(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801147 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 801147

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07C 93/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.04.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.04.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.01.1980 CH 724/80

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **F Hoffmann-La Roche & Co,** Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bruderer, Hans,** TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)
2 • **Fischli, Albert Eduard,** TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)
3 • **Pfister, Rudolf,** Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Syklohekseeni-johdannaiset.
Cyclohexen-derivater.

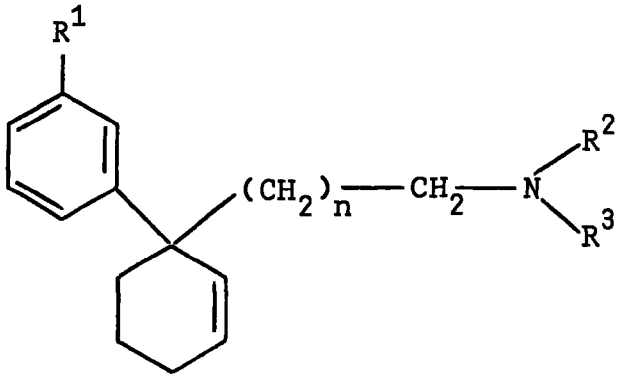
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi

Korjattava sivuilla 1-5, 12, 16-18, 28, 31, 33-37 ja 39.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-2-sykloheksseeni-1-alkyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminderivat.

Lisäys pat.hak. 792998

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-2-sykloheksseeni-1-alkyyliamiini-johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



I

jossa R^1 on hydroksi tai alempi alkoksi, n on luku 1 tai 2, R^2 on alempi alkyyli ja R^3 on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi sykloalkyylimetyyli.

Nämä yhdisteet ovat uusia ja niillä on arvokkaita farmakodynaamisia ominaisuuksia.

Alussa määritellyn yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisen hiiliatomin; esilläoleva keksintö käsittää sekä näiden yhdisteiden optisesti yhtenäiset enantiomeeriset muodot että myös niiden seokset, erityisesti rasemaatit.

Alussa määritellyn yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä pidetään edullisina niitä, joissa R^1 on hydroksi tai metoksi, R^2 ja R^3 merkitsevät kulloinkin alempaa alkyyliä, (erityisesti kulloinkin metyyliä) ja n on luku 1.

Erittäin edullisena pidetty, yleisen kaavan I mukainen yhdiste esilläolevan keksinnön puitteissa on 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini; tämä koskee myös sekä tämän yhdisteen molempia optisesti yhtenäisiä enantiomeerisiä muotoja että myös niