhal-

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen N-(2-Aminocycloheptyl)-N-alkanoylaniliden der Formel



worin bedeuten:

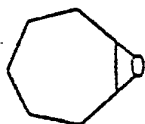
R einen C₁-C₃-Alkyl-, C₃- bis C₆-Cycloalkyl-, Vinyl-, Äthoxy- oder Methoxymethylrest;

R₁ einen C₁- bis C₃-Alkylrest;

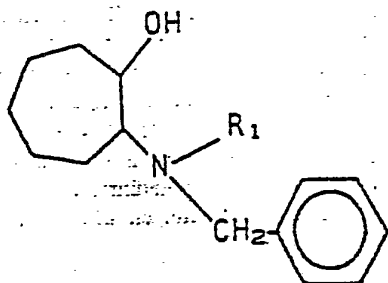
R₂ C₃- bis C₆-Alkenyl;

Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom einer Atomzahl von 9 bis 35, einen Trifluormethylrest, einen C₁- bis C₂-Alkylrest, einen Azidorest oder einen C₁- bis C₂-Alkyloxyrest, oder Z im Falle, dass Y für einen Trifluormethylrest oder Azidorest steht, ein Wasserstoffatom, und wobei gilt, dass im Falle, dass Y einen C₁- bis C₂-Alkoxyrest darstellt und Z für ein Wasserstoffatom steht, sich der C₁- bis C₂-Alkyloxyrest in 3-Stellung befindet, und im Falle, dass Y und Z beide für Halogenatome oder C₁- bis C₂-Alkoxyreste stehen, sich diese Reste in 3- und 4- oder 3- und 5-Stellungen befinden, sowie deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) 1,2-Cycloheptenoxid

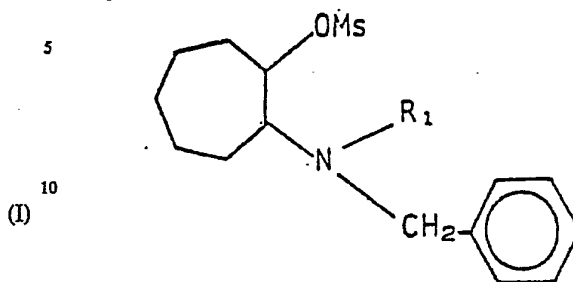


mit einem R₁-Benzylamin zur Bildung eines trans-2-Aminocycloheptanols der Formel



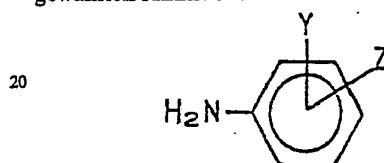
umsetzt,

(b) das trans-2-Aminocycloheptanol mit Natriumhydrid und dann mit Methansulfonylchlorid zur Bildung eines Mesylates der Formel

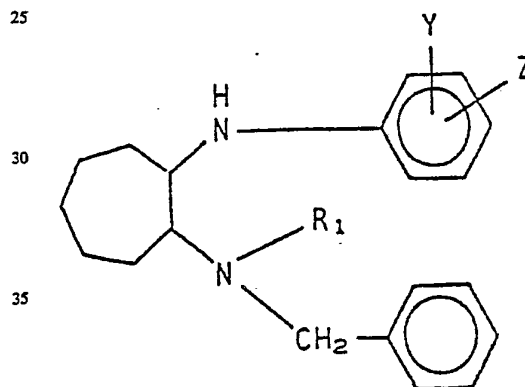


15 worin Ms -O₂SCH₃ bezeichnet, umgesetzt,

(c) die Reaktionsmischung aus Stufe (b) mit einem ausgewählten Anilin der Formel

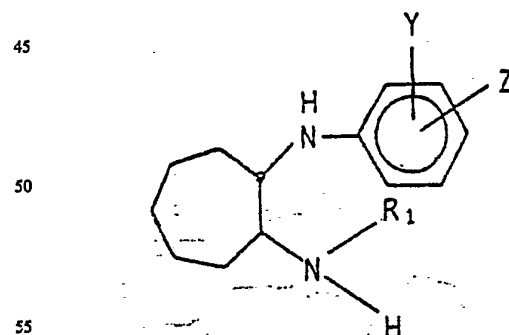


zur Bildung eines Diamins der Formel



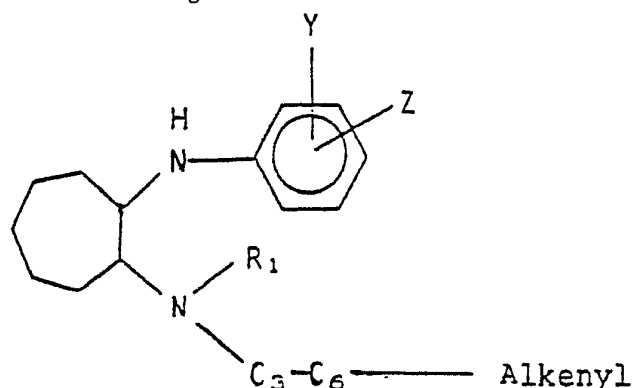
(III) 40 behandelt,

(d) das Diamin aus Stufe (c) zur Entfernung der Benzylgruppe aus dem 2-Aminostickstoff und zur Bildung eines Diamins der Formel



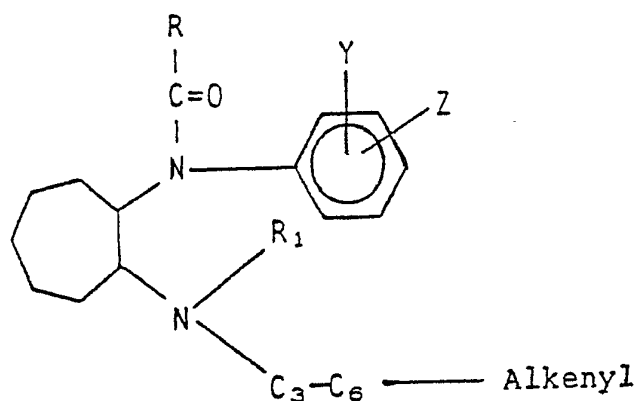
katalytisch hydriert,

(e) das hydrierte Diamin aus Stufe (d) mit einem C₃- bis C₆-Alkenylchlorid oder -bromid zur Bildung einer Alkenylamino-Verbindung der Formel



umsetzt,

(f) die Alkenylamino-Verbindung aus Stufe (e) mit einem Acylierungsmittel, welches aus der Gruppe Anhydrid einer Carbonsäure R-COOH und eines Säurechlorides [R-C(O)Cl] oder eines Säurebromides [R-C(O)Br] ausgewählt ist, zur Bildung des N-acylierten Produktes der Formel



umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer amino-cycloaliphatischer Amide mit pharmazeutischer Wirksamkeit auf das Zentralnervensystem. Diese Verbindungen können als solche oder in Form pharmakologisch annehmbarer Salze als Arzneimittel verwendet werden. Es hat sich gezeigt, dass die genannten Verbindungen starke, auf das Zentralnervensystem wirkende antidepressive Eigenschaften aufweisen, die sich nach Überführung in geeignete pharmazeutisch konsumierbare Zubereitungsformen und Verabreichung in geeigneten Dosen zur Verwendung als Antidepressiva befähigen.

Von W.G. Stoll und Mitarbeitern wird in «Helvetica Chimica Acta», Band 34, Seiten 1937 bis 1943 (1951) über N-[2-(Dimethylamino)cyclohexyl]anilin und Verfahren zu seiner Herstellung aus N-(2-Hydroxycyclohexyl)anilin berichtet. Die Autoren berichten ferner, dass derartige Verbindungen pharmakologisch als Antihistaminika wirksam sind. In der genannten Literaturstelle findet sich jedoch kein Hinweis auf die erfindungsgemässen Verbindungen oder deren Verwendung als Antidepressiva.

J.W. Lewis und Mitarbeiter berichten in einem mit «The Reactions of Aromatic Nitroso-compounds with Enamines. Part I. The Reaction of Nitrosobenzene with 1-Morpholin-

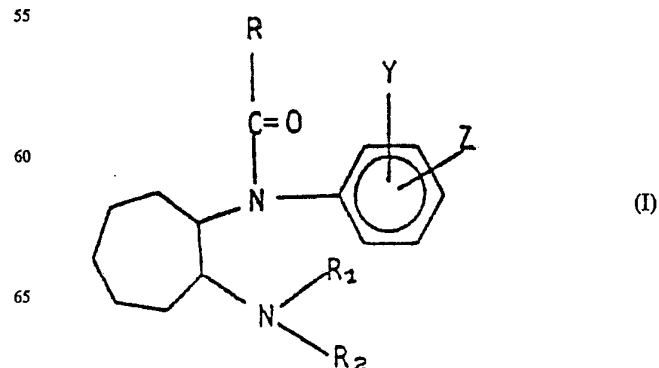
-1-cyclohexene» betitelten Artikel in «J. Chem. Soc. (London) (1972)», Perkins Transactions I, Teil III, Seiten 2521 bis 2524, unter anderem über N-(2-Morpholin-1-ylcyclohexyl)phenylhydroxylamin und sein Hydrochlorid. In der genannten Literaturstelle findet sich jedoch keinerlei Hinweis auf die erfindungsgemässen Alkanoylanilide oder deren antidepressive Eigenschaften.

Ferner berichten J.W. Lewis und Mitarbeiter in einem mit «Chemistry and Biological Activity of N-Substituted Hydroxylamines» betitelten Artikel in «J. Pharmaceutical Sciences», Dezember 1974, Band 63, Nr. 12, Seiten 1951 bis 1953, über einige N-Arylhydroxylamine, wie N-[2-(N-Pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-phenylhydroxylamin; diese Verbindungen besitzen jedoch keine auf das Zentralnervensystem wirk-same Eigenschaften. So wird beispielsweise für die Alkohole, z.B. [2-(N-Piperidinyl)cyclohexyl]-(4-methoxyphenyl)methanol, eine diuretische Aktivität angegeben. Ferner heisst es, dass beim Acetylieren des Alkohols eine auf das Zentralnervensystem wirkende Depressionsaktivität auftritt. Weiterhin wird über die Umsetzung von Propionylchlorid mit N-[2-(N-Piperidinyl)-1,1-dimethyläthyl]-N-phenylhydroxylamin zur Bildung der N-Chlorverbindung und anschliessende Umwandlung derselben in ein Gemisch chlorierter Anilinderivate berichtet. Die genannte Literaturstelle lässt jedoch jeg-lichen Hinweis auf die erfindungsgemässen Verbindungen, auf deren Herstellung oder deren antidepressive Eigenschaften vermissen.

Aus der US-PS 3 510 492 sind einige als Antidiabetika (bei Verabreichung in niedrigen Dosen zur Erniedrigung des Blutzuckers) geeignete 2-Anilino- und 2-Anilinomethylcycloalkylamine bekannt. Die in Spalte 2 der US-PS 3 510 492 angegebene Strukturformel IV umfasst zwar ganz allgemein einige der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I, wobei jedoch die betreffenden Verbindungen chemische Zwischenprodukte auf dem Weg zu ihren 2-Anilino-cycloalkylaminen darstellen. In der genannten US-PS findet sich keinerlei Hinweis auf die praktische Brauchbarkeit von Verbindungen der Strukturformel IV als Endprodukte.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer und vielversprechender Antidepressiva, nämlich N-(2-Aminocycloheptyl)-alkanoylanilide, zu schaffen, wobei insbesondere die bevorzugten Arten derselben ein besseres therapeutisches Verhältnis bzw. einen besseren therapeutischen Index aufweisen sollen als Imipramine und ferner im Hinblick auf grössere Zeiträume zwischen den einzelnen Verabreichungen eine längerdauernde Wirksamkeit aufweisen sollten. Die neuen Verbindungen oder ihre pharmakologisch akzeptablen Salze (gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutischen Träger) können in Form einer pharmazeutischen Dosiereinheit oder Einheitsdosis bei der Behandlung oder Bekämpfung depressiver Zustände bei Säugetieren und Menschen verwendet werden.

Die neuen N-(2-Aminocycloheptyl)-N-alkanoylanilide weisen die folgende Formel auf:



worin bedeuten:

R einen C_1 - C_3 -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl-, Vinyl-, Äthoxy- oder Methoxymethylrest;

R_1 einen C_1 - bis C_3 -Alkylrest;

R_2 C_3 - bis C_6 -Alkenyl;

Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom einer Atomzahl von 9 bis 35, einen Trifluormethylrest, einen C_1 - bis C_2 -Alkylrest, einen Azidorest oder einen C_1 - bis C_2 -Alkyloxyrest, oder Z im Falle, dass Y für einen Trifluormethylrest oder Azidorest steht, ein Wasserstoffatom, und wobei gilt, dass im Falle dass Y einen C_1 - bis C_2 -Alkyloxyrest darstellt und Z für ein Wasserstoffatom steht, sich der C_1 - bis C_2 -Alkyloxyrest in 3-Stellung befindet, und im Falle, dass Y und Z beide für Halogenatome oder C_1 - bis C_2 -Alkyloxyreste stehen, sich diese Reste in 3- und 4- oder 3- und 5-Stellungen befinden.

Die genannten Verbindungen weisen auf das Zentralnervensystem gerichtete antidepressive Eigenschaften auf. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutischen Träger, bei den Säugetieren oder Menschen eingesetzt werden. Die betreffenden Verbindungen eignen sich in Form geeigneter pharmazeutischer Dosiereinheiten oder Einheitsdosen zur Verabreichung an Menschen in Dosen von 4 bis 400 mg pro Tag als Teil der Therapie der Behandlung von depressiven Zuständen. Bei üblichen Laboratoriums-Versuchstieren, die zur Bestimmung dieser Eigenschaften verwendet wurden, lassen die genannten Verbindungen ein rasches Ansprechen bzw. ein rasches Zurgeltungskommen der antidepressiven Eigenschaften (des jeweiligen Arzneimittels) vermuten. Die bevorzugten Verbindungen besitzen darüber hinaus bei Standardlabortests eine geringere Toxizität als das übliche Standard-Antidepressivum Imipramine, und eine längere Aktivitätsdauer der Testverbindung beim Versuchstier. Diese Eigenschaften befähigen die neuen Verbindungen zur Verabreichung als Antidepressiva in geringerer Menge und/oder nach längerer Dauer zwischen den einzelnen Gaben, beispielsweise einmal am Tag, um eine gewünschte gegebene antidepressive Wirkung zu erzielen.

Wenn die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen oder ihre Säureadditionssalze z.B. in kristalliner Form als Solvate, d.h. mit einer ganz bestimmten Menge Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Äthanol und dergleichen, in physikalischer Verbindung, isoliert werden, lässt sich das Lösungsmittel ohne wirksame Änderung der chemischen Einheit per se entfernen, so dass also auch derartige Solvate unter die Erfindung fallen sollen.

In der Formel I steht der Ausdruck « C_1 - bis C_3 -Alkylrest» für einen Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder Isopropylrest bei der Definition des Substituenten R.

Der Ausdruck « C_3 - bis C_6 -Cycloalkylrest» steht für einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest. Der Ausdruck « C_3 - bis C_6 -Alkenylrest» umfasst nichtbenachbarte Doppelbindungen aufweisende Reste, beispielsweise Allyl-, 2-Butenyl- und 2-Methyl-2-butenyl-, 2-Pentenyl- und 3-Methyl-2-pentenyl- sowie die verschiedenen 2-Hexenylreste. «Halogenatome mit Atomzahlen von 9 bis 35» sind Fluor-, Chlor- und Bromatome.

Beispiele für Säureadditionssalze der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen, einschliesslich von pharmakologisch akzeptablen Salzen, von Verbindungen der Formel I sind die Salze der Chlorwasserstoff-, Methansulfon-, Pamoe-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Essig-, Cyclohexansulfam-, p-Toluolsulfon-, Bernstein-, β -Naphthalinsulfon-, Malein-, Fumar-, Zitronen-, Milch- und Oxalsäure.

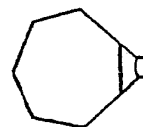
Zur Verwendung der neuen Verbindungen in antidepressiven Arzneimitteln können die betreffenden Verbindungen in geeignete pharmazeutische Zubereitungsformen, beispielsweise orale Verabreichungsformen, wie Tabletten, Pulver,

Kapseln und Lösungen oder Suspensionen, in geeigneten Lösungsmitteln oder Suspensionsmedien, oder parenterale Verabreichungsformen, z.B. trockene Pulver in sterilen, dicht verschlossenen Behältern, die unmittelbar vor der Verabreichung mit einem sterilen Lösungsmittel gemischt werden, sterile Lösungen oder Suspensionen in Wasser oder sonstigen geeigneten Lösungsmitteln oder Suspensionsmedien, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutischen Träger, Streckmittel oder Verdünnungsmittel, zur bequemen Verabreichung an Patienten in einer zur Linderung depressiver Zustände wirksamen Menge überführt bzw. konfektioniert werden. In der Regel beträgt die Dosis an Verbindung der Formel I oder ihrem pharmakologisch akzeptablen Salz etwa 4 bis etwa 400, vorzugsweise 50 bis 200 mg. Die jeweilige Dosis hängt von der Stärke der jeweiligen Verbindung der Formel I, dem zu behandelnden Zustand, dem Gewicht des Patienten und sonstigen entscheidungserheblichen Faktoren ab.

Die erfindungsgemäss erhältliche N-acylierte Amidverbindung der Formel I lässt sich vorzugsweise durch Bildung eines Säureadditionssalzes derselben, beispielsweise des Chlorwasserstoffsäure- oder Maleinsäureadditionssalzes, und Umkristallisieren des Amidsalzes aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch weiter reinigen.

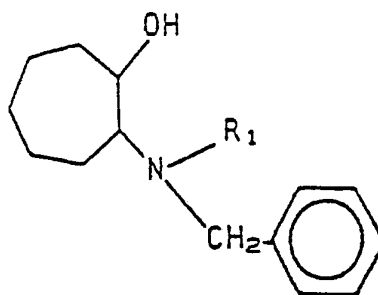
Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) 1,2-Cycloheptenoxid



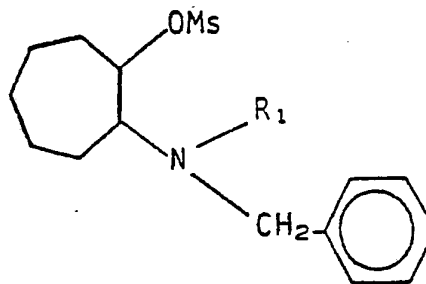
(II)

mit einem R_1 -Benzylamin zur Bildung eines trans-2-Aminocycloheptanols der Formel



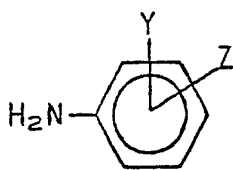
umsetzt,

(b) das trans-2-Aminocycloheptanol mit Natriumhydrid und dann mit Methanolsulfonylchlorid zur Bildung eines Mesylates der Formel

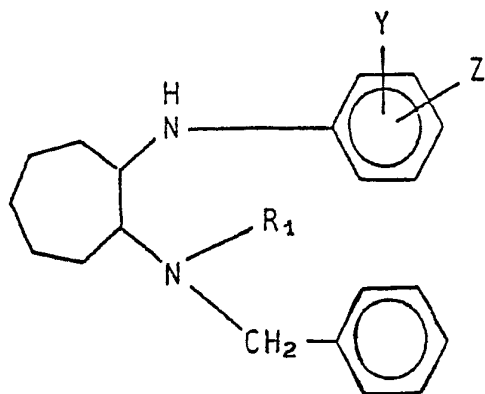


worin Ms $-O_2SCH_3$ bezeichnet, umsetzt,

(c) die Reaktionsmischung aus Stufe (b) mit einem ausgewählten Anilin der Formel

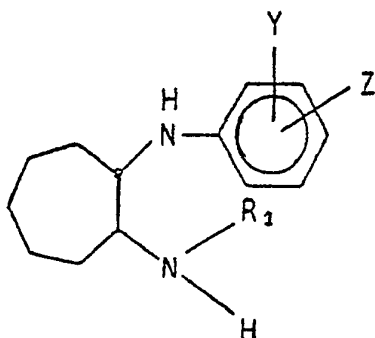


zur Bildung eines Diamins der Formel



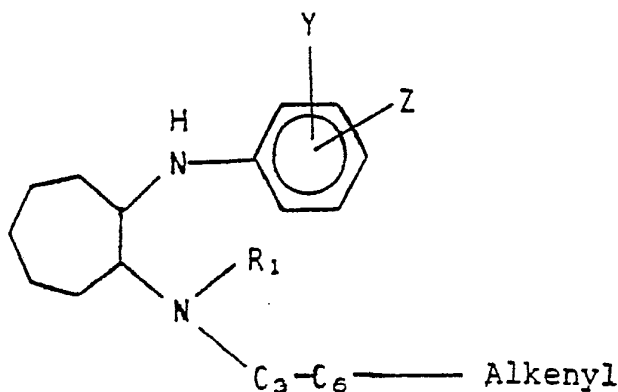
behandelt,

(d) das Diamin aus Stufe (c) zur Entfernung der Benzylgruppe aus dem 2-Aminostickstoff und zur Bildung eines Diamins der Formel



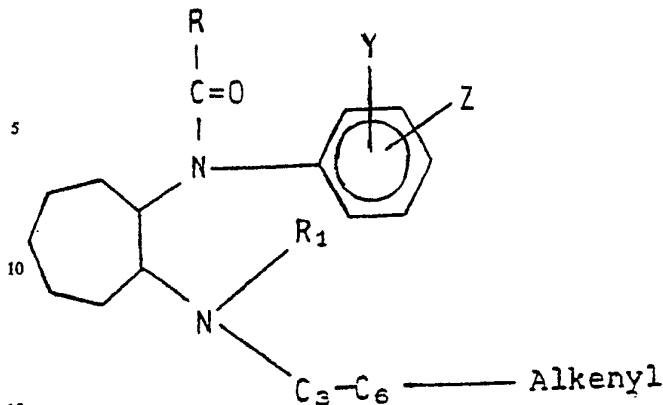
katalytisch hydriert,

(e) das hydrierte Diamin aus Stufe (d) mit einem C₃- bis C₆-Alkenylchlorid oder -bromid zur Bildung einer Alkenyl-amino-Verbindung der Formel



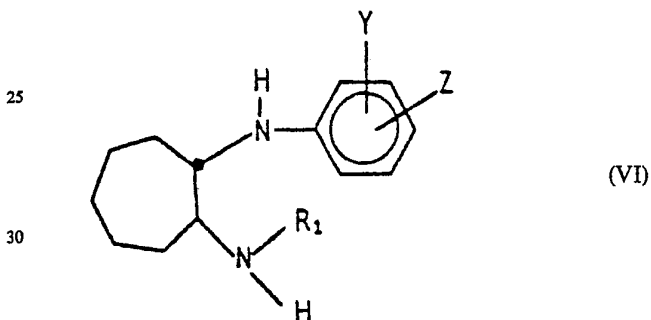
umsetzt,

(f) die Alkenylamino-Verbindung aus Stufe (e) mit einem Acylierungsmittel, welches aus der Gruppe Anhydrid einer Carbonsäure R-COOH und eines Säurechlorides [R-C(O)Cl] oder eines Säurebromides [R-C(O)Br] ausgewählt ist, zur Bildung des N-acylierten Produktes der Formel



umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Das erhaltene Diamin wird vorzugsweise in Gegenwart eines Palladium-auf-Kohle-Katalysators katalytisch hydriert, wobei der Benzylrest in R₂-Stellung entfernt und das trans-Diamin der Formel:



gebildet wird.

Bevorzugte erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind die folgenden:

3-Chlor-4-methyl-N-[2-(N-methyl-N-allylamino)cycloheptyl]-propionanilid und

3-Trifluormethyl-N-{2-[N-methyl-N-2-butenyl]aminocycloheptyl}cyclohexancarboxanilid und dergleichen sowie deren Säureadditionssalze.

Gegebenenfalls können die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I in üblicher bekannter Weise in ihre d- und l-optischen Isomeren getrennt bzw. aufgelöst werden. In einem solchen Fall kann die optische Auflösung bzw. Trennung nach mindestens zwei Verfahrensvarianten erfolgen. Die Trennungs- oder Auflösungsmittel bei beiden Verfahrensvarianten sind bekannt, z.B. optisch aktive Kampfersulfonsäure, Bis-p-toluoylweinsäure, Weinsäure und Diacetylweinsäure. Diese Verbindungen sind im Handel erhältlich und werden üblicherweise zur Trennung oder Auflösung von Aminen (Basen) zum Einsatz gebracht (vgl. «Organic Syntheses», Sammelband V, Seite 932 (1973), Auflösung bzw. Trennung von R-(+) und S-(-)-α-Phenyläthylamin mit (+)-Weinsäure).

Bei der ersten Verfahrensvariante zum Auflösen bzw. Trennen der genannten Verbindungen wird beispielsweise eine der Aminoamidverbindungen durch Umsetzen mit einer optisch aktiven Säure der bei der üblichen Isomerentrennung des beschriebenen Typs genannten Art in ihre optisch aktiven diastereomeren Salze überführt. Diese diastereomeren Salze lassen sich in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, voneinander trennen. Diastereomere Salze besitzen unterschiedliche Kristallisationseigenschaften, die bei dieser Trennung ausgenutzt werden. Bei der Neutralisation jeden diastereomeren Salzes mit einer wässrigen Base erhält man in der Regel dann das ent-

sprechende optisch Aktive des freien Aminoamids. Jedes optisch aktive freie Aminoamid kann dann anschliessend und getrennt in der vorher beschriebenen Weise in das gewünschte Säureadditionssalz überführt werden.

Bei der zweiten Verfahrensvariante, die bei einigen der genannten Verbindungen bevorzugt wird, werden die Verbindungen der Formel I in ihre entsprechenden d- und l-Isomeren überführt, indem zunächst das cis- oder trans-1,2-cycloaliphatische, unsymmetrisch substituierte Diamin durch Behandlung mit einem Trenn- oder Auflösungsmittel, Kristallisation, Trennung und Rückgewinnung des entsprechenden trans-d-Diamins, trans-l-Diamins oder des cis-d-Diamins oder cis-l-Diamins in ihre entsprechenden d- und l-Isomeren überführt und dann das jeweils getrennte Diaminausgangsmaterial mit dem gewünschten Carbonsäureanhydrid oder -halogenid unter Bildung der entsprechenden cis- oder trans-d- oder -l-Verbindung der Formeln I reagieren gelassen wird. Letztere können dann in der bereits geschilderten Weise in ein beliebiges pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt werden.

Wenn das zur Extraktion der genannten neuen Verbindung aus ihrem Reaktionsgemisch verwendete Säureadditionssalz nicht als solches pharmakologisch akzeptabel ist, lässt sich aus diesem die entsprechende freie Aminoamidbase darstellen und diese danach in üblicher bekannter Weise in ein pharmakologisch akzeptables Salz überführen.

