



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1882/88

(51) Int.Cl.6

C 07 C 217/48

(22) Indleveringsdag: 07 apr 1988

(41) Alm. tilgængelig: 12 jan 1989

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 20 nov 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 apr 1987 US 036534

(73) Patenthaver: Eli *Lilly and Company; Lilly Corporate Center; Indianapolis; Indiana 46285, US

(72) Opfinder: David Wayne *Robertson; US, Dennis Charles *Thomson; US, David Taiwai *Wong; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanaminer, fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser og farmaceutiske præparater indeholdende disse

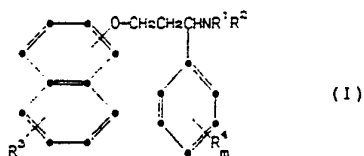
(56) Fremdragne publikationer

US patent nr. 4018895, 4207343

(57) Sammendrag:

1882-88

1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanaminer med formlen



hvor R^1 og R^2 hver især er hydrogen eller methyl, R^3 er hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy eller trifluormethyl, og hvori grupperne R^4 hver især betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy eller trifluormethyl eller tilsammen (når m er 2) methylenedioxy, og m er 1 eller 2, og farmaceutisk acceptable salte deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne er selektive inhibitorer for serotoninoptagelsen og kan således anvendes i farmaceutiske midler til behandling af en række tilstande, der skyldes en nedsat neurotransmission af serotonin.

Den foreliggende opfindelse omfatter hidtil ukendte 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanaminer som er inhibitorer for serotoninoptagelse. Herudover angår opfindelsen fremgangsmåder til fremstilling af de nævnte forbindelser, samt farmaceutiske præparater indeholdende disse.

I løbet af det sidste årti, er sammenhængen mellem monoaminoptagelsen og en række sygdomme og tilstande blevet erkendt og udforsket. F.eks., er hydrochloridsaltet af fluoxetin (dl-N-methyl-3-phenyl-3-[4-trifluormethyl]phenoxy]propanamin], der er en selektiv inhibitor for optagelsen af serotonin (5-hydroxytryptamin), i øjeblikket underkastet klinisk afprøvning ved behandling af depression, spisevægring, alkoholisme, og andre sygelige tilstande. På tilsvarende måde, er tomoxetin hydrochlorid ((-)-N-methyl-3-phenyl-3-(2-methylphenoxy)-propanamin hydrochlorid), der er en selektiv inhibitor for optagelsen af norepinephrin, undersøgt klinisk for dets antidepressive virkning. Disse forbindelser er blandt mange andre omtalt i USA patentskrifterne nr. 4 018 895, 4 194 009 og 4 314 081 som værende virksomme inhibitorer for optagelsen af en række fysiologisk aktive monoaminer, heriblandt serotonin, norepinephrin og dopamin.

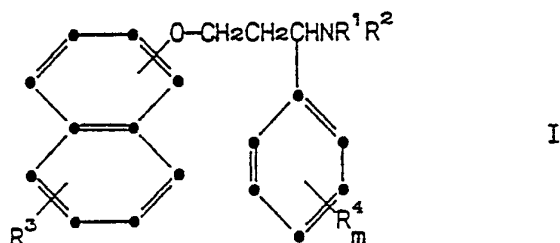
USA patentskrift nr. 4 018 895 beskriver således 3-aryloxy-3-phenylpropylaminer, der kan anvendes som psychotropiske midler, specielt som antidepressiva.

USA patentskrift nr. 4 207 343 beskriver tillige 1-phenyl-3-(substitueret phenoxy)propanaminer som værende i stand til at blokere for optagelsen af en række monoaminer. Disse forbindelser kan således anvendes ved behandling af forskellige former for psykoser, hvori der findes en depressiv komponent.

Det har nu overraskende vist sig at 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanaminer er særdeles kraftige selektive inhibi-

torer for serotoninoptagelsen, som ikke har en direkte virkning på nervereceptorer, og som derfor forventes at medføre færre bivirkninger efter administrering, da forbindelserne ikke blokerer effektivt for optagelsen af andre monoaminer. Denne kraftige selektive hæmning af serotoninoptagelsen sammenlignet med forbindelser fra USA patenskrift nr. 4 207 343 og 4 018 895 er angivet under afsnittet om biologiske forsøgsresultater.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således forbindelser med formelen I



hvor:

R^1 og R^2 hver især betegner hydrogen eller methyl;

R^3 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy eller trifluormethyl;

hvert R^4 betegner hver især hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy eller trifluormethyl;

m betegner 1 eller 2;

hvis m betegner 2, kan hvert R^4 danne methylenedioxy;

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

Opfindelsen tilvejebringer tillige farmaceutiske præparater, der er ejendommelige ved det i krav 7's kendetegnen-

de del angivne.

Præparaterne kan anvendes ved behandling af en række sy-
gelige tilstande, som menes at være knyttet til nedsat
5 neurotransmission af serotonin i pattedyr.

I den ovennævnte formel, betegner udtrykket, C_1-C_4 alkyl,
en uforgrenet eller forgrenet alkylkæde indeholdende fra
1 til 4 kulstofatomer. Typiske C_1-C_4 alkylgrupper omfat-
10 ter methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobu-
tyl, sekundær-butyl og tertiær-butyl.

Udtrykket, C_1-C_3 alkoxy, betegner methoxy, ethoxy, n-pro-
15 poxy eller isopropoxy.

Halogen betegner fluor, chlor, brom eller iod.

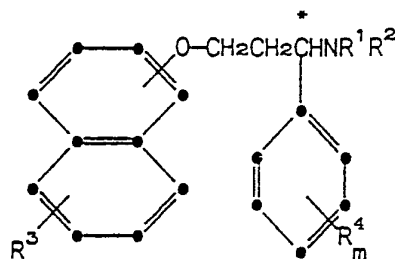
Naphthalenyl-substituenten kan enten være 1-naphthalenyl
20 eller 2-naphthalenyl.

Skønt alle forbindelserne, der er omfattet af den fore-
liggende opfindelse, menes at kunne blokere for optagel-
sen af serotonin i pattedyr, er der visse af disse for-
bindelser, der foretrækkes til sådant brug. Fortrinsvis
25 er den ene af R^1 og R^2 hydrogen og den anden methyl. Spe-
cielt foretrukket er forbindelser, hvor både R^1 og R^2 er
methyl. Et andet foretrukket aspekt af den foreliggende
opfindelse vil fremgå af det følgende.

30 De omhandlede forbindelser indeholder et asymmetrisk kul-
stofatom vist som kulstofatomet mærket C^* i den følgende
formel:

35

5



10 Forbindelserne kan eksistere som de enkelte stereoisomere, såvel som i en racemisk blanding af sådanne isomere. Som følge deraf omfatter opfindelsen ikke alene dl-racemater, men også de respektive optisk aktive d- og l-isomere af de omhandlede forbindelser.

15

Som nævnt ovenfor, omfatter opfindelsen de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne vist ved formelen ovenfor. Da de omhandlede forbindelser er aminer, er de af natur basiske og i overensstemmelse hermed vil de reagere med en mængde uorganiske og organiske syrer og danne farmaceutisk acceptable syreadditionssalte. Da de omhandlede frie aminer er typiske olier ved stuetemperatur, foretrækkes det at omdanne de frie aminer til deres tilsvarende farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, der normalt er faste stoffer ved stuetemperatur, da de er nemmere at håndtere. Syrer, der almindeligvis anvendes ved dannelsen af sådanne salte, omfatter uorganiske syrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre og phosphorsyre, såvel som organiske syrer samt para-toluensulfonsyre, methansulfonsyre, oxalsyre, para-bromphenylsulfonsyre, kulsyre, ravsyre, citronsyre, benzoesyre og eddikesyre, og lignende uorganiske og organiske syrer. Sådanne farmaceutisk acceptable salte omfatter derfor sulfat, hydrogensulfat, sulfit, hydrogensulfit, 25
phosphat, monohydrogenphosphat, dihydrogenphosphat, metaphosphat, pyrophosphat, chlorid, bromid, iodid, acetat, 30
propionat, decanoat, caprylat, acrylat, formiat, isobuty-

rat, caprat, heptanoat, propionat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, chlorbenzoat, methylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, methoxybenzoat, phthalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylacetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, citrat, lactat, β -hydroxybutyrat, glycollat, maleat, tartrat, methansulfonat, propan-sulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, mandelat og lignende salte. Foretrukne farmaceutisk acceptable syreadditionssalte omfatter de, der dannes med mineralsyrer såsom hydrogenchlorid og hydrogenbromid og specielt de der dannes med organiske syrer som oxalsyre og maleinsyre.

De efterfølgende forbindelser er eksempler omfattet af den foreliggende opfindelse:

N-methyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin phosphat

N-methyl-1-(4-methylphenyl)-3-(2-naphthalenyloxy)propanamin citrat

N,N-dimethyl-1-(3-bromphenyl)-3-(4-chlor-1-naphthalenyl-oxy)propanamin hydrogenchlorid

N-methyl-1-(3-chlorphenyl)-3-(5-methyl-2-naphthalenyl-oxy)propanamin hydrogenbromid

N-methyl-1-(2-ethylphenyl)-3-[3-(trifluormethyl)-1-naphthalenyloxy]propanamin oxalat

N-methyl-1-(4-fluorphenyl)-3-(6-iod-1-naphthalenyloxy)-propanamin maleat

N,N-dimethyl-1-(3-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin formiat

N,N-dimethyl-1-(4-n-propylphenyl)-3-(2-naphthalenyloxy)-propanamin

N-methyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3-(1-naphthalenyl-oxy)propanamin sulfat

N-methyl-1-(4-methylphenyl)-3-(4-methyl-1-naphthalenyl-oxy)propanamin oxalat

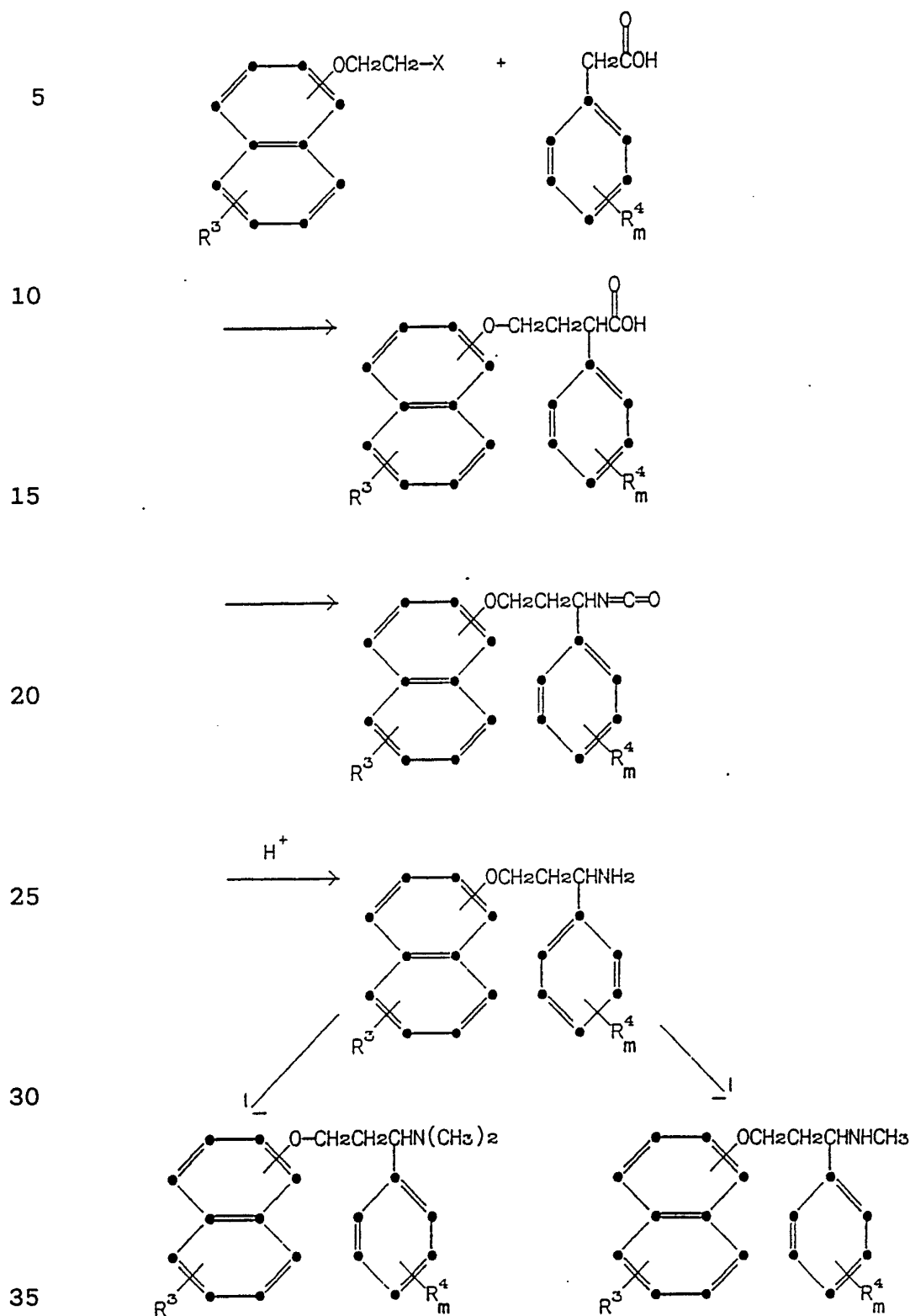
- N-methyl-1-(2-bromphenyl)-3-(2-naphthalenyloxy)propanamin
hydrogenchlorid
- N,N-dimethyl-1-(4-ethoxy-3-chlorphenyl)-3-(6-iod-2-naphthalenyloxy)propanamin malonat
- 5 N,N-dimethyl-1-(2-ethylphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin hydrogeniodid
- N,N-dimethyl-1-(3,4-difluorphenyl)-3-(4-methyl-2-naphthalenyloxy)propanamin maleat
- N-methyl-1-(4-chlorphenyl)-3-(2-naphthalenyloxy)propanamin caprat
- 10 N-methyl-1-(2-methoxyphenyl)-3-(6-n-propyl-1-naphthalenyloxy)propanamin citrat
- N,N-dimethyl-1-(3-ethylphenyl)-3-(2-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin monohydrogenphosphat
- 15 1-(4-bromphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin succinat
- 1-(3,4-dimethylphenyl)-3-[3-(trifluormethyl)-1-naphthalenyloxy]propanamin acetat
- N-methyl-1-(4-methoxyphenyl)-3-(6-methyl-1-naphthalenyl-oxy)propanamin tartrat
- 20 1-(2-iodphenyl)-3-(2-naphthalenyloxy)propanamin
- N-methyl-1-(3-methylphenyl)-3-(4-n-butyl-1-naphthalenyl-oxy)propanamin methansulfonat
- 1-(4-chlorphenyl)-3-(2-chlor-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat
- 25 N-methyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin tartrat

De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved metoder, der er velkendte af fagfolk. Forbindelserne fremstilles

30 fortrinsvis ved at omsætte et 2-naphthalenyloxyethylhalogenidderivat med en phenyleddikesyredianion, hvilket fører til dannelsen af den tilsvarende 1-carboxy-1-phenyl-3-naphthalenyloxypropan. Denne forbindelse omdannes til den tilsvarende 1-isocyan-1-phenyl-3-naphthalenyloxypropan,

35 propan, der reduceres til den tilsvarende, omhandlede 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanamin. Denne forbindelse kan derefter omdannes til den N-methyl eller N,N-dimethyl

analoge, hvis det ønskes. Reaktionsskemaet for denne reaktion er vist i det følgende:



hvor R^3 , R^4 og m er som beskrevet ovenfor, og X betegner halogen.

Som det første trin i reaktionen opløses et phenyleddikesyrederivat i et fælles opløsningsmiddel under vandfri betingelser. Til denne blanding sættes et alkyl-alkalimetallreagens og et passende koblingsreagens. Typiske opløsningsmidler egnede til brug ved denne reaktion er fortrinsvis tørrede og omfatter aprotiske opløsningsmidler såsom ethere, f.eks. diethylether, og cycliske ethere, såsom tetrahydrofuran, der foretrækkes. Eksempler på alkyl-alkalimetallreagenser omfatter sekundært-butyllithium og n-butyllithium, der foretrækkes. Et typisk og foretrukket koblingsreagens er hexamethylphosphoramid (HMPA). Reaktionsblandingen afkøles typisk til en temperatur i området fra omkring $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ til omkring $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis til en temperatur i området ca. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ til ca. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, og en fortyndet opløsning af en ækvimolær mængde 2-naphthalenyloxyethylhalogenid sættes dråbevis til blandingen. Blandingen omrøres i ca. 8 til 24 timer og fortyndes derpå med vand. Det ønskede produkt isoleres ved at gøre blandingen sur med en passende syre og ekstrahere blandingen med et passende vanduopløseligt organisk opløsningsmiddel såsom diethylether. Opløsningsmidlet fjernes, fortrinsvis ved inddampning under vacuum, og det resulterende produkt renses yderligere, hvis det ønskes, ved hjælp af standardmetoder, som rensning over faste stoffer som silicagel eller aluminiumoxid, eller omkrystallisation med almindelige opløsningsmidler.

I det andet trin af den ovenfor beskrevne proces, bliver den således fremstillede 1-carboxy-1-phenyl-3-naphthalenyloxypropan omdannet til den tilsvarende 1-isocyanat-1-phenyl-3-naphthalenyloxypropan. Denne reaktion gennemføres ved at opløse carboxylsyrederivatet i et passende opløsningsmiddel og afkøle den resulterende blanding til ca. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Til denne blanding sættes en passende base så-

som triethylamin efterfulgt af dråbevis tilsætning af chlorethylformiat. Til denne blanding sættes dråbevis cirka ækvimolære mængder af natriumazid opløst i en lille mængde vand. Reaktionen er fuldstændig afsluttet efter
5 omkring 30 min. til omkring 12 timer, når den gennemføres ved en temperatur i området fra omkring 0 °C til omkring 20 °C. Reaktionsblandingen ekstraheres med et passende vanduopløseligt opløsningsmiddel og den resulterende organiske opløsning, der indeholder produktet, renses under
10 anvendelse af standardmetoder. Det resulterende acylazid-mellemprodukt blandes med et inaktivt opløsningsmiddel, såsom toluen, og omrøres ved en temperatur i området fra omkring 25 °C til omkring 110 °C, hvorved der opnås den ønskede isocyanatforbindelse.

15 Den omhandlede forbindelse, hvori R^1 og R^2 begge er hydrogen, fremstilles ved at hydrolysere 1-isocyanatforbindelsen med en passende vandig syre. Typiske syrer omfatter hydrogenhalogenider såsom saltsyre. Reaktionen er
20 fuldstændig afsluttet efter ca. 1 time til ca. 24 timer, når den gennemføres ved en temperatur i området fra omkring 20 °C til omkring 100 °C. Det ønskede produkt isoleres ved at hæve reaktionsblandingsens pH til ca. 8 og enten isolere den ønskede forbindelse ved ekstraktion med
25 et passende vanduopløseligt opløsningsmiddel eller ved at opsamle det udfældede produkt ved vacuumfiltrering. Det således fremstillede produkt kan, hvis det ønskes, yderligere renses ved standardmetoder.

30 De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved at methyleren en forbindelse med formlen I, hvori R^1 betegner hydrogen, og på den måde fremstille en forbindelse med formlen I, hvori R^1 betegner methyl. De omhandlede produkter, hvori R^1 og R^2 begge er methyl, kan fremstilles
35 ved at omsætte den primære aminforbindelse ifølge opfindelsen med et overskud af formaldehyd under tilstedeværelse af et reducerende hydridreagens såsom natriumcyanbor-

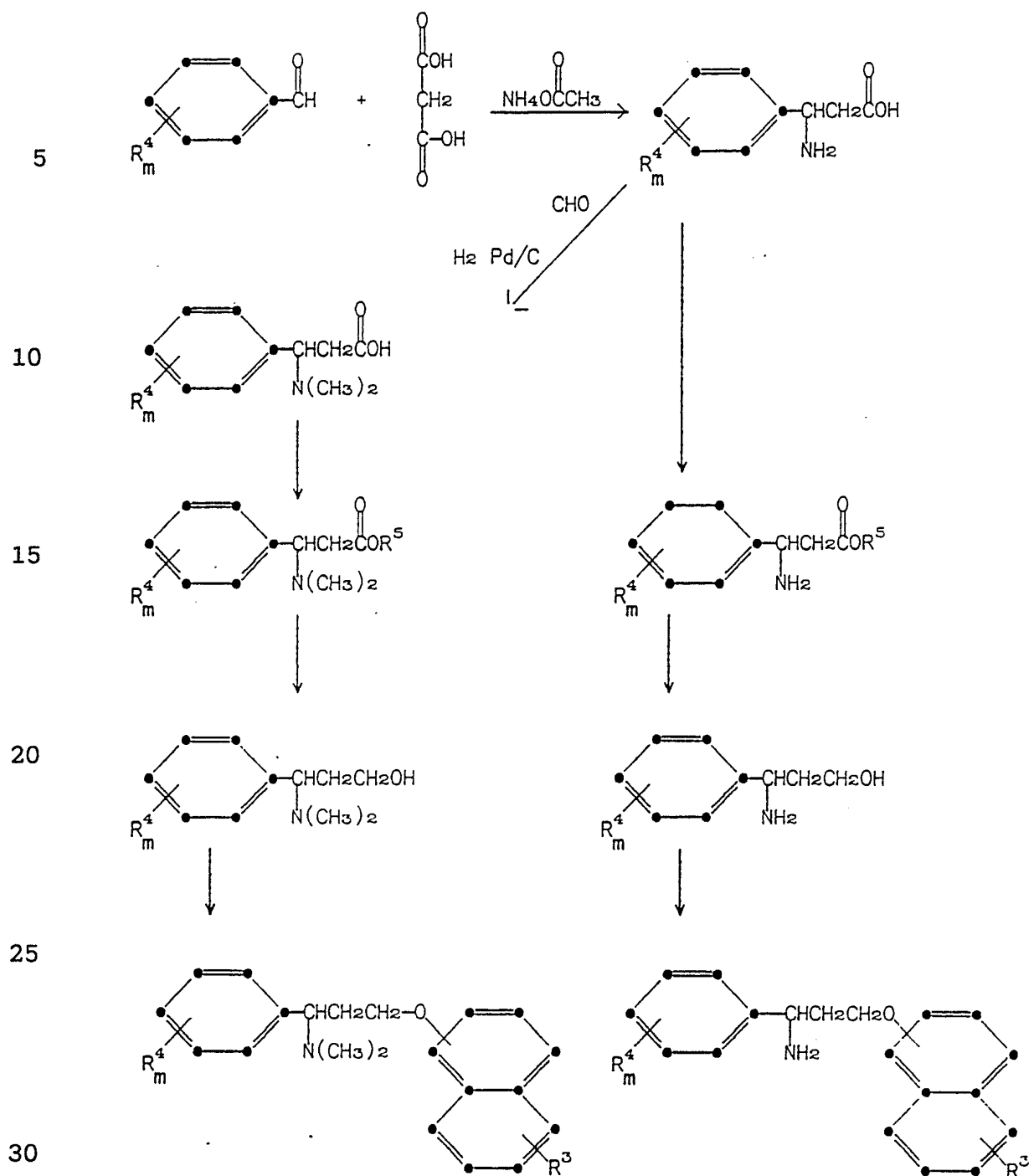
hydrid og et fælles opløsningsmiddel. Forbindelser ifølge opfindelsen, hvori den ene af R^1 og R^2 er methyl og den anden er hydrogen, kan fremstilles ved at omsætte den primære propanamin med ethylchlorformiat i nærværelse af
5 triethylamin og et passende opløsningsmiddel, hvorved dannes det tilsvarende carbamat-mellemprodukt, der derpå reduceres i nærvær af et passende reduktionsmiddel såsom lithiumaluminiumhydrid, hvilket resulterer i dannelsen af de omhandlede N-methylforbindelser.

10

Visse af de omhandlede forbindelser kan endvidere fremstilles ved at omsætte et benzaldehydderivat med malonsyre og ammoniumacetat, hvilket fører til dannelsen af den tilsvarende 1-phenyl-2-carboxyethanamin. Denne forbindelse
15 se kan enten dimethyleres på aminkvælstofatomet eller anvendes som primær amin. Enhver af disse forbindelser omannes derefter til de korresponderende carboxylsyrestre, der reduceres til alkoholen. De omhandlede forbindelser fremstilles ved at behandle det resulterende hydroxymellemprodukt med et alkalimetallhydrid, hvorved der
20 dannes det tilsvarende alkalimetalsalt, som derpå omsættes med en passende forbindelse indeholdende en fraspaltelig gruppe, hvorved opnås den omhandlede, tilsvarende 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanamin. Denne reaktion
25 fremgår af følgende reaktionsskema:

30

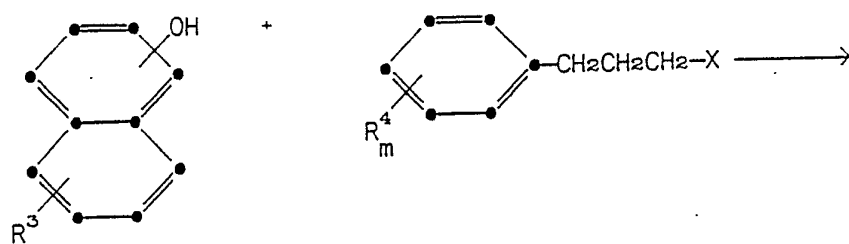
35



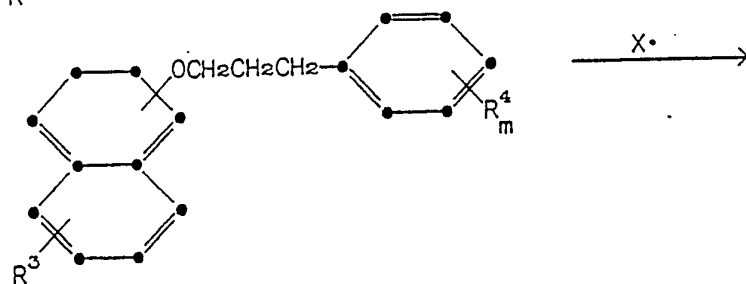
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m er som beskrevet ovenfor, og R^5 er C_1 - C_4 alkyl.

- 5 Det afsluttende trin af det ovenfor nævnte reaktionsfor-
løb udføres ved at blande, fra ca. ækvimolære mængder til
svagt overskud, af alkalimetahydridet med alkohol, hvil-
ket fører til det tilsvarende alkalimetalsalt. Typiske
alkalimetahydrider omfatter natriumhydrid og kaliumhy-
drid. Forbindelsen omsættes derpå med fra en ækvimolær -
10 mængde til svagt overskud af forbindelsen, der har en
fraspaltningssgruppe. Reaktionen gennemføres i et passende
aprotisk opløsningsmiddel såsom N,N-dimethylacetamid og
lignende opløsningsmidler. Reaktionen er fuldstændig af-
sluttet efter fra ca. 10 min. til ca. 24 timer, når den
15 gennemføres ved en temperatur i området fra ca. 25 °C til
ca. 150 °C. Reaktionen vil være afsluttet fortrinsvis
inden for fra ca. 30 min. til ca. 6 timer, når den gen-
nemføres ved en temperatur i området fra ca. 75 °C til
ca. 125 °C. Produktet kan isoleres ved standardmetoder.
20 Typisk, fortyndes blandingen med vand og ekstraheres med
et vanduopløseligt organisk opløsningsmiddel såsom di-
ethylether, ethylacetat, chloroform eller lignende. De
organiske ekstrakter blandes og tørres almindeligvis.
Efter afdampning af det organiske opløsningsmiddel kan
25 inddampningsresten renses, hvis det ønskes, ved standard-
metoder såsom omkrystallisation med almindelige opløs-
ningsmidler eller chromatografi over faste stoffer såsom
silicagel eller aluminiumoxid.
- 30 De omhandlede forbindelser kan også fremstilles ved at
omsætte en hydroxysubstitueret naphthalen med et 3-phe-
nylpropylhalogenid, hvilket fører til dannelsen af den
tilsvarende 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropan, der brome-
res og amineres hvorved opnås den omhandlede forbindelse.
- 35 Denne reaktion vises i det følgende reaktionsskema:

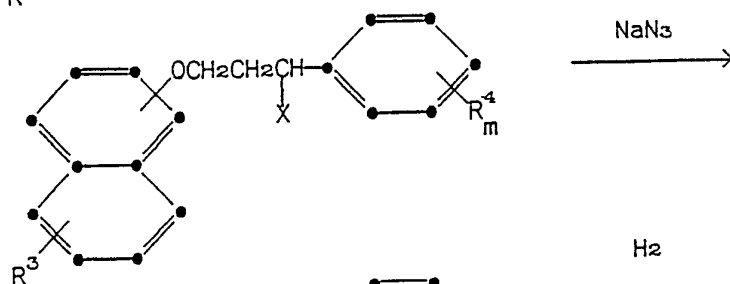
5



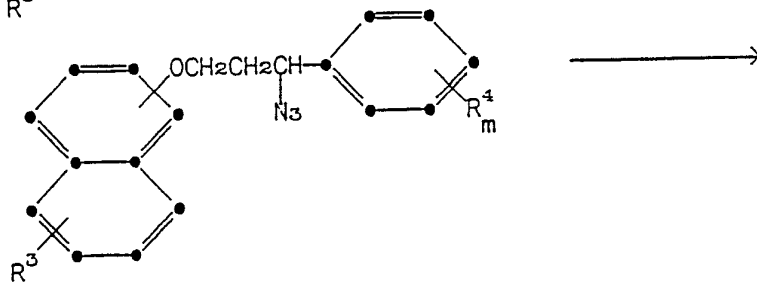
10



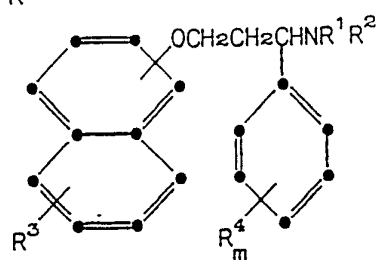
15



20



25



30

35

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m er som beskrevet ovenfor og X betegner halogen.

5 Det første trin i det ovenfor beskrevne procesforløb udføres ved at sætte den hydroxysubstituerede naphthalen til en opløsning af en passende base opløst i et almindeligt opløsningsmiddel. Passende baser omfatter alkalimetallhydroxider såsom natriumhydroxid og specielt kaliumhydroxid. Typiske opløsningsmidler egnet til reaktionen omfatter alkoholer såsom methanol. Efter fuldstændig reaktion mellem basen og hydroxynaphthalenforbindelsen, hvilket i almindelighed varer fra få min. til 4 timer, sættes 10 3-phenylpropylhalogenidet til reaktionsblandingen. Reaktionen er fuldstændig afsluttet efter fra ca. 1 til 24 timer, når den gennemføres ved en temperatur i området fra ca. 25 °C til ca. 150 °C, fortrinsvis på ca. 8 timer når den gennemføres ved reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur. Produktet isoleres derpå ved standardmetoder og renses, hvis det ønskes.

20 I det andet trin af reaktionen, halogeneres det kulstofatom, der er knyttet til phenylringen. Denne reaktion kan gennemføres med forskellige halogeneringsmidler, fortrinsvis N-bromsuccinimid.

25 Det resulterende halogenerede mellemprodukt omsættes derefter med natriumazid og hydrogeneres derpå, hvilket fører til dannelsen af de omhandlede forbindelser, hvori R^1 og R^2 begge er hydrogen. Alternativt, kan det halogenerede mellemprodukt behandles med et passende amineringsreagens, NHR^1R^2 , hvilket fører til den omhandlede forbindelse.

35 De omhandlede forbindelser, hvori den ene af R^1 og R^2 er hydrogen, og den anden er methyl, kan også fremstilles ved demethylering af den tilsvarende N,N-dimethylpropanamin. Fortrinsvis, omsættes et reagens som phenylchlor-

formiat eller trichlorethylchlorformiat med N,N-dimethylpropanamin, hvilket fører til dannelsen af det tilsvarende mellemprodukt, der derpå hydrolyseres hvilket fører til dannelsen af den tilsvarende N-methylpropanamin.

5

Som nævnt ovenfor, betragtes de optisk aktive isomere af de omhandlede racemater også som en del af den foreliggende opfindelse. Sådanne optisk aktive isomere kan fremstilles ud fra deres respektive optisk aktive precursorer ved de ovenfor beskrevne fremgangsmåder eller ved at adskille de racemiske blandinger. Denne adskillelse kan udføres i nærværelse af et adskillende reagens, ved chromatografi eller ved gentagen omkrystallisation. Særlige anvendelige adskillelsesreagenser omfatter dibenzoyl-d- og -l-vinsyre og lignende.

10
15

Forbindelserne, der er anvendt som udgangsmaterialer ved fremstillingen af de omhandlede forbindelser, er almindelig kendte og kan let fremstilles ved standardmetoder, der almindeligvis anvendes af fagets udøvere.

20

De omhandlede farmaceutisk acceptable syreadditionssalte er typisk fremstillet ved at omsætte den omhandlede 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanamin med en ækvimolær eller overskudsmængde af syren. Reaktanterne blandes almindeligvis i et fælles opløsningsmiddel såsom diethylether eller benzen, og saltet udfældes normalt af opløsningen inden for fra 1 time til 10 dage og kan isoleres ved filtrering.

25

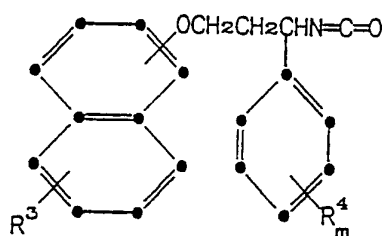
30

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således i almindelighed en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen (I), eller et farmaceutisk-acceptabelt syreadditionssalt heraf, der omfatter

35

A) hydrolyse af en forbindelse med formlen

5

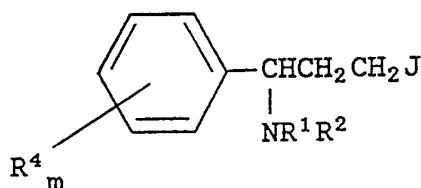


10 under sure betingelser hvorved der opnås en forbindelse, hvori R^1 og R^2 betegner hydrogen; eller

B) methylering af en forbindelse med formlen (1) hvori R^1 betegner hydrogen, hvorved der opnås en forbindelse med
15 formlen (1), hvori R^1 er methyl; eller

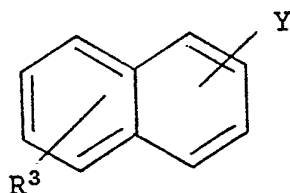
C) reaktion mellem en forbindelse med formlen

20



og en forbindelse med formlen

25

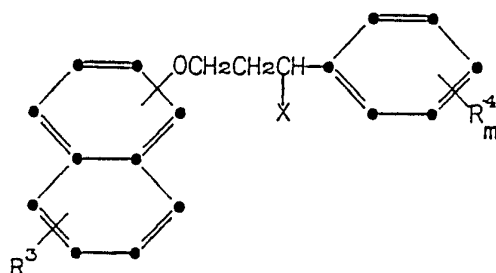


30 hvori den ene af J og Y er en fraspaltningsgruppe og den anden er en hydroxygruppe, under tilstedeværelse af en base, der er stærk nok til at omdanne den forbindelse, der indeholder hydroxygruppen, til en anion; eller

35

D) reaktion mellem en forbindelse med formlen

5

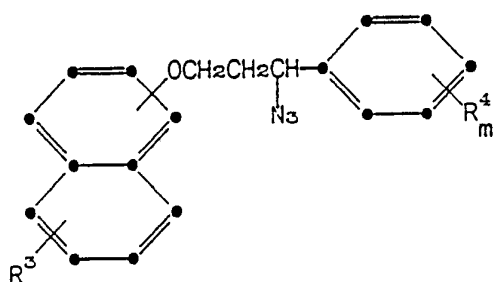


10

hvor X betegner halogen, og NHR^1R^2 ; eller

E) reduktion af en forbindelse med formlen

15



20

hvorved der opnås en forbindelse med formlen I, hvori R^1 og R^2 betegner hydrogen; eller

25

F) demethylering af en forbindelse med formlen I hvori R^1 betegner methyl, hvorved der opnås en forbindelse med formlen I, hvori R^1 er hydrogen.

30

De følgende eksempler illustrerer yderligere de omhandlede forbindelser og fremgangsmåder til deres fremstilling. Opfindelsen er dog ikke begrænset til kun at omfatte de nævnte eksempler.

35

Eksempel 1

1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)-propanamin oxalat

5 A. 2-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)ethyl-chlorid.

I en 250 ml tre-halset rundbundet kolbe forsynet med termometer, kvælstofindblæsning og magnetisk omrøring fyldtes 1,09 g (6,9 mmol) 4-methyl-1-naphthol og 75 ml
10 N,N-dimethylformamid. Til blandingen sættes 331 mg (8,3 mmol) natriumhydrid og den resulterende blanding omrørtes i ca. 15 min. Til blandingen sættes derefter 1,6 ml (13,8 mmol) 2-chlorethylmethansulfonat og den resulterende blanding blev opvarmet til 70 °C i ca. 16 timer. Blandingen blev afkølet og fortyndet med vand. Blandingen blev ekstraheret to gange med diethylether. De organiske ekstrakter blev blandet og vasket to gange med vand, en gang med en mættet natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat. Blandingen blev filtreret og koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 1,8 g mørk olie. Dette stof blev blandet med ca. 19 g yderligere stof, fremstillet ved den samme fremgangsmåde og rensat ved højtryksvæskechromatografi, hvilket resulterede i 9,76 g. Stoffets NMR-værdier bekræftede strukturen af den
15 ønskede forbindelse.
20
25

B. 1-carboxy-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propan

30 Til en 1 liter tre-halset rundbundet kolbe forsynet med termometer, kvælstofindblæsning, tilsætningstragt og magnetisk omrører sættes 5,9 g (43,6 mmol) phenyleddikesyre og 250 ml tetrahydrofuran. Til blandingen sættes 7,6 ml (43,6 mmol) HMPA. Blandingen blev afkølet til ca. 0 °C og
35 6,4 ml (89,4 mmol) 1,48 M n-butyllithium sættes dråbevis til reaktionsblandingen. Blandingen blev opvarmet til stuetemperatur i løbet af ca. 50 min. og afkølet til ca.

-78 °C. Til reaktionsblandingen sættes en opløsning af 2-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)ethylchlorid opløst i 100 ml THF. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur natten over og fortyndet med vand. Blandingen blev vasket
5 to gange med diethylether og den resulterende vandige fase blev gjort sur. Den vandige fase blev ekstraheret to gange med diethylether, og de organiske ekstrakter blev blandet, vasket to gange med vand, en gang med mættet natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat.
10 De flygtige bestanddele blev afdampet under vacuum, hvilket resulterede i 9,53 g af et lyst gulbrunt fast stof. Det faste stof blev omkrystalliseret med diethylether og hexan, hvilket resulterede i 5,62 g af det ønskede produkt. Smeltepunkt: 130 °-131,5 °C.

15

Analyse beregnet for $C_{21}H_{20}O_3$
Teoretisk: C, 78,73; H, 6,29;
Fundet: C, 78,95; H, 6,22.

20 C. 1-isocyanat-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)-propan

Til en 1 liters en-halset rundbundet kolbe forsynet med kvælstofindblæsning og tilsætningstragt sættes 7,05 g
25 (220 mmol) 1-carboxy-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propan og 400 ml acetone. Til blandingen sættes 3,2 ml (22,9 mmol) triethylamin og den resulterende blanding blev afkølet til ca. 0 °C. Til blandingen sættes 2,2 ml ethylchlorformiat dråbevis. Blandingen blev omrørt i 30
30 min. ved ca. 0 °C og 2,72 g (41,8 mmol) natriumazid, opløst i en lille mængde vand, tilsattes dråbevis. Blandingen blev omrørt i ca. 60 min. ved ca. 0 °C og 200 ml toluen blev tilsat. Der blev sat vand til reaktionsblandingen, og den vandige fase blev fraskilt og ekstraheret to
35 gange med 200 ml toluen. De organiske ekstrakter blev blandet, vasket med vand og en mættet natriumchloridopløsning, og tørret over vandfrit natriumsulfat. Natrium-

sulfatet blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev opvarmet på dampbad i to timer for at fremkalde dannelsen af isocyanat. Blandingen blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 7,6 g af den ønskede forbindelse, 5 der blev brugt direkte i den følgende reaktion.

D. 1-isocyanat-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)-propan (6,98 g, 22,0 mmol) opløst i 400 ml dioxan blev blandet med 100 ml 8N saltsyre. Blandingen blev omrørt 10 ved stuetemperatur i ca. 3 timer. Blandingen blev koncentreret under vacuum og gjort basisk med natriumhydroxid. Blandingen blev ekstraheret med diethylether, og de organiske ekstrakter blev vasket to gange med vand, en gang med mættet natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit 15 natriumsulfat. Den organiske fase blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 6,15 g olie. Olien blev chromatograferet over silicagel, hvilket resulterede i 4,9 g 1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin. En mindre mængde af den frie base blev blandet med 20 oxalsyre i et fælles opløsningsmiddel, hvilket resulterede i 380 mg af den ønskede forbindelse. Smeltepunkt: 191 °-193 °C.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{23}NO_5$
 25 Teoretisk: C, 69,28; H, 6,08; N, 3,67;
 Fundet: C, 69,56; H, 5,79; N, 3,86.

Eksempel 2

30 N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat

I en 250 ml tre-halset, rundbundet kolbe fyldtes 2,2 g (7,6 mmol) 1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin og 100 ml acetonitril. Til blandingen sættes en 37% 35 formaldehydopløsning (3,02 ml, 37,8 mmol). Blandingen blev omrørt i ca. 20 min. under moderat opvarmning for at

undgå udfældning. Til reaktionsblandingen sættes derefter 760 mg (12,1 mmol) natriumcyanborhydrid, og blandingen blev omrørt i 4 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandings pH blev opretholdt på ca. 6,5 ved tilsætning af iseddikesyre. Reaktionsblandingen blev gjort sur og omrørt i 30 min. Blandingen blev koncentreret under vacuum og gjort basisk ved tilsætning af 5N natriumhydroxid. Der tilsattes 10 dråber triethylamin. Blandingen blev ekstraheret tre gange med diethylether, og de organiske ekstrakter blev blandet og vasket med vand og en mættet natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat. Den organiske fase blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 2,6 g olie. Olien blev rensat ved højtryksvæskechromatografi, idet der anvendtes en methanol/methylenchloridblanding som elueringsvæske. Den frie base blev omdannet til det tilsvarende oxalatsalt og omkrystalliseret med ethylacetat, hvilket resulterede i 1,5 g af den ønskede forbindelse. Smeltepunkt: 110 °-112,5 °C.

20

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_5$

Teoretisk: C, 70,40; H, 6,65; N, 3,42;

Fundet: C, 70,18; H, 6,42; N, 3,30.

