

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 127969

Int. Cl. C 07  97/06 Kl. 12o-25
C 07 d 65/16 12q-26

Patentsøknad nr. 4013/68 Inngitt 9.10.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 10.4.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 10.9.1973

Prioritet begjært fra: -

AKTIEBOLAGET LEO,
Långvinkelgatan 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,
Henri René Mollberg, Floregatan 7, Påarp og
Oskar Adolf Rohte, Älgögatan 17, Råå, alle: Sverige.

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

Analogifremgangsmåter for fremstilling av
farmakologisk verdifulle tricykliske aminoketoner.

Nærværende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter til fremstilling av en gruppe nye tricykliske aminoketoner med verdifulle farmakologiske egenskaper.

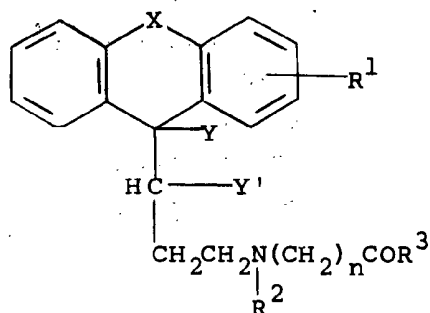
Symbolene som opptrer nedenfor defineres hvor først anvendt og har de samme definisjoner gjennom hele nærværende beskrivelse.

De nye forbindelser omfattes av den generelle formel

Kfr. kl. 12q-25

127969

2



(I)

hvor X betegner radikalet $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,

$>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ eller $-\text{S}-$,

Y og Y' betegner hydrogen eller sammen en ytterligere binding,

n er 1, 2 eller 3, fortrinnsvis 1,

R^1 betegner H, F eller Cl,

R^2 betegner en alkylgruppe med høyst 4 karbonatomer, fortrinnsvis metyl,

R^3 betegner en fenyl- eller tienylgruppe, som eventuelt er substituert med høyst 3 like eller forskjellige av atomene eller atomgruppene F, Cl, OH eller CF_3 samt en alkyl- eller alkoksygruppe med høyst 4 karbonatomer, eller en fenylgruppe som i 3,4-stillingene er substituert med en cykloalkylidendioksygruppe med høyst 6 karbonatomer eller en etylendioksygruppe,

og farmakologisk aksepterbare syreaddisjonssalter av disse.

Forbindelsene av formel (I) oppviser en interessant farmakologisk profil som er karakterisert ved høy aktivitet i følgende prøver:

Prøve

Antagonisme for reserpinptosis

Antagonisme for reserpinhypotermia

Potensiering av 3,4-dihydrok-sy-fenylalanin (DOPA)

Referanse

R. Domenjoz, W. Theobald, Arch. int. Pharmacodyn. 120, 456 (1959)

B.M. Askew, Life Sciences 2, 725 (1963)

J.H. Everett Proceedings of the 1st int. symp. on antidepressive drugs Exc. Med. Found., Milan 1967

Pröve

Antagonisme for oksotremorin
tremor og/eller hypotermia

Referanse

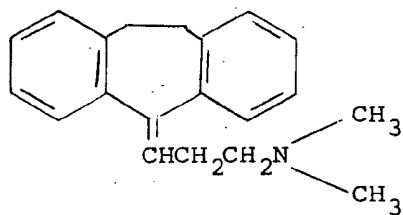
C. Morpurgo,
Life Sciences 6, 721 (1967)

Forbindelsene har således virkning på sentralnervesystemet og kan anvendes ved sykdommer i dette system. Spesielt er de anvendelige ved behandling av psykiske, depressive forstyrrelser og patologiske tilstander som gir response ved behandling med antiparkinson-droger.

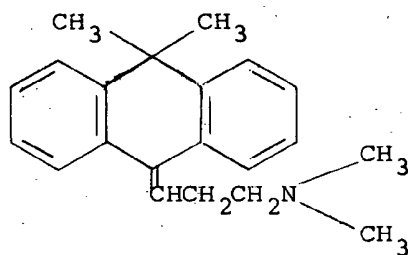
Skjønt ovenstående formel omfatter forbindelser med et relativt bredt spektrum av farmakologiske egenskaper som varierer avhengig av stillingen og naturen av de forskjellige substituentter, er det et felles trekk for dem at de er aktive på sentralnervesystemet og oppviser bemerkelsesverdig lav giftighet.

Sammenlignende forsøk med forbindelser fremstilt etter nærværende oppfinnelse og de kjente midler amitriptylin og melitracen, som er virksomme anti-depressive midler, er blitt utført. Oksotremorin-tremor (ifølge Morpurgo, Life Sci. 6 (1967) 721) og mydriasis (se E. Eriksoo, O. Rohte, Arzneimittel-Forsch. 20 (1970), 1561) er prøver på antikolinergisk aktivitet. Denne effekt er ikke ønsket hos anti-depressive legemidler, fordi den er årsak til ubehagelige bivirkninger, slik som akkomoderingsforstyrrelser, munntørrhet og transpirasjon. Videre er reserpin-ptosis-prøven utført (ifølge R. Domenjoz og W. Theobald, Arch. int. Pharmacodyn. 120 (1959) 450), hvilken prøve anses å være forbundet med anti-depressiv virkning.

Amitriptylin og melitracen har følgende formel:



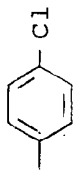
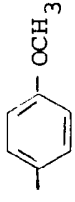
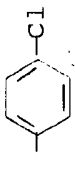
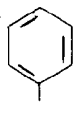
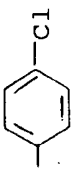
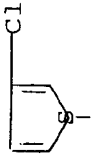
Amitriptylin



Melitracen

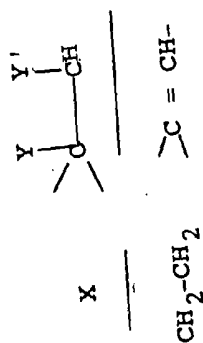
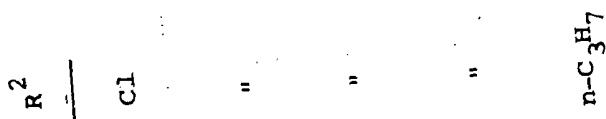
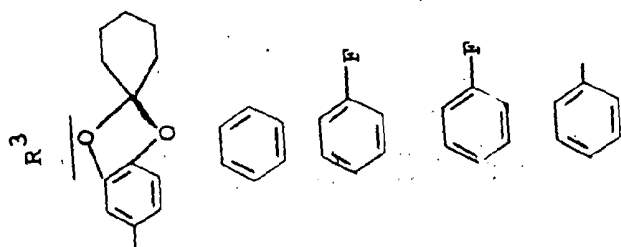
127969

4

Forb. nr.	X	$\begin{array}{c} Y \\ \\ Y \\ \\ \text{---} \end{array}$	n	R^1	R^2	R^3
1	$\text{---C(CH}_3)_2\text{---}$	---C=CH---	1	H	CH ₃	
2	"	"	1	H	"	
3	S	"	1	H	"	"
4	-CH=CH-	"	1	H	"	"
5	"	"	1	H	"	
6	-CH ₂ -CH ₂ -	"	1	H	"	
7	"	"	1	H	"	
8	"	$\text{---CH-CH}_2\text{---}$	1	H	"	"
9	"	"	1	H	"	
10	CH ₂ -CH ₂	---C=CH---	1	H	CH ₃	

127969

5



Forb.
nr.

11

12

13

14

15

S

CH=CH

CH₂-CH₂

>CH-CH₂-

>C=CH-

127969

6

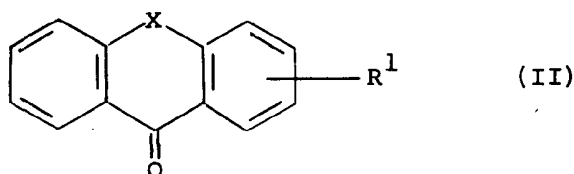
Forbindelse	LD50, mg/kg p.o., mus	Minste effektive dose, mg/kg p.o.		
		Oksotremorin- tremor	Mydriasis	Reserpin-ptosis rotte
Amitriptylin	305	13	19	101
Melitracen	387	22	89	22
1	>1000	>200	80	13
2	"	>82	>82	33
3	"	83	>83	83
4	"	>84	-	13
5	"	>85	>85	13
6	"	250	250	31
7	"	31	125	125
8	"	>83	>83	33
9	"	>84	>84	13
10	>1000	>84	-	84
11	"	>84	-	33
12	"	>84	-	84
13	"	>84	-	33
14	"	50	125	65
15	"	50	100	80

127969

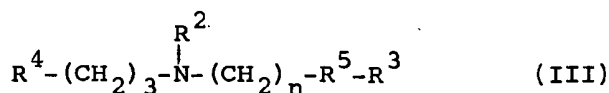
Av tabellen fremgår det at forbindelser som oppnås ifølge oppfinnelsen sammenlignet med de kjente anti-depressivt virksomme forbindelser amitriptylin og melitracen viser en betydelig lavere giftighet samt har lavere antikolinergisk virkning (oksotremorin tremor og mydriasis prøvene), hvilken sistnevnte virkning forårsaker bivirkninger. Den anti-depressive virkning (reserpinptosis-prøven) er derimot like uttalt som ved de forannevnte kjente forbindelser.