Bei Verwendung der neuen Verbindungen als Antidepressiva kann die jeweils aus Wirkstoff zu verwendende Verbindung mit einem geeigneten pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Träger zu einer pharmazeutischen Zubereitung oder einem Arzneimittel zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung in Form einer Einheitsdosis oder Dosiereinheit verarbeitet werden. Derartige Einheitsdosen oder Dosiereinheiten sind beispielsweise Tabletten, Pulvertütchen, Oblatenkapseln, Dragees, Kapseln, Lösungen, Suspensionen, sterile injizierbare Verabreichungsformen, Suppositorien, Bougies und dergleichen. Geeignete Verdünnungsmittel oder Träger sind beispielsweise Kohlenhydrate (Laktose), Proteine, Lipide, Calciumphosphat, Maisstärke, Stearinsäure, Methylcellulose und dergleichen. Diese Substanzen können als Träger oder zur Herstellung von Überzügen auf geeigneten Verabreichungsformen verwendet werden. Zur Zubereitung von Lösungen oder Suspensionen des Wirkstoffs eignen sich Wasser und Öle, beispielsweise Kokosnuss-, Sesam-, Safflor-, Baumwollsaat- oder Erdnussöl. Gegebenenfalls können Süssungsmittel, Farbstoffe und Geschmacksstoffe zugesetzt werden. Die Vorschriften für die Dosiereinheiten bzw. Einheitsdosen sind von neuer Verbindung zu neuer Verbindung verschieden, sie hängen insbesondere von den physikalischen Eigenschaften der genannten Verbindung oder ihres pharmakologisch akzeptablen Salzes, Gewicht und Alter des jeweiligen Patienten und dem zu erreichenden Effekt ab. Die pharmazeutische Einheitsdosis oder Dosiereinheit für diese Verbindungen richtet sich nach der vorher gegebenen allgemeinen Beschreibung, wobei pro Einheitsdosis oder Dosiereinheit in der Regel etwa 4 bis etwa 400 mg Verbindung der Formel I oder ihres pharmakologisch akzeptablen Salzes enthalten sind. Die Dosiervorschrift bezüglich der Menge an Verbindung der Formel I sollte ausreichen, um dem jeweiligen Patienten bei Gabe einer nicht-toxischen Menge eine Linderung oder Befreiung der bzw. von Depressionszuständen zu ermöglichen.

Zur oralen Verabreichung können entweder feste oder flüssige Dosiereinheiten oder Einheitsdosen des jeweiligen Alkanoylanilids zubereitet werden. Zur Herstellung fester Verabreichungsformen, z.B. von Tabletten, werden die Verbindungen der Formel I mit üblichen Bestandteilen, wie Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Magnesium-

aluminiumsilikat, Calciumsulfat, Stärke, Laktose, Akazien-gummi, Methylcellulose und als pharmazeutische Verdünnungsmittel oder Träger funktionell ähnlich wirkenden Substanzen, gemischt bzw. verschnitten. Oblatenkapseln erhält man in ähnlicher Weise wie Tabletten, der einzige Unterschied besteht in der andersartigen Form und im Zusatz von Rohrzucker oder sonstigen Süssungsmitteln und Geschmacksstoffen. In ihrer einfachsten Ausführungsform erhält man Kapseln ähnlich Tabletten durch Vermischen der Verbindungen mit inerten pharmazeutischen Verdünnungsmitteln und Einfüllen der jeweils erhaltenen Mischung in Hartgelatine-kapseln geeigneter Grösse. Weichgelatine-kapseln erhält man z.B. durch maschinelle Einkapselung einer Aufschlämmung der Verbindung in einem akzeptablen Pflanzenöl, hel-
15 ler flüssiger Vaseline oder einem sonstigen inerten Öl.

Ferner lassen sich fließfähige Einheitsdosen oder Dosiereinheiten zur oralen Verabreichung, wie Sirupe, Elixiere und Suspensionen, zubereiten. Die wasserlöslichen Formen lassen sich in wässrigen Trägern zusammen mit Zucker, aromati-
20 schen Geschmacksstoffen und Konservierungsstoffen zu einem Sirup lösen. Ein Elixier erhält man gewöhnlich unter Verwendung eines wässrigen alkoholischen (z.B. wässrig-äthanolischen) Trägers, und geeigneter Süsstoffe, wie Zucker und dem Natriumsalz des Benzoesäuresulfimids, zusam-
25 men mit aromatischen Geschmacksstoffen oder Korregentien.

Suspensionen erhält man in der Regel mit wässrigen Trägern unter Zusatz von Suspendiermitteln, wie Akaziengummi, Traganth, Methylcellulose und dergleichen.

Zur parenteralen Verabreichung geeignete fließfähige Einheitsdosen oder Dosiereinheiten erhält man z.B. aus den betreffenden Verbindungen und einem sterilen Träger, vor-
30 zugsweise Wasser; je nach dem Träger und der erforderlichen Konzentration kann die betreffende Verbindung in dem Träger entweder suspendiert oder gelöst werden. Bei der Zubereitung von Lösungen werden die betreffenden Verbindungen im allgemeinen in zu Injektionszwecken geeignetem Wasser gelöst und dann vor dem Einfüllen in geeignete
35 Phiole oder Ampullen und Verschluss derselben filtrationssterilisiert. Zweckmässigerweise werden in dem Träger Hilfsmittel, z.B. Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe und Puffer, mit gelöst. Zur Verbesserung der Stabilität kann die jeweilige Masse nach dem Einfüllen in die Phiole und Entfernen des Wassers unter Vakuum gefroren werden. Das
40 trockene lyophilisierte Pulver wird dann in der Regel in der Phiole versiegelt, wobei dieser Phiole zur Wiederaufbereitung der Flüssigkeit vor Gebrauch eine mit Wasser zu Injektionszwecken gefüllte Phiole beige-packt wird. Parenterale Suspensionen erhält man z.B. in praktisch derselben Weise, jedoch
45 mit der Ausnahme, dass die Verbindung anstatt in dem Träger gelöst zu werden, darin suspendiert wird. Auch kann in diesem Falle keine Filtrationssterilisation stattfinden. Vielmehr wird die betreffende Verbindung vor dem Suspendieren in dem sterilen Träger durch Einwirkenlassen von Äthylenoxid sterilisiert. Zweckmässigerweise wird der jeweiligen
50 Masse zur besseren und gleichmässigeren Verteilung der Verbindung ein Netzmittel oder oberflächenaktives Mittel einverleibt.