25

Eksempel 3

N-methyl-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat

30

A. N-ethoxycarbonyl-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin

35

En opløsning af 2,12 g (7,03 mmol) 1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin, 1,12 ml (8,0 mmol) triethylamin og 100 ml THF blev afkølet til ca. 0 °C under en kvælstofatmosfære. Til blandingen sættes 0,766 ml (8,0 mmol) ethylchlorformiat dråbevis. Den resulterende blan-

ding blev omrørt ved stuetemperatur i ca. 5½ time og koncentreret under vacuum. Inddampningsresten blev opløst i diethylether, toluen og vand. Blandingen blev ekstraheret med diethylether. De organiske ekstrakter blev blandet, vasket med vand, 2N saltsyre, vand, 1N vandig natriumhydroxid og en mættet natriumchlorid opløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat. Blandingen blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 2,74 g af den ønskede forbindelse.

10

B. I en 250 ml tre-halset rundbundet kolbe fyldtes 3,6 g (94,5 mmol) lithiualuminiumhydrid og 50 ml THF. Til blandingen sættes dråbevis en opløsning af 2,64 g (7,3 mmol) N-ethoxycarbonyl-1-phenyl-3-(4-methyl-1-naphthalenyloxy)propanamin opløst i 100 ml THF. Blandingen blev opvarmet til 40 °C og afkølet til stuetemperatur. Blandingen blev afkølet til ca. 0 °C og en opløsning af natriumsulfat tilsattes dråbevis. Blandingen blev filtreret, og moderluden blev koncentreret under vacuum. Den resulterende inddampningsrest blev opløst i diethylether. Den organiske opløsning blev tørret over vandfrit silicagel og koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 2,17 g olie. Olien blev chromatograferet over silicagel, hvilket resulterede i 1,9 g olie. Denne olie blev omdannet til det tilsvarende oxalatsalt med oxalsyre og omkrystalliseret med ethylacetat/methanol, hvilket resulterede i 1,74 g af den ønskede forbindelse. Smeltepunkt: 173 °-176 °C.

15

20

25

30

Analyse beregnet for $C_{23}H_{25}NO_5$
Teoretisk: C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54;
Fundet: C, 69,67; H, 6,28; N, 3,41.

35

De efterfølgende øvrige forbindelser, der er omtalt i eksemplerne 4-24 blev fremstillet, idet man fulgte de generelle fremgangsmåder, der er skitseret ovenfor.

Eksempel 4

1-phenyl-3-(4-methoxy-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 164 °C-166 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{22}H_{23}NO_6$
 Teoretisk: C, 66,49; H, 5,83; N, 3,52;
 Fundet: C, 66,76; H, 6,05; N, 3,81.

10 Eksempel 5

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(4-methoxy-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 148 °-150 °C.

15 Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_6$
 Teoretisk: C, 67,75; H, 6,40; N, 3,29;
 Fundet: C, 67,55; H, 6,35; N, 3,26.

Eksempel 5

20

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(4-methoxy-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 148 °-150 °C.

25 Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_6$
 Teoretisk: C, 67,75; H, 6,40; N, 3,29;
 Fundet: C, 67,55; H, 6,35; N, 3,26.

Eksempel 6

30 1-[2-(trifluormethyl)phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 184 °-185 °C.

35 Analyse beregnet $C_{22}H_{20}F_3NO_5$
 Teoretisk: C, 60,69; H, 4,63; N, 3,22;
 Fundet: C, 60,75; H, 4,60; N, 3,17.

Eksempel 7

N,N-dimethyl-1-[2-(trifluormethyl)phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 177 °-179 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{24}H_{24}F_3NO_5$

Teoretisk: C, 62,20; H, 5,22; N, 3,02;

Fundet: C, 62,42; H, 5,30; N, 3,25.

10 Eksempel 8

1-[3-trifluormethyl)phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 177 °-180 °C.

15 Analyse beregnet for $C_{22}H_{20}F_3NO_5$

Teoretisk: C, 60,69; H, 4,63; N, 3,22;

Fundet: C, 60,41; H, 4,46; N, 3,20.

Eksempel 9

20

N,N-dimethyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 177 °-179 °C.

Analyse beregnet for $C_{24}H_{24}F_3NO_5$

25 Teoretisk: C, 62,20; H, 5,22; N, 3,02;

Fundet: C, 62,43; H, 5,28; N, 2,99.

Eksempel 1030 1-(2-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat.
Smeltepunkt: 171 °-173 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{21}H_{20}ClNO_5$

Teoretisk: C, 62,77; H, 5,02; N, 3,49;

35 Fundet: C, 62,70; H, 5,17; N, 3,70.

Eksempel 11

N,N-dimethyl-1-(2-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt 147 °-148,5 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{23}H_{24}ClNO_5$

Teoretisk: C, 64,26; H, 5,63; N, 3,26;

Fundet: C, 64,12; H, 5,39; N, 3,35.

10 Eksempel 12

1-(3-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat.
Smeltepunkt: 178 °-180 °C.

15

Analyse beregnet for $C_{21}H_{20}ClNO_5$

Teoretisk: C, 62,77; H, 5,02; N, 3,49;

Fundet: C, 62,51; H, 4,91; N, 3,47.

Eksempel 13

20

N,N-dimethyl-1-(3-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 124 °-126 °C.

Analyse beregnet for $C_{23}H_{24}ClNO_5$

25

Teoretisk: C, 64,26; H, 5,63; N, 3,26;

Fundet: C, 62,65; H, 5,56; N, 3,06.

Eksempel 14

30 1-(4-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat.
Smeltepunkt: 192 °-193,5 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{21}H_{20}ClNO_5$

Teoretisk: C, 62,77; H, 5,02; N, 3,49;

35

Fundet: C, 62,57; H, 5,03; N, 3,50.

Eksempel 15

N,N-dimethyl-1-(4-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 141 °-142,5 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{23}H_{24}ClNO_5$

Teoretisk: C, 64,26; H, 5,63; N, 3,26;

Fundet: C, 64,06; H, 5,50; N, 3,22.

10 Eksempel 16

1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 181 °-183 °C.

15 Analyse beregnet for $C_{22}H_{23}NO_6$

Teoretisk: C, 66,49; H, 5,83; N, 3,52;

Fundet: C, 66,31; H, 6,09; N, 3,57.

Eksempel 17

20

N,N-dimethyl-1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 123 °-126 °C.

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_6$

25 Teoretisk: C, 67,75; H, 6,40; N, 3,29;

Fundet: C, 67,50; H, 6,12; N, 3,34.

Eksempel 18

30 1-(3-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin hydrogenschlorid. Smeltepunkt: 164 °-166 °C.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{22}ClNO_2$

Teoretisk: C, 69,86; H, 6,45; N, 4,07;

35 Fundet: C, 70,07; H, 6,68; N, 4,02.

Eksempel 19

N,N-dimethyl-1-(3-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin oxalat. Smeltepunkt: 115 °-116,5 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_6$

Teoretisk: C, 67,75; H, 6,40; N, 3,29;

Fundet: C, 67,58; H, 6,51; N, 3,25.

10 Eksempel 20

1-(2-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 177 °-178,5 °C.

15

Analyse beregnet for $C_{22}H_{23}NO_6$

Teoretisk: C, 66,49; H, 5,83; N, 3,52;

Fundet: C, 66,66; H, 5,69; N, 3,47.

Eksempel 21

20

N,N-dimethyl-1-(2-methoxyphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin oxalat. Smeltepunkt: 109 °-110 °C.

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_6$

25

Teoretisk: C, 67,75; H, 6,40; N, 3,29;

Fundet: C, 64,24; H, 6,06; N, 3,03.

Eksempel 2230

1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin oxalat. Smeltepunkt: 178 °-179 °C.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{21}NO_7$

Teoretisk: C, 64,23; H, 5,15; N, 3,40;

35

Fundet: C, 64,08; H, 5,11; N, 3,48.

Eksempel 23

N,N-dimethyl-1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 144 °-145 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{24}H_{25}NO_7$

Teoretisk: C, 65,59; H, 5,73; N, 3,19;

Fundet: C, 65,59; H, 5,73; N, 3,06.

10 Eksempel 24

N-methyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat.
Smeltepunkt: 131 °-133 °C.

15

Analyse beregnet for $C_{23}H_{23}NO_7$

Teoretisk: C, 64,93; H, 5,45; N, 3,29;

Fundet: C, 64,68; H, 5,50; N, 3,32.

Eksempel 25

20

N,N-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat

A. 3-amino-3-(4-fluorphenyl)propionsyre.

25

En opløsning af 24,8 g (0,2 mol) 4-fluorbenzaldehyd, 20,8 g (0,2 mol) malonsyre, 30,8 g (0,4 mol) ammoniumacetat og 550 ml ethanol blev opvarmet under tilbagesvaling i ca. 7 timer. Blandingen blev afkølet og det udfældede bundfald blev opsamlet ved vacuumfiltrering. Bundfaldet blev omkrystalliseret med 500 ml vand, hvilket resulterede i 8,66 g 3-amino-3-(4-fluorphenyl)propionsyre. Smeltepunkt: 225 °C (dekomponerer).

30

35

Analyse beregnet for $C_9H_{10}FNO_2$

Teoretisk: C, 59,01; H, 5,50; N, 7,65;

Fundet: C, 58,83; H, 5,35; N, 7,58.

B. 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propionsyre.

8,35 g (0,046 mol) 3-amino-3-(4-fluorphenyl)propionsyre blev omsat med formaldehyd, opløst i ethanol, under en hydrogenatmosfære. Reaktionsblandingen blev koncentreret under vacuum, og den resulterende inddampningsrest blev omkrystalliseret med ethanol, hvilket resulterede i 4,25 g 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propionsyre. Smeltepunkt: 146 °-148 °C (dekomponerer).

10

Analyse beregnet for $C_{11}H_{14}FNO_2$

Teoretisk: C, 62,55; H, 6,68; N, 6,33;

Fundet: C, 62,49; H, 6,75; N, 6,58.

15 C. Ethyl 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propionat.

En kold opløsning af 4,0 g 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propionsyre i 75 ml ethanol blev mættet med hydrogenchloridgas. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i ca. 16 timer og afkølet til stuetemperatur. Blandingen blev koncentreret under vacuum og inddampningsresten blev opløst i vand. Den resulterende blanding blev vasket med diethylether og den vandige fase gjort basisk med 5N natriumhydroxid. Den vandige fase blev ekstraheret to gange med diethylether, og etherekstrakterne blev blandet, vasket med vand og en mættet natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat. Den organiske fase blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 2,83 g ethyl 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propionat som en olie.

30

D. 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propanol.

Ethyl 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)-propionat (2,8 g) (0,011 mol) opløstes i et passende opløsningsmiddel og reduceredes under tilstedeværelse af "Red-Al" (en 3,4M opløsning af natrium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid

35

i toluen fra Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Reaktionsblandingen blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 2,19 g 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propanol som et fast stof.

5

E. En blanding af 0,44 g (0,11 mol) af 60% natriumhydrid i mineralolie blev opslemmet i 10 ml dimethylacetamid under en kvælstofatmosfære. Til denne blanding sættes 2,19 g (0,011 mol) 3-dimethylamino-3-(4-fluorphenyl)propanol opløst i 30 ml dimethylacetamid. Blandingen blev opvarmet i ca. 1 time ved 50 °C, og 1,6 g (0,011 mol) 1-fluornaphthalen sættes til reaktionsblandingen. Blandingen blev omrørt ved ca. 100 °C i ca. 3 timer under en kvælstofatmosfære, afkølet til stuetemperatur og udhældt i ca. 100 ml koldt vand. Blandingen blev ekstraheret med diethylether. Etherekstrakterne blev blandet og vasket med vand og en mættet natriumchloridopløsning. Den organiske fase blev tørret over vandfrit natriumsulfat og inddampet under vacuum, hvilket resulterede i 3,24 g olie. Olien blev rensed ved hjælp af højtrykssvæskechromatografi, idet der blev anvendt methylenchlorid som elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende hovedproduktet blev blandet og opløsningsmidlet blev afdampet, hvilket resulterede i 2,16 g olie. Denne olie blev omdannet til oxalatsalt og omkrystalliseret med ethanol, hvilket resulterede i den ønskede forbindelse. Smeltepunkt: 133 °-135 °C.

Analyse beregnet for $C_{23}H_{24}FNO_5$
30 Teoretisk: C, 66,82; H, 5,85; N, 3,39;
Fundet: C, 66,90; H, 6,17; N, 3,23.

Forbindelserne i eksemplerne 26-32 er fremstillet i overensstemmelse med den almindelige fremgangsmåde beskrevet i eksempel 25.

35

Eksempel 26

N,N-dimethyl-1-(4-methylphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin oxalat. Smeltepunkt: 128 °-130 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_5$

Teoretisk: C, 70,40; H, 6,65; N, 3,42;

Fundet: C, 70,28; H, 6,39; N, 3,39.

10 Eksempel 27

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 116 °-118 °C.

15 Analyse beregnet for $C_{23}H_{25}NO_5$

Teoretisk: C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54;

Fundet: C, 70,02; H, 6,37; N, 3,43.

Eksempel 28

20

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin p-toluensulfonat. Smeltepunkt: 98 °-100 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{28}H_{31}NO_4S$

25 Teoretisk: C, 70,40; H, 6,54; N, 2,93;

Fundet: C, 70,29; H, 6,55; N, 3,16.

Eksempel 29

30 N,N-dimethyl-1-phenyl-3-[4-(trifluormethyl)-1-naphthalenyloxy]propanamin oxalat. Smeltepunkt: 93 °-96 °C.

Analyse beregnet for $C_{24}H_{24}F_3NO_5$

Teoretisk: C, 62,20; H, 5,22; N, 3,02;

35 Fundet: C, 61,93; H, 5,49; N, 2,82.

Eksempel 30

N,N-dimethyl-1-(2-methylphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)-
propanamin oxalat. Smeltepunkt: 145 °-148 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_5$

Teoretisk: C, 70,40; H, 6,65; N, 3,42;

Fundet: C, 70,50; H, 6,42; N, 3,38.

Eksempel 31

N,N-dimethyl-1-[4-trifluormethyl]phenyl]-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 155 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{24}H_{24}F_3NO_5$

Teoretisk: C, 62,20; H, 5,22; N, 3,02;

Fundet: C, 62,15; H, 5,28; N, 3,29.

Eksempel 32

N,N-dimethyl-1-(3-methylphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)-
propanamin oxalat. Smeltepunkt: 140 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{24}H_{27}NO_5$

Teoretisk: C, 70,40; H, 6,65; N, 3,42;

Fundet: C, 70,38; H, 6,57; N, 3,35.

Eksempel 33

N-Methyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat

A. 1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propan.

Til en varm opløsning af 19,3 g (0,3 mol) kaliumhydroxid-tabletter opløst i 300 ml methanol sættes 43,3 g (0,3

mol) 1-naphthol. Til opløsningen sættes 39,8 g (0,2 mol) 3-phenyl-propylbromid. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i ca. 18 timer og inddampet under vacuum. Til blandingen sættes ca. 500 ml diethylether og 300 ml vand. Lagene blev adskilt og den organiske fase blev vasket med vand, 5N natriumhydroxid, to gange med vand og en mættet natriumchloridopløsning. Den organiske fase blev tørret over vandfrit natriumsulfat og koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 49,24 g olie. Olien blev rensat ved højtryksvæskechromatografi, idet der anvendtes hexaner/ethylacetat som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende hovedproduktet blev blandet og opløsningsmidlet blev afdampet, hvilket resulterede i 43,28 g 1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propan i form af en olie.

15

Analyse beregnet for $C_{19}H_{18}O$

Teoretisk: C, 86,99; H, 6,92;

Fundet: C, 86,74; H, 6,99.

20

B. 1-brom-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propan.

25

En blanding af 26,2 g (0,1 mol) 1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propan, 17,8 g (0,1 mol) N-bromsuccinimid, 120 ml carbontetrachlorid og 250 mg benzoylperoxid blev opvarmet ved 80 ° i 4 timer. Blandingen blev afkølet og det udfældede bundfald blev opsamlet ved vacuumfiltrering. Moderluden blev koncentreret under vacuum, hvilket resulterede i 34,26 g af en rød olie.

30

C. En blanding af 18,8 g (0,055 mol) 1-brom-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propan og 50 ml monomethylamin opløst i 200 ml ethanol blev omsat ved 100 °C i 16 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet og koncentreret under vacuum. Inddampningsresten blev opslæmmet i diethylether,

35

vand og 5N natriumhydroxid. Etherlaget blev fraskilt og den vandige fase blev ekstraheret to gange med diethylether. Etherekstrakterne blev blandet og vasket med

vand. Etherekstrakterne blev derefter ekstraheret to gange med 2N saltsyre og en gang med vand. De vandige ekstrakter blev blandet, afkølet og gjort basisk med 5N natriumhydroxid. Den vandige fase blev ekstraheret tre gange med diethylether, og etherekstrakterne blev blandet, vasket med en mættet natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat. Natriumsulfatet blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev inddampet under vacuum, hvilket resulterede i 7,15 g olie. Inddampningsresten blev opløst i varm ethylacetat og oxalsyre blev tilsat. Det resulterende oxalatsalt blev omkrystalliseret med ethanol, hvilket resulterede i 6,06 g af den ønskede forbindelse.

Mens produktet forefandtes i den faste form isoleret ovenfor, var en anden forbindelse, sandsynligvis et 4-bromnaphthalenyloxy derivat, også tilstede. 2,1 g af den ovenfor nævnte blanding af faste stoffer blev omsat med hydrogen i nærværelse af en 5% palladium-på-aktivt kul i ethanol ved stuetemperatur. Blandingen blev filtreret gennem Celite, og filtratet blev koncentreret under vacuum. Den resulterende olie blev opløst i diethylether og vand og 2N natriumhydroxid blev tilsat. Etherlaget blev fraskilt og vasket med en mættet opløsning af natriumchlorid og tørret over vandfrit natriumsulfat. Natriumsulfat blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev koncentreret under vacuum hvilket resulterede i 1,71 g olie. Olien blev omdannet til oxalatsaltet i ethylacetat. Det resulterende faste stof blev omkrystalliseret med ethanol og tørret under vacuum ved 100 °C, hvilket resulterede i 1,73 g af den ønskede forbindelse. Smeltepunkt: 206 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{22}H_{23}NO_5$

35	Teoretisk:	C, 69,28; H, 6,08; N, 3,67;
	Fundet:	C, 69,46; H, 6,03; N, 3,71.

Forbindelserne i eksemplerne 34 og 35 blev syntetiserede ved en generel fremgangsmåde beskrevet i eksempel 33.

Eksempel 34

5

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(4-chlor-1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat. Smeltepunkt: 144 °-146 °C (dekomponerer).

Analyse beregnet for $C_{23}H_{24}ClNO_5$

10

Teoretisk: C, 64,26; H, 5,63; N, 3,26;

Fundet: C, 64,49; H, 5,89; N, 3,28.

Eksempel 35

15

1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat.

Smeltepunkt: 197 °-198 °C.

Analyse beregnet for $C_{21}H_{21}NO_5$

Teoretisk: C, 68,65; H, 5,76; N, 3,81;

20

Fundet: C, 68,46; H, 5,69; N, 3,90.

Eksempel 36

25

(+)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin tartrat.

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin

(32,44 g, 0,106 mol) blev opløst i 75 ml ethanol og blandet med 15,94 g (0,106 mol) (+) -vinsyre opløst i 650 ml

30

vand. Blandingen blev henstillet natten over ved stuetemperatur, og det udfældede bundfald blev fraskilt ved vacuumfiltrering. Den ønskede forbindelse blev derpå isoleret efter gentagne omkrystallisationer. Smeltepunkt: 94 °-96 °C.

35

Analyse beregnet for $C_{25}H_{29}NO_7$

Teoretisk: C, 65,92; H, 6,42; N, 3,08;

Fundet: C, 65,62; H, 6,48; N, 3,00.

Eksempel 37

- 5 (-)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin tartrat.

Den ønskede forbindelse blev fremstillet af N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin med (-)-vinsyre,
10 idet man fulgte den generelle fremgangsmåde anvendt i eksempel 38. Smeltepunkt: 119 °C-121 °C.

Analyse beregnet for $C_{25}H_{29}NO_7$

Teoretisk: C, 65,92; H, 6,42; N, 3,08;

- 15 Fundet: C, 64,89; H, 6,76; N, 3,05.

Som nævnt ovenfor, er de omhandlede forbindelser anvendelige til selektivt at forhindre optagelsen af serotonin. Den foreliggende opfindelse omhandler også farmaceutisk
20 præparater, der omfatter en farmaceutisk effektiv mængde af en af de omhandlede forbindelser.

Ved udtrykket "farmaceutisk effektiv mængde", som anvendt ovenfor, forstås en mængde af en af de omhandlede forbindelser, som er i stand til at forhindre serotoninoptagelse. Den specielle dosis, der administreres af de omhandlede forbindelser vil, naturligvis, være bestemt ved de særlige omstændigheder, der er knyttet til det specielle tilfælde, herunder den administrerede forbindelse, administrationsvejen, den sygdom, der skal under behandling,
25 og lignende overvejelser. En typisk daglig dosis vil indeholde fra ca. 0,01 mg/kg til ca. 20 mg/kg af den aktive forbindelse. Den foretrukne daglige dosis vil være ca. 0,05 til ca. 10 mg/kg, ideelt ca. 0,1 til ca. 5 mg/kg.
30

35

Forbindelserne kan administreres ad en række veje, herunder den perorale, rektale, transdermale, subkutane, in-

travenøse, intramuskulære eller intranasale vej. Det er en særlig egenskab ved de omhandlede forbindelser, at de har forlænget virkningstid og derfor er i stand til at forhindre optagelse af serotonin i en længere tidsperiode. Det er tillige et særligt fortrin ved de omhandlede forbindelser, at de udviser en lav toksicitet overfor pattedyr. Endelig er det et særligt fortrin ved de omhandlede forbindelser, at de er ekstremt selektive mht. at forhindre genoptagelse af serotonin i forhold til genoptagelse af andre monoaminer.

En række fysiologiske funktioner har vist sig at være under indflydelse af hjerneserotoninerge neurale systemer. Derfor anses de omhandlede forbindelser for at have evnen til at behandle en række af forstyrrelser i pattedyr, der er knyttet til disse neurale systemer, såsom fedme, depression, alkoholisme, smerter, hukommelsestab, angst og rygning.

De følgende eksperimenter blev gennemført for at påvise de omhandlede forbindelsers evne til at forhindre optagelse af serotonin angivet i tabel I og en sammenligning med kendte forbindelsers evne til at forhindre optagelse af serotonen og norepinephorin er angivet i tabel II. Den generelle fremgangsmåde er angivet af Wong et al., i Drug Development Research 6:397-403 (1985).

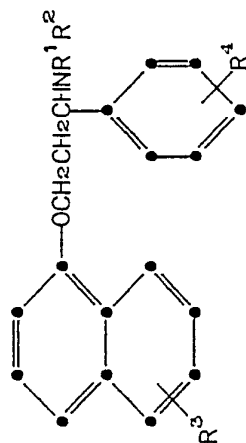
Sprague-Dawley hanrotter (110-150 g) fra Harlan Industries (Cumberland, IN) blev fodret med "Purina Chow" ad libitum i mindst 3 dage før de blev anvendt i undersøgelserne. Rotterne blev aflivet ved decapitation. Hele hjerner blev udtaget og dissekeret. Cerebral cortex blev homogeniseret i 9 dele af et substrat indeholdende 0,32 M saccharose og 10 mM glucose. Urensede synaptosomale præparater blev isoleret efter differentiell centrifugering ved 1000 g i 10 min. og 17.000 g i 28 min. De resulterende pellets blev opslået i det samme substrat og holdt i

is til brug inden for den samme dag.

Synaptosomal optagelse af ^3H -serotonin(^3H -5-hydroxytryptamin, ^3H -5HT) eller ved sammenligningsforsøget med kendte forbindelser af norpinephrin (NE) blev bestemt som følger. Kortikale synaptosomer (svarende til 1 mg protein) blev inkuberet ved 37 °C i 5 min. i 1 ml Krebs-hydrogencarbonatsubstrat indeholdende tillige 10 mM glucose, 0,1 mM iproniazid, 1 mM ascorbinsyre, 0,17 mM EDTA og 50nM ^3H -5HT eller ^3H -NE. Reaktionsblandingen blev omgående fortyndet med 2 ml isafkølet Krebs-hydrogencarbonatpuffer og filtreret under vacuum med en cellehøster (Brandel, Gaithersburg, MD). Filtrene blev rensset to gange med ca. 5 ml isafkølet 0,9% saltvand og blev overført til et tælleleglas indeholdende 10 ml scintillationsvæske (PCS, Amersham, Arlington Heights, IL). Radioaktiviteten blev målt med et væske-scintillationsspektrofotometer. Optagelsen af ^3H -5HT og ^3H -NE ved 4 °C repræsenterede baggrundsværdien og blev fratrasket alle prøver.

Resultaterne ved undersøgelse af visse af de omhandlede forbindelser er vist nedenfor i tabel 1. I tabellen, viser kolonne 1 eksempelnummeret af den undersøgte forbindelse; kolonnerne 2-5 viser strukturen af de undersøgte forbindelser idet der henvises til formlen vist i overskriften; kolonne 6 angiver saltformlen for den undersøgte forbindelse; og kolonne 7 angiver koncentrationerne af den afprøvede forbindelse udtrykt i 10^{-9}M (nM), der kræves for at hæmme serotoninoptagelsen (5HT) med 50%, og dette tal opgives i tabellen som IC_{50} . Tallet i parentes viser procenthæmning ved koncentrationen 1000 nM.

Table I
Hæmning af 5HT-optagelse IN VITRO



<u>Forbindelse fra eksempel nr.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀ (nM) 5HT</u>
1	H	H	4-CH ₃	H	oxalat	90
2	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	H	oxalat	25
3	CH ₃	H	4-CH ₃	H	oxalat	37
4	H	H	4-OCH ₃	H	oxalat	(39%)

Tabel I (fortsat)

Forbindelse fra eksempel nr.	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀ (nM) 5HT</u>
5	CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	oxalat	210
6	H	H	H	2-CF ₃	oxalat	180
7	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	oxalat	260
8	H	H	H	3-CF ₃	oxalat	(43%)
9	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	oxalat	500

Tabel I (fortsat)

<u>Forbindelse fra eksempel nr.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀(nM) 5HT</u>
10	H	H	H	2-Cl	oxalat	76
11	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	oxalat	33
12	H	H	H	3-Cl	oxalat	150
13	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	oxalat	72
14	H	H	H	4-Cl	oxalat	400

Tabel I (fortsat)

Forbindelse fra eksempel nr.	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀ (nM) 5HT</u>
15	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl	oxalat	110
16	H	H	H	4-OCH ₃	oxalat	100
17	CH ₃	CH ₃	H	4-OCH ₃	oxalat	32
18	H	H	H	3-OCH ₃	hydrogenchlorid	84
19	CH ₃	CH ₃	H	3-OCH ₃	oxalat	29

Tabel I (fortsat)

<u>Forbindelse fra eksempel nr.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀ (nM) 5HT</u>
20	H	H	H	2-OCH ₃	oxalat	(25%)
21	CH ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃	oxalat	16
22	H	H	H	3,4-methyl- enedioxy	oxalat	130
23	CH ₃	CH ₃	H	3,4-methyl- enedioxy	oxalat	29
24	CH ₃	H	H	3,4-methyl- enedioxy	oxalat	47

Tabel I (fortsat)

Forbindelse fra eksempel nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Salt	IC ₅₀ (nM) 5HT
25	CH ₃	CH ₃	H	4-F	oxalat	50
26	CH ₃	CH ₃	H	4-CH ₃	oxalat	80
27	CH ₃	CH ₃	H	H	oxalat	10
29	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	H	oxalat	800
30	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃	oxalat	10

Table I (fortsat)

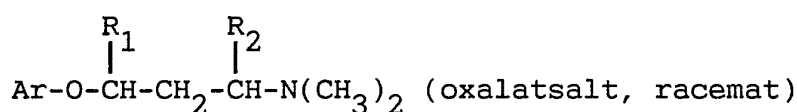
<u>Forbindelse fra eksempel nr.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀(nM) 5HT</u>
31	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	oxalat	195
32	CH ₃	CH ₃	H	3-CH ₃	oxalat	13
33	CH ₃	H	H	H	oxalat	35
34	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	oxalat	88

Table I (Fortsat)

<u>Forbindelse fra eksempel nr.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Salt</u>	<u>IC₅₀ (nM) 5HT</u>
35	H	H	H	H	oxalat	80
36	CH ₃ (+ isomér)	CH ₃	H	H	tartrat	10
37	CH ₃ (- isomér)	CH ₃	H	H	tartrat	35

Herudover blev en udvalgt forbindelse ifølge opfindelsen N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthylenoxy)propanamin oxalat (fra eksempel 27) undersøgt ved samme metodik som ovenfor i sammenligning med N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propenaminoxalat og N,N-dimethyl-3-phenyl-3-phenoxypropanaminoxalat (forbindelse A og B) fra USA patentskrift nr. 4 018 895 og N,N-dimethyl-1-phenyl-3-phenoxypropanamin (forbindelse C), som hydrochloridsaltet, omhandlet i USA patentskrift nr. 4 207 343. Forbindelserne blev undersøgt for hæmning af serotoninoptagelsen (5HT) og hæmning af norepinephrinoptagelsen (NE), og man beregnede forholdet NE/5HT og IC₅₀.

Alle 4 forbindelser blev undersøgt i det samme forsøgs-sæt. Resultaterne er angivet i Tabel II.



20

IC₅₀ for hæmning af
monoaminoptagelse (nM)

Forbindelse	Ar	R ₁	R ₂	Forhold		
				5HT	NE	(NE/5HT)
Eksempel 27	1-naphthyl	H	phenyl	8,1	2435	300
Forbindelse A	1-naphthyl	phenyl	H	17,3	612	35
Forbindelse B	phenyl	phenyl	H	456	543	1,2
Forbindelse C	phenyl	H	phenyl	145	272	1,8

35

Ud fra disse undersøgelser kan man konkludere, at forbindelsen fra eksempel 27 biologisk klart adskiller sig fra de tidligere kendte forbindelser, ved at denne forbindelse er betydeligt mere selektiv med hensyn til at hæmme serotoninoptagelsen end de hidtil kendte forbindelser. Selektivitetsforholdet dvs. norepinephrin i forhold til serotoninhæmning er således forøget over 160 gange for forbindelsen ifølge opfindelsen i forhold til den kendte forbindelse C fra USA patentskrift nr. 4 207 343.

10

De omhandlede forbindelser formuleres fortrinsvis forud for administrering. En yderligere udførelsesform af den foreliggende opfindelse er derfor som nævnt et farmaceutisk præparat indeholdende en af de omhandlede forbindelser og et farmaceutisk acceptabelt bærestof, fortyndingsmiddel eller hjælpestof.

15

De omhandlede farmaceutiske præparater fremstilles ved kendte metoder, idet der anvendes kendte og let tilgængelige ingredienser. Ved fremstilling af de omhandlede præparater vil den aktive ingrediens almindeligvis være blandet med et bærestof eller fortyndet med et bærestof eller indesluttet i et bærestof, der kan være i form af en kapsel, dragé, papirer eller anden beholder. Når bærestoffet tjener som fortyndingsmiddel, kan det være et fast, halvfast eller flydende materiale, der virker som vehikel, hjælpestof eller medium for den aktive ingrediens. Præparaterne kan således være i form af tabletter, piller, pulvere, sugetabletter, dragéer, oblatkapsler, eliksirer, suspensioner, emulsioner, opløsninger, sirupper, aerosoler (som et fast stof eller i flydende medium), salver indeholdende, f.eks. op til 10 vægt-% af den aktive forbindelse, bløde og hårde gelatinekapsler, suppositorier, sterile injektionsopløsninger og sterile pakkepulvere.

20

25

30

35

Nogle eksempler på passende bærestoffer, hjælpestoffer og fortyndingsmidler inkluderer lactose, glucose, saccharose, sorbitol, mannitol, stivelser, akaciegummi, calciumphosphat, alginater, tragakantgummi, gelatine, calciumsilicat, mikrokrySTALLINSK cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vand, sirup, methylcellulose, methyl- og propylhydroxybenzoater, talkum, magnesiumstearat og mineralolie. Præparaterne kan endvidere indeholde smøremidler, befugtningsmidler, emulgerings- og suspenderingsmidler, konserveringsmidler, sødemidler og aromastoffer. Sammensætningen af de omhandlede præparater kan formuleres således, at de tilvejebringer hurtig, protraheret eller retarderet frigørelse af den aktive ingrediens efter administrering til patienten ved at anvende fremgangsmåder, der er velkendte for fagmanden.