Forbindelsene av den generelle formel (I) kan fremstilles ved flere fremgangsmåter.

En fremgangsmåte består i omsetning av en karbonylforbindelse med den generelle formel



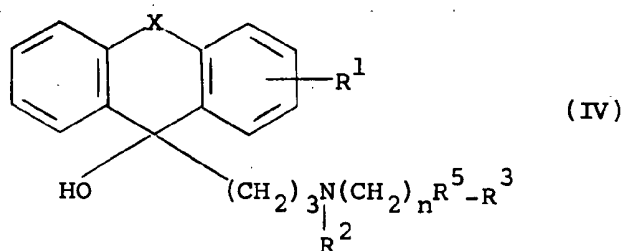
med en forbindelse med den generelle formel



hvor R^4 betegner $MgCl$, $MgBr$ eller Li , og R^5 betegner en hensiktsmessig beskyttet karbonylgruppe, f.eks. i form av et acetal av en en- eller toverdig alkohol.

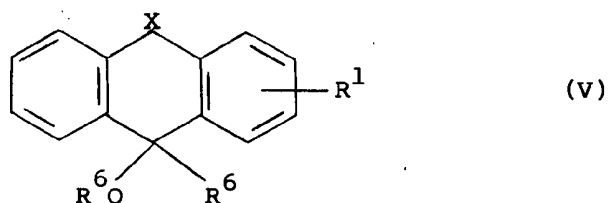
Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel, slik som en eter eller et hydrokarbon, i en inert atmosfære bestående av nitrogen eller hydrogen ved en temperatur mellom $-20^{\circ}C$ og kokepunktet for reaksjonsblandingen.

Mellomproduktet med den generelle formel IV som oppnås på denne måte



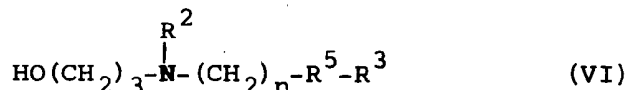
dehydratiseres derpå på vanlig måte, slik som ved behandling med saltsyre, svovelsyre, eddiksyreanhydrid eller lignende, og den beskyttende gruppe fjernes slik at den ønskede forbindelse med den generelle formel (I) oppnås.

Mellomproduktforbindelsen med den generelle formel (IV) kan også oppnås ved å behandle en forbindelse med den generelle formel



hvor R^6 betegner et alkalimetallion, fortrinnsvis natrium,

med en reaksjonsdyktig ester av en alkohol med den generelle formel

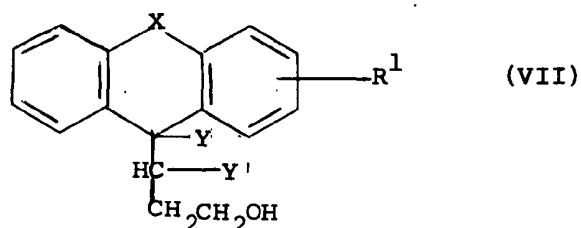


f.eks. dens ester med en halogenhydrogensyre eller en aromatisk eller alifatisk sulfonsyre, fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel, i inert atmosfære og ved en temperatur mellom -40°C og reaksjonsblandingens kokepunkt,

hvoretter det erholdte mellomprodukt med den generelle formel (IV) på i og for seg kjent måte dehydratiseres, hvoretter beskyttelsesgruppen fjernes.

Den reaksjonsdyktige ester kan være en ester av en hydrohalogen-syre eller en ester av en aromatisk eller alifatisk sulfonsyre.

En tredje fremgangsmåte for å fremstille forbindelser med den generelle formel (I) består i omsetning av en reaksjonsdyktig ester av en alkohol med den generelle formel

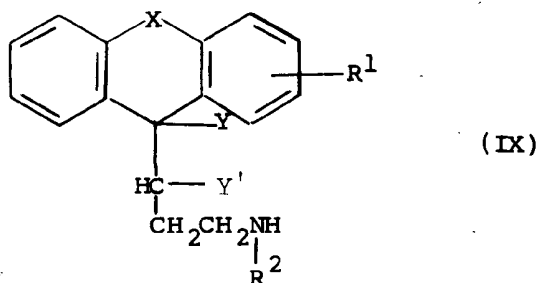


f.eks. dens ester med en halogenhydrogensyre eller en aromatisk eller alifatisk sulfonsyre, med et sekundært amin med den generelle formel



fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og reaksjonsblandigens kokepunkt, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel, slik som et alkalihydroksyd, amid, karbonat eller hydrogenkarbon, eller et overskudd av aminet.

Ved en ytterligere fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I) omsettes et sekundært amin med den generelle formel



med en reaksjonsdyktig ester av en alkohol med den generelle formel

127969



f.eks. dens ester med klor- eller bromhydrogensyre, fortrinnsvis i nærvær av et syrebindende middel, eventuelt et over-skudd av det sekundære amin og hensiktsmessig i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og reaksjonsblandingens kokepunkt. Reaksjonen kan utføres i et eller flere forskjellige oppløsningsmidler, slik som hydrokarboner, etre, estre, ketoner eller i blandinger av disse med vann.

I en forbindelse med den generelle formel (I) oppnådd som foran, hvor X og/eller $\begin{smallmatrix} \text{Y} \\ >\text{C} \end{smallmatrix} - \begin{smallmatrix} \text{Y}' \\ \text{CH} \end{smallmatrix}$ betegner en vinylengruppe, kan sistnevnte hydrogeneres til en etylengruppe.

Forskjellige stereoisomere former av forbindelsene med den generelle formel (I) er mulig når R^1 betegner en annen gruppe enn hydrogen. Blandinger av stereoisomere former kan anvendes som sådanne eller skilles hvis ønsket etter vanlige metoder.

Som regel viser trans-former av forbindelsene I, hvor $\begin{smallmatrix} \text{Y} \\ >\text{C} \end{smallmatrix} - \begin{smallmatrix} \text{Y}' \\ \text{CH} \end{smallmatrix}$ betegner et umettet radikal, sterkere farmakologisk aktivitet enn cis-formene. Rene stereoisomere kan også oppnås ved å anvende rene stereoisomere som utgangsmaterialer forutsatt at det asymmetriske element (et karbonatom eller en etylenisk binding) ikke påvirkes av prosessen.

Betingelsene under omsetningene kan være slike at de fremstilte aminoketoner på i og for seg kjent måte erholdes i form av det ønskede syreaddisjonssalt, eller en erholdt forbindelse med formel I eventuelt overføres til det ønskede syreaddisjonssalt.

For terapeutiske formål kan basene med formel (I) anvendes som sådanne eller i form av syreaddisjonssalter som inneholder anioner som er farmakologisk aksepterbare, slik som hydroklo-

rider, hydrobromider, fosfater, nitrater, sulfater, hydrogenoksalater, oksalater, succinater, tartrater, metansulfonater og etandisulfonater, slik at de gunstige fysiologiske egenskaper ikke ødelegges av side-effekter som tilskrives anionene. For noen formål kan de brukes i form av kvaternære ammoniumsalter som oppnås ved omsetning med organiske halogenider eller andre reaksjonsdyktige organiske estere (f.eks. et lavere alkyl- eller benzylklorid, -bromid, -jodid; alkyl- eller arylsulfonat).

Forbindelsene som beskrives kan administreres på vanlig 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 har til hensikt å illustrere fremgangsmåten ifølge nærværende oppfinnelse samt fremstilling av utgangsmaterialer.

EKSEMPEL 1

19 deler 2-metylaminometyl-2-fenyl-1,3-dioksolan oppløses i 200 deler tørr toluen og 5 deler natriumamid tilsettes fulgt av 31,5 deler 1-bromo-3-kloropropan. Reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles i nitrogenatmosfære i 16 timer. Etter kjøling til romtemperatur ødelegges overskuddet av natriumamid ved tilsetning av etanol, og reaksjonsblandingen helles i isvann. Den organiske fase skilles fra, tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Det rå 2-[N-(3-kloropropyl)-N-metyl]-aminometyl-2-fenyl-1,3-dioksolan renses ved krystallisasjon av dets hydrogenoksalat fra butanon (s.p. 138°C).

27 deler 2-[N-(3-kloropropyl)-N-metyl]-aminometyl-2-fenyl-1,3-

dioksolan oppløses i 200 deler tørr tetrahydrofuran og 2,3 deler magnesiumspon tilsettes i små porsjoner. Blandingen røres om og tilbakeløpsbehandles inntil dannelsen av magnesiumkomplekset er fullstendig. En oppløsning av 18,7 deler 10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten-5-on i 100 deler tørr tetrahydrofuran tilsettes derpå dråpevis.

Etter tilbakeløpsbehandling av blandingen i 6 timer fortsettes omrøringen over natten ved romtemperatur. Magnesiumkomplekset hydrolyseres derpå ved tilsetning av mettet vandig ammoniumkloridoppløsning. Blandingen ekstraheres derpå med eter, og ekstraktet vaskes med vann og mettes derpå med hydrogenklorid. Saltsyre tilsettes og blandingen behandles på et dampbad i 1 time. Reaksjonsblandingen som oppnås på denne måte helles derpå på is og nøytraliseres til pH = 3,5 og ekstraheres derpå med eter. Eterfasen vaskes med vann og tørkes, hvorefter en oppløsning av oksalsyre i butanon tilsettes.

Hydrogenoksalatet av 5-(N-fenacyl-N-metyl-3-aminopropyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten faller ut og filtreres fra. S.p. 167,5°C.

EKSEMPEL 2.

Til 150 deler flytende ammoniakk tilsettes 20,8 deler 10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten-5-on oppløst i 50 deler toluen. Under omrøring og tilbakeløpsbehandling av reaksjonsblandingen tilsettes 4,6 deler natrium i små porsjoner (30 minutter).

En oppløsning av 27 deler 2-[N-(3-kloropropyl)-N-metyl]-amino-metyl-2-fenyl-1,3-dioksolan i 50 deler toluen tilsettes dråpevis i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen får henstå for å fordampe ammoniakken. Vann tilsettes derpå til resten og den organiske fase skilles fra, vaskes med vann og inndampes til tørrhet i vakuum.

Den oppnådde rest inneholder det samme mellomprodukt som i eksempel 1 og behandles ytterligere på samme måte slik at 5-[N-fenacyl-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten til sist oppnås som hydrogenoksalat. S.p. 167°C.

EKSEMPEL 3

2,5 deler 2-metylaminometyl-2-(4-metoksy-fenyl)-1,3-dioksolan oppløses i 25 deler acetonitril og 5 deler 5-(3-bromopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten tilsettes. Reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles i 8 timer. Etter kjøling til romtemperatur tilsettes 1,35 deler hydrogenklorid i 10 deler vann. Oppløsningen får henstå ved romtemperatur i 16 timer og helles derpå til en oppløsning av 10 deler kaliumkarbonat i vann. Den resulterende blanding ekstraheres med eter. Det eteriske ekstrakt fordampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i butanon og en oppløsning av oksalsyre i butanon tilsettes.

Etter kjøling faller hydrogenoksalatkrystallene av 5-[N-(4-metoksy-fenacyl)-N-metyl-3-aminopropyl]-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten ut og filtreres fra. S.p. 187,5 - 8,5°C.

EKSEMPEL 4

26,7 deler 9-(3-metylaminopropyliden)-tioxanten og 25,2 deler ω -brom-4-metoksyacetofenon oppløses i 300 deler benzen, og en oppløsning av 13,6 deler natriumhydrogenkarbonat i 150 deler vann tilsettes. Reaksjonsblandingen røres derpå om i 3 timer ved romtemperatur. Den vandige fase skilles fra og kastes. Den organiske fase ekstraheres med en vandig oppløsning av saltsyre inntil pH = 3,2 oppnås. Den organiske fase tørkes derpå over vannfritt natriumsulfat og helles til en oppløsning av en ekvimolar mengde oksalsyre i butanon.

Krystallene av hydrogenoksalatet av 9-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-tioxanten oppnådd på denne måte har smeltepunktet 194-5°C.

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

127969

5-(N-fenacyl-N-metyl-3-aminopropyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 167,5°C.

5-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 171°C.

5-[N-(4-klorofenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 150-3°C.

5-[N-(4-n-butoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 163,5-164,5°C.

5-[N-(4-i-propoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 158-158,5°C.

5-[N-(4-etoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 167,5°C.

5-[N-(3,4-etylendioksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 188,5°C (spaltning).

5-[N-(4-klor-2-tenoylmetyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 165,5 - 166,5°C.

5-[N-(3,4-cykloheksylidendioksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 177-178°C.

5-[N-(2-tenoylmetyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 178-9°C

5-[N-(4-klorfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyl]-5H-dibenzo(a,d)-cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 184,5°C (spaltning).

5-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyl]-5H-dibenzo(a,d)-cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 187,5 - 8,5°C.

9-[N-(4-klorfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-9,10-dihydro-10,10-dimetylanantracenhydroklorid, s.p. 170-1°C.

9-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-9,10-dihydro-10,10-dimetylanantracenhydrogenoksalat, s.p. 175-7°C.

9-[N-(4-klorfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-tioksantenhydroklorid, s.p. 171-2°C.

9-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-tioksantenhydrogenoksalat, s.p. 194-5°C.

5-[N-(4-klorfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 176-8°C (spaltning).

5-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 193-4°C (spaltning).

5-[N-(4-klorfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 180,5-1,5°C.

5-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 165-6°C.

EKSEMPEL 5

5,0 deler 5-(N-metyl-3-aminopropyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyklohepten oppløses i 48 deler toluen. 4,18 deler 4-klorbutyrofenon og 0,1 deler kaliumjodid tilsettes. Reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles i 18 timer og etter kjøling ekstraheres den med vann. Ekstraktet kastes. Toluenoppløsningen inndampes derpå til tørrhet. Resten oppløses i 50 deler aceton og 17 deler eddiksyreanhydrid tilsettes. Reaksjonsblandingen får henstå i 24 timer ved romtemperatur og helles derpå i isvann. Kaliumkarbonat tilsettes til pH = 9, og blandingen ekstraheres med eter. Eterekstraktet inndampes til tørrhet. Resten

127969

oppløses i metanol og en oppløsning av oksalsyre i butanon tilsettes. Etter kjøling skilte krystaller av 5-[N-(3-benzoyl-dibenzo(a,d)cykloheptenhydrogenoksalat seg ut og filtreres fra. S.p. 161-3°C.

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

trans-2-klor-9-(N-fenacyl-N-metyl-3-aminopropyliden)-tioksan-
ten, n_D^{20} : 1,5422,

trans-2-fluor-9-(N-[2-(4-fluorbenzoyl)-etyl]-N-metyl-3-
aminopropyliden)-tioksanen, n_D^{20} : 1,5480,

5-(N-[3-(4-fluorbenzoyl)-propyl]-N-metyl-3-aminopropyl)-5H-
dibenzo(a,d)cyklohepten, n_D^{20} : 1,5350,

5-(N-fenacyl-N-n-propyl-3-aminopropyliden)-10,11-dihydro-5H-
dibenzo(a,d)cyklohepten, n_D^{20} : 1,5307.

EKSEMPEL 6

Til 10 deler 5-[N-(4-metoksy-fenacyl)-N-metyl-3-aminopropyliden]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)-cykloheptenhydrogenoksalat oppløst i 200 deler tørr etanol tilsettes 0,5 deler palladium på kull katalysator (10 %). Reaksjonsblandingen hydrogeneres ved atmosfærestrykk og romtemperatur i en rystemaskin. Når den kalkulererte mengde hydrogen er absorbert filtreres katalysatoren fra og filtratet inndampes til tørrhet i vakuum. Den slik oppnådde rest krystalliseres fra etanol-butanon og gir 5-[N-(4-metoksyfenacyl)-N-metyl-3-aminopropyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)-cykloheptenhydrogenoksalat, s.p. 165-166°C.

Hvor foranstående eksempler gir en forbindelse som har en metyl- eller annen lavere-alkylgruppe skal det forstås at forbindelser som inneholder andre lavere-alkylgrupper av rett eller forgrenet natur og som inneholder opp til 4 karbonatomer,

slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.-butyl eller t.-butyl fremstilles på samme måte ved substitusjon ved fremgangsmåten for det egnede forskjellige lavere-alkyl-utgangsmateriale. På lignende måte, hvor metoksy- eller en annen lavere-alkoksygruppe er tilstede fremstilles forbindelser med andre lavere-alkoksygrupper inneholdende forskjellige lavere-alkylgrupper med opp til 4 karbonatomer på samme måte fra det egnede, lavere-alkoksy-utgangsmateriale. På lignende måte utføres andre molekyllære forandringer.

Forbindelsene av formel (I) karakteriseres generelt ved den farmakologiske aktivitet angitt foran som gjør dem anvendelige for å motvirke visse fysiologiske abnormaliteter i et levende animalsk legeme. Effektive mengder av den farmakologisk aktive forbindelse kan administreres til et levende animalsk legeme på enhver av de forskjellige måter eller metoder, f.eks. oralt som i kapsler eller tabletter, eller parenteralt i form av sterile oppløsninger, suspensjoner, eller ved pelletsimplantasjon, og i noen tilfeller intravenöst i form av sterile oppløsninger. Andre metoder for administrasjon er kutant, subkutant, intramuskulært eller intraperitonealt.

Som representative for levende animalske individer, som kan behandles med forbindelsene for lindring av de samme og/eller lignende tilstander som dem som er beskrevet, kan i tillegg til mennesker de følgende nevnes: husdyr, slik som hunder og katter, landbruksdyr slik som hester, kuer, får og gjeter.

Farmakologiske formuleringer fremstilles vanligvis fra en forutbestemt mengde av en eller flere av forbindelsene, fortrinnsvis i fast form. Slike formuleringer kan ha form av pulvere, eliksirer, oppløsninger, piller, kapsler, pellets eller tabletter, med eller uten, men fortrinnsvis med, enhver av en lang rekke farmakologisk aksepterbare eksipienter. Når i blanding med en farmakologisk eksipient utgjør den aktive komponent vanligvis fra ca. 0,01 til ca. 75 %, vanligvis fra ca. 0,05 til ca. 15 %, etter vekt av preparatet. Bærere slik som stivelse, sukker, talkum, vanlig anvendte syntetiske og naturlige gum-

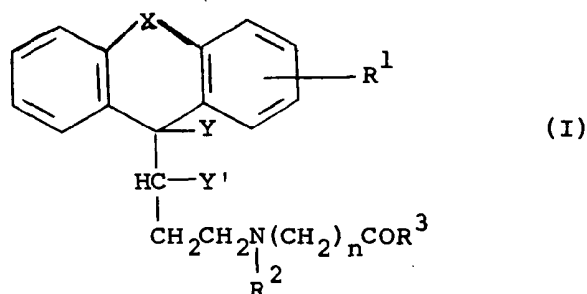
127969

mier, vann og lignende kan anvendes i slike formuleringer. Bindemidler slik som gelatin, og smøremidler slik som natriumstearat, kan anvendes for å danne tabletter. Disintegreringsmidler, slik som natriumbikarbonat, kan også innarbeides i tabletter.

Skjønt relativt små mengder av de aktive materialer av formel (I) selv så lite som 5,0 mg, kan brukes ved administrasjon til individer som har relativt lav legemesvekt, er enhetsdoser fortrinnsvis 5 mg eller over og fortrinnsvis 25, 50 eller 100 mg, eller også høyere, avhengig selvfølgelig av individet som behandles og det spesielle resultat som ønskes, slik som det vil være klart for fagmannen på området. Større områder synes å være 1 til 3.000 mg pr. enhetsdose. De aktive forbindelser kan kombineres for administrasjon med andre farmakologisk aktive midler, slik som analgetika, beroligende midler, steroider eller hormoner eller lignende eller med pufre, antacider eller lignende, og mengden av det aktive middel eller midler i blandingene kan varieres sterkt. Det er bare nødvendig at den aktive komponent er tilstede i en effektiv mengde, d.v.s. slik at en egnet effektiv dose vil bli oppnådd sammen med doseformen som brukes. Det er klart at flere enhetsdoseformer kan administreres på omtrent samme tid. De nøyaktige individuelle doser såvel som daglige doser i et spesielt tilfelle vil selvfølgelig bli bestemt etter veletablerte medisinske og/eller veterinære prinsipper. Som regel imidlertid, når anvendt terapeutisk hos mennesker, kan foreliggende forbindelser administreres i en mengde på 25 til 1.500 mg pr. dag pr. pasient, fordelt over 1 til 4 doser, over en tidsperiode på 1 dag til 1 år.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåter til fremstilling av farmakologisk verdifulle, særlig på sentralnervesystemet virkende, tri-cykliske aminoketoner med den generelle formel

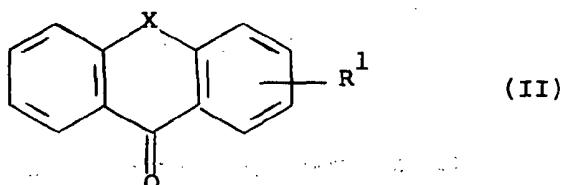


hvor X betegner radikalet $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ eller $-\text{S}-$,
 Y og Y' betegner hydrogen eller sammen en ytterligere binding,
 n er 1, 2 eller 3, fortrinnsvis 1,
 R^1 betegner H, F eller Cl,
 R^2 betegner en alkylgruppe med høyst 4 karbonatomer, fortrinnsvis metyl,
 R^3 betegner en fenyl- eller tienylgruppe, som eventuelt er substituert med høyst 3 like eller forskjellige av atomene eller atomgruppene F, Cl, OH eller CF_3 samt en alkyl- eller alkoksygruppe med høyst 4 karbonatomer, eller en fenylgruppe som i 3,4-stillingene er substituert med en cykloalkyldendioksygruppe med høyst 6 karbonatomer eller en etylendioksygruppe,

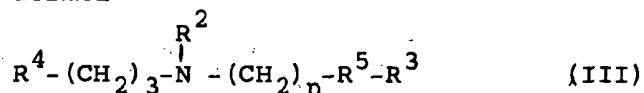
og farmakologisk aksepterbare syreaddisjonsalter av disse, karakterisert ved at

127969

a) en karbonylforbindelse med den generelle formel

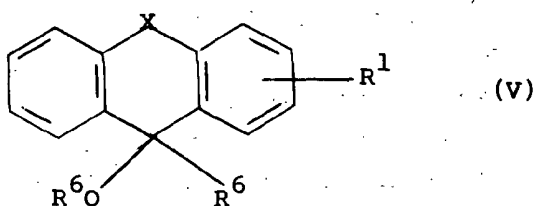


omsettes med en metallorganisk forbindelse med den generelle formel

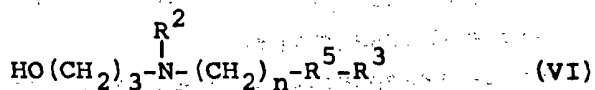


hvor R^4 betegner $MgCl$, $MgBr$ eller Li , og R^5 betegner en hensiktsmessig beskyttet karbonylgruppe, f.eks. i form av et acetal av en en- eller toverdig alkohol, fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel, i inert atmosfære og ved en temperatur på mellom $-20^\circ C$ og reaksjonsblandingens kokepunkt, eller

b) en metallorganisk forbindelse med den generelle formel



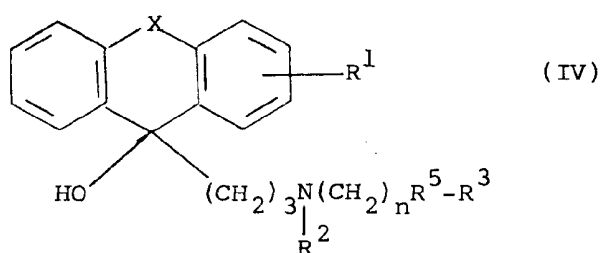
hvor R^6 betegner et alkalimetallion, fortrinnsvis Na , omsettes med en reaksjonsdyktig ester av en alkohol med den generelle formel



f.eks. dens ester med en halogenhydrogensyre eller en aromatisk eller alifatisk sulfonsyre, fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel, i inert atmosfære

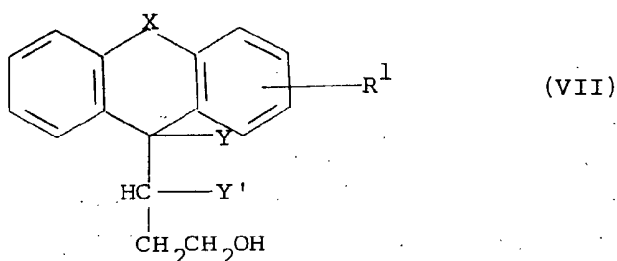
127969

og ved en temperatur mellom -40°C og reaksjonsblandingens kokepunkt, hvorefter det erholdte mellomprodukt med den generelle formel



på i og for seg kjent måte dehydratiseres, hvorefter beskyttelsesgruppen fjernes; eller

c) en reaksjonsdyktig ester av en alkohol med den generelle formel

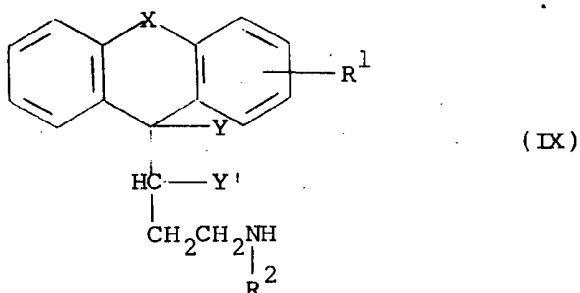


f.eks. dens ester med en halogenhydrogensyre eller en aromatisk eller alifatisk sulfonsyre, omsettes med et sekundært amin med den generelle formel



fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og reaksjonsblandingens kokepunkt, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel eller overskudd av aminet; eller

d) et sekundært amin med den generelle formel



omsettes med en reaksjonsdyktig ester av en alkohol med den generelle formel



f.eks. dens ester med klor- eller bromhydrogensyre, fortrinnsvis i nærvær av et syrebindende middel, eventuelt et overskudd av det sekundære amin og hensiktsmessig i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og reaksjonsblandingens kokepunkt;

hvoretter i en oppnådd forbindelse med formel (I), hvor X og/eller $\begin{smallmatrix} \text{Y} \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ - $\begin{smallmatrix} \text{Y}' \\ \text{CH} \end{smallmatrix}$ betegner vinylengrupper, hydrogeneres disse om ønsket til etylengrupper, og/eller erholdte blandinger av stereoisomere former av forbindelser av formel (I) om ønsket skilles etter vanlige metoder, idet betingelsene under omsetningene kan være slike at de fremstilte aminoketoner på i og for seg kjent måte erholdes i form av det ønskete syreaddisjonssalt, eller en erholdt forbindelse med formel (I) eventuelt overføres til det ønskede syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner:

Angewandte Chemie, Vol. 75 (1963), p. 524 - 538