Rektale Suppositorien bedeuten hier und im folgenden
55 feste Körper zum Einführen in das Rektum, die bei Körpertemperatur aufschmelzen oder weich werden und mindestens einen pharmakologisch oder therapeutisch aktiven Bestandteil freigeben.

Pharmazeutisch akzeptable Substanzen zur Herstellung
60 rektaler Suppositorien sind Grundlagen oder Träger und Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts.

Beispiele für Grundlagen oder Träger sind Kakaobutter (Theobromaöl), Glycerin/Gelatine, Carbowachs, (Polyoxy-

äthylenglykol) und geeignete Mischungen von Mono-, Di- und Triglyceriden von Fettsäuren. Kombinationen der verschiedenen Grundlagen können ebenfalls zum Einsatz gelangen. Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts von Suppositorien sind beispielsweise Spermaceti und Wachs. Rektale Suppositorien kann man entweder durch Pressen oder nach sonstigen Formgebungsverfahren zubereiten. Das übliche Gewicht rektaler Suppositorien beträgt etwa 2,0 g.

Tabletten und Kapseln zur rektalen Verabreichung erhält man vorzugsweise unter Verwendung derselben pharmazeutisch akzeptablen Substanzen und nach entsprechenden Verfahren, wie sie auch bei der Zubereitung von Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung verwendet bzw. durchgeführt werden.

Rektale Suppositorien, Tabletten oder Kapseln können entweder einzeln in Form von Einheitsdosen oder Dosiereinheiten oder in Mehrfachen hiervon, beispielsweise in Mengen von 2, 6 oder 12, abgepackt werden.

Unter dem Ausdruck «Dosiereinheit» oder «Einheitsdosis» sind physikalisch abgrenzbare und als Dosiereinheiten oder Einheitsdosen für Mensch und Tier geeignete Einheiten, von denen jede eine gegebene Menge aktiven Materials, die auf die Herbeiführung des gewünschten therapeutischen Effekts abgestellt ist, Verdünnungsmittel, Träger oder Streckmittel enthält, zu verstehen. Die Vorschriften für solche Dosiereinheiten oder Einheitsdosen bestimmen sich nach und sind direkt abhängig von (a) den Eigenarten des aktiven Materials und dem jeweils angestrebten Erfolg und (b) den der Kunst des Konfektionierens eines aktiven Materials durch Verabreichung an Mensch und Tier innewohnenden Beschränkungen.

Beispiele für geeignete Dosiereinheiten oder Einheitsdosen sind Tabletten, Kapseln, Pillen, Suppositorien, Pulvertütchen, Oblaten, Oblatenkapseln, Teelöffelvoll, Esslöffelvoll, Tropfervoll, Ampullen, Phiolen, unterteilte Mehrfache irgendeiner der genannten Verabreichungsformen und sonstige Verabreichungsformen.

Die Dosierung an der betreffenden Verbindung zur Behandlung hängt von dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab. Eine Dosiervorschrift von etwa 4 bis etwa 400 mg, vorzugsweise von 50 bis 200 mg, pro Tag, gegeben als Einzeldosis oder in mehreren Dosen, entspricht dem Wirksamkeitsbereich der zur Linderung von Depressionen vorgesehenen Arzneimittel bzw. pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung. Die zu verabreichende Dosis errechnet sich auf der Grundlage etwa 0,08 bis etwa 6 mg/kg Körpergewicht des Patienten. Die jeweilige Verbindung kann zur bequemen und wirksamen Verabreichung mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger in die Form einer Dosiereinheit gebracht werden. Vorzugsweise enthalten Dosiereinheiten oder Einheitsdosen von Arzneimitteln 5, 10, 25, 30, 50, 100 bzw. 200 mg der jeweiligen Verbindung zur systemischen Behandlung. Sterile Zubereitungen des aktiven Materials enthalten zur parenteralen Behandlung zweckmässigerweise 0,1 bis 25 Gew.-% an der betreffenden Verbindung. Die Dosierung von mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens einen sonstigen aktiven Bestandteil enthaltenden Arzneimitteln bestimmt sich nach der tatsächlichen Dosiervorschrift für jeden derartigen Bestandteil.

Neben der Verabreichung von Verbindungen der Formel I alleine oder als Hauptbestandteil enthaltenden Arzneimitteln können in den betreffenden Arzneimitteln die Verbindungen der Formel I auch mit anderen Wirkstoffen, z.B. Analgetika, wie Acetylsalicylsäure, Acetaminophen, PAC-Verbindung (Phenacetin/Acetylsalicylsäure/Koffein), entzündungshemmenden oder -widrigen Mitteln, wie Ibuprofen und dergleichen, angstlösenden Mitteln, wie Perphenazine,

Amitriptylenhydrochlorid, Chlordiazepoxide, Alprazolam, Doxepinhydrochloride und dergleichen, kombiniert werden.

Beispiel

5 TRANS-N-[2-(ALLYLMETHYLAMINO)CYCLOHEPTYL]-3',4'-DICHLORPROPIONANILID UND SEIN MALEATSALZ

10 Teil A Trans-2-[Methyl(phenylmethyl)amino]-cycloheptanol und sein Fumaratsalz.

Eine Mischung aus Cycloheptenoxid (0,80 Mol) und Methyl(phenylmethyl)amin (2,4 Mol) in 110 ml Wasser wird bei einer Temperatur von 125°C 24 Stunden lang in einer schwingenden Druckbombe geschüttelt. Dann lässt man die Reaktionsmischung auf Zimmertemperatur (etwa 30°C) abkühlen und sättigt sie mit etwa 50 g Kaliumcarbonat. 1 ml einer 40%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung wird hinzugefügt und man extrahiert die erhaltene Mischung 3mal mit Diäthyläther. Die Ätherschichten werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann durch Abdampfen des Äthers konzentriert. Durch Destillation des rohen Produktes erhält man den im Titel genannten Alkohol, den man in das Fumaratsalz überführt.

25 Teil B Trans-3,4-dichlor-N-{2-[methyl(phenylmethyl)amino]-cycloheptyl}anilin und sein Oxalat.

Eine Mischung aus Trans-2-[methyl(phenylmethyl)amino]cycloheptanol (0,10 Mol) und 0,10 Mol Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl) in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) wird auf dem Dampfbad 1 Stunde lang erhitzt und dann mit Eis gekühlt. Man gibt 0,10 Mol Methansulfonylchlorid in 25 ml THF während 30 Minuten zu der Mischung, wodurch man den Methansulfonylester erhält. Anschließend werden 3,4-Dichloranilin (0,20 Mol) in einer Portion hinzugefügt. Man entfernt das THF-Lösungsmittel durch Destillation und erhitzt die Mischung auf einem Dampfbad noch etwa 16 Stunden lang. Dann werden 200 ml 20%iges wässriges Natriumhydroxid hinzugefügt und man erhitzt noch 1 Stunde lang. Die Reaktionsmischung wird mit 10%iger wässriger Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Man wäscht die saure Schicht mit Diäthyläther, macht mit 40%igem wässrigen NaOH basisch und extrahiert mit 150 ml Diäthyläther. Die Ätherschicht wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und man entfernt den Äther durch Verdampfen. Durch Destillation des rohen Produktes erhält man das im Titel genannte Diamin. Die erhaltene Verbindung wird in das Oxalatsalz überführt.

50 Teil C Trans-3,4-dichlor-N-[2-(methylamino)cycloheptyl]-anilin

Eine Mischung aus Trans-3,4-dichlor-N-[2-[methyl(phenylmethyl)aminocycloheptyl]anilin (0,1 Mol) und 10% Palladium-auf-Kohle in Äthylacetat oder Äthanol wird bei einem Wasserstoffdruck von 3,52 kg/cm² in einer Paar-Vorrichtung hydriert. Dann filtriert man die Mischung, um den Katalysator zu entfernen und das Lösungsmittel wird durch Verdampfen entfernt. Das im Titel genannte Diamin kann durch Umwandlung in ein Säureadditionssalz weiter gereinigt werden.

Teil D Trans-3,4-dichlor-N-[2-(allylmethylamino)cycloheptyl]anilin

55 Eine Mischung aus Trans-3,4-dichlor-N-[2-(methylamino)cycloheptyl]anilin (8,0 Mol), Kaliumcarbonat (1,1 g) und Allylbromid (8,0 Mol) in 10 ml Dimethylformamid und 40 ml Benzol wird am Rückfluss 16 Stunden lang erhitzt.

Dann lässt man die Mischung abkühlen, wäscht mit Wasser und gesättigter Salzlösung und konzentriert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Das im Titel genannte Diamin wird durch Kolonnenchromatographie oder durch Umwandlung in ein Säureadditionssalz mit anschließendem Umkristallisieren weiter gereinigt.

Teil E Methode 1 Trans-N-[allylmethylamino)cycloheptyl]-3',4'-dichlorpropionanilid und sein Maleatsalz

Eine Lösung aus Trans-3,4-dichlor-N-[2-(allylmethylamino)cycloheptyl]anilin (10,0 mMol) in 10 ml Propionsäureanhydrid wird über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt. Dann fügt man 100 ml Wasser hinzu und erhitzt noch eine weitere Stunde lang, um den Überschuss des Anhydrids zu zersetzen. Durch die Zugabe von 25 ml 20%igem wässrigen NaOH wird die Lösung basisch gemacht und man extrahiert mit Diäthyläther. Der Ätherextrakt wird mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Man erhält das im Titel genannte rohe Amid, das durch

Überführung in das Maleatsalz und anschließendem Umkristallisieren gereinigt wird.

Teil E Methode 2 Trans-N-[2-(allylmethylamino)cycloheptyl]-3',4'-dichlorpropionanilid und sein Maleatsalz

Eine mit Eis gekühlte Lösung aus Trans-3,4-dichlor-N-[2-(allylmethylamino)cycloheptyl]anilin (0,010 Mol) und Triäthylamin (0,020 Mol) in 100 ml Diäthyläther gibt man 0,020 Mol Propionylchlorid während 30 Minuten. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 16 Stunden lang bei Zimmertemperatur (etwa 20°C) gerührt und dann gibt man 100 ml gesättigte wässrige Natriumbicarbonat-Lösung hinzu. Man trennt die organische Schicht ab, wäscht mit Wasser und anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und konzentriert, wobei man das im Titel genannte Propionanilid erhält. Dieses Öl wird in einer Mischung aus 10 ml Methanol und 75 ml Diäthyläther gelöst, und man gibt 0,010 Mol Maleinsäure hinzu, wodurch sich das Maleinsäuresalz des im Titel genannten Propionanilids bildet.