De omhandlede præparater formuleres fortrinsvis i en enhedsdoseringsform, idet hver dosis indeholder fra ca. 5 til ca. 500 mg, mere almindeligt fra ca. 25 til ca. 300 mg, af den aktive forbindelse. Ved udtrykket "enhedsdoseringsform" forstås fysisk veldefinerede enheder egnede som enhedsdosering til mennesker eller andre pattedyr, idet hver enhed indeholder en forudbestemt mængde af det aktive stof beregnet med henblik på at frembringe den ønskede terapeutiske virkning i forbindelse med et passende farmaceutisk bærestof.

De følgende formuleringseksempler er blot illustrative og har ikke til hensigt at begrænse omfanget af opfindelsen på nogen måde.

Formulering 1

Hårde gelatinekapsler kan fremstilles, idet der anvendes følgende ingredienser:

5

	Mængde (mg/kapsel)
(+)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin tartrat	250
10 stivelse, tørret	200
magnesiumstearat	<u>10</u>
i alt	460 mg
De ovennævnte ingredienser blandes og fyldes i hårde gelatinekapsler i 460 mg mængder.	

15

Formulering 2

En tablet kan fremstilles, idet der anvendes nedennævnte ingredienser:

20

	Mængde (mg/kapsel)
N,N-dimethyl-1-(3-methylphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat	250
mikrokrystallinsk cellulose	400
25 siliciumdioxid, syrebehandlet	10
stearinsyre	<u>5</u>
i alt	665 mg

30 Ingredienserne blandes og presses til tabletter, der hver vejer 665 mg.

35

Formulering 3

En aerosolopløsning kan fremstilles indeholdende følgende komponenter:

5

Vægt-%

	N-methyl-1-(4-fluorphenyl)-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin hydrogencchlorid	0,25
10	ethanol	29,75
	drivmiddel freon 22	
	(chlordifluormethan)	<u>70,00</u>
	i alt	100,00
15	Den aktive forbindelse blandes med ethanol, og blandingen sættes til en portion drivmiddel afkølet til -30 °C og overføres til et påfyldningsapparat. Den ønskede mængde overføres til en beholder af rustfrit stål og fortyndes med den resterende del af drivmidlet. Beholderen forsynes derpå med ventil.	
20		

Formulering 4

Tabletter, der hver indeholder 60 mg aktivt stof, kan fremstilles som følger:

25

	(-)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin tartrat	60,0 mg
	stivelse	45,0 mg
30	mikrokrystallinsk cellulose	35,0 mg
	polyvinylpyrrolidon	
	(som 10% vandig opløsning)	4,0 mg
	natrium carboxymethylstivelse	4,5 mg
	magnesiumstearat	0,5 mg
35	talkum	<u>1,0 mg</u>
	i alt	150,0 mg

Den aktive forbindelse, stivelse og cellulose sigtes gennem en nr. 45 mesh U.S.-sigte og blandes omhyggeligt. Opløsningen af polyvinylpyrrolidon blandes med det resulterende pulver, som derpå sigtes gennem en nr. 14 mesh U.S.-sigte. De således fremstillede granuler tørres ved 50 °C og sigtes gennem en nr. 18 mesh U.S.-sigte. Natriumcarboxymethylstivelse, magnesiumstearat og talkum, der i forvejen er sigtet gennem en nr. 60 mesh U.S.-sigte, sættes derpå til granulerne som, efter blanding, presses på et tabletmaskine til tabletter, der hver vejer 150 mg.

Formulering 5

Kapsler, der hver indeholder 80 mg af lægemidlet, kan fremstilles som følger:

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(2-naphthalenyloxy)propanamin citrat	80 mg
stivelse	59 mg
mikrokrystallinsk cellulose	59 mg
magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
i alt	200 mg

Den aktive forbindelse, cellulose, stivelse og magnesiumstearat blandes, sigtes gennem en nr. 45 mesh U.S.-sigte, og fyldes i hårde gelatinekapsler i 200 mg portioner.

Formulering 6

Suppositorier, hver indeholdende 225 mg aktivt stof, kan fremstilles som følger:

1-(3-chlorphenyl)-3-(1-naphthalenyl-oxy)propanamin oxalat	225 mg
glycerider af mættede fedtsyrer	<u>2.000 mg</u>
i alt	2.225 mg

Den aktive forbindelse sigtes gennem en nr. 60 mesh U.S.-sigte og opslæmmes i glyceriderne af mættede fedtsyrer, der i forvejen er smeltet under anvendelse af mindst mulig varme. Blandingen hældes derpå i supposito-

5 rieforme med nominel kapacitet 2 g og henstilles til afkøling.

Formulering 7

10 Suspensioner, hver indeholdende 50 mg lægemiddel pr. 5 ml dosis, kan fremstilles som følger:

	N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin oxalat	50 mg
15	natriumcarboxymethyl cellulose	50 mg
	sirup	1,25 ml
	Benzoesyreopløsning	0,10 ml
	aromastof, i passende mængde	
	farvestof, i passende mængde	
20	renset vand til	5 ml

Lægemidlet sigtes gennem en nr. 45 mesh U.S.-sigte og blandes med natriumcarboxymethyl cellulose og sirup, således at der opnås en blød pasta. Benzoesyreopløsning,

25 farvestof og aromastof fortyndes med noget af vandet og tilsættes under omrøring. Der tilsættes derefter vand til det ønskede rumfang.

Formulering 8

30

En formulering til intravenøs brug kan fremstilles som følger:

	(-)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)propanamin tartrat	100 mg
35	isotonisk saltopløsning	1000 ml

Opløsningen af de ovennævnte ingredienser administreres intravenøst i en mængde på 1 ml pr. minut til en patient, der lider af depression.

5

10

15

20

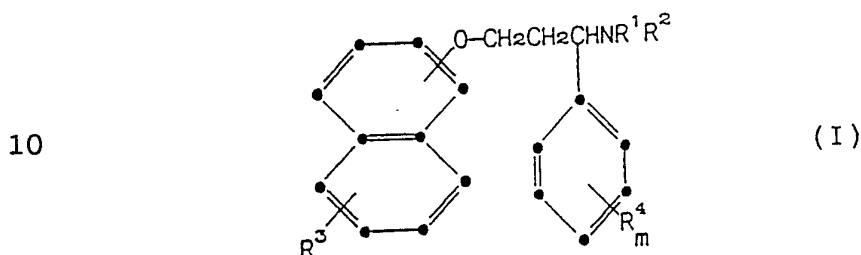
25

30

35

P a t e n t k r a v :

1. 1-Phenyl-3-naphthalenyloxypropanaminer og farmaceutisk
5 acceptable syreadditionssalte heraf, k e n d e t e g -
n e t ved, at de har den almene formel



hvor:

- 15 R^1 og R^2 hver især betegner hydrogen eller methyl;
 R^3 betegner hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_3 alkoxy
eller trifluormethyl;
hvert R^4 betegner uafhængigt hydrogen, halogen, C_1-C_4 al-
kyl, C_1-C_3 alkoxy eller trifluormethyl; og
20 m er 1 eller 2; idet grupperne R^4 sammen kan danne en
methylenedioxygruppe, når m er 2.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at R^1 og R^2 begge betegner methyl.

25

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved
at være N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)pro-
panamin eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-
salt heraf.

30

4. Den stereoisomere (+)-form af forbindelser ifølge et
vilkårligt af kravene 1-3.

35

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved
at være (+)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)-
propanamin eller et farmaceutisk acceptabelt syreaddi-
tionssalt heraf.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at være (+)-N,N-dimethyl-1-phenyl-3-(1-naphthalenyloxy)-propanamin tartrat.

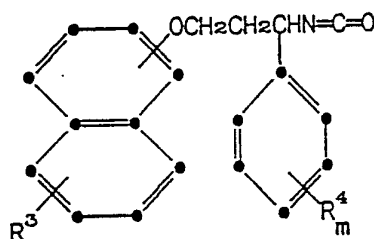
5 7. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse med formlen (I) ifølge et vilkårligt af kravene 1-6, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf, og et eller flere farmaceutisk acceptable bærestoffer, fortyndingsmidler eller
10 hjælpestoffer.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanaminer med den almene formel (I) ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man:

15

A) hydrolyserer en forbindelse med formlen

20



under sure betingelser, hvorved der opnås en forbindelse, hvori R^1 og R^2 betegner hydrogen; eller

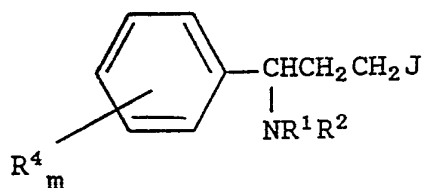
25

B) methylerer en forbindelse med formlen (I), hvori R^1 betegner hydrogen, således at der opnås en forbindelse med formlen (I), hvori R^1 betegner methyl; eller

30

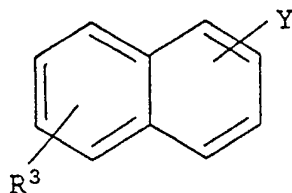
C) omsætter en forbindelse med formlen

35



med en forbindelse med formlen

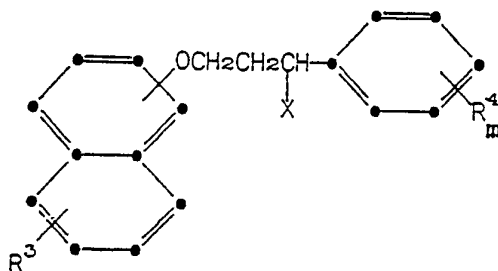
5



hvor i den ene af grupperne J og Y er en fraspaltnings-
 10 gruppe, og den anden er en hydroxygruppe, under tilstedeværelse af en base, der er tilstrækkelig stærk til at om-
 danne den forbindelse, der indeholder en hydroxygruppe,
 til en anion; eller

15 D) omsætter en forbindelse med formlen

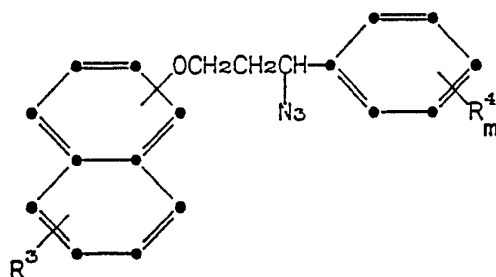
20



25 hvor i X betegner halogen, med NHR^1R^2 , hvor i R_1 og R_2 betegner det i krav 1 definerede; eller

E) reducerer en forbindelse med formlen

30



35 hvorved der opnås en forbindelse med formlen I, hvor i R^1 og R^2 betegner hydrogen; eller

F) demetylerer en forbindelse med formelen I, hvori R^1 betegner methyl, hvorved der opnås en forbindelse med formelen I, hvori R^1 betegner hydrogen.

5

10

15

20

25

30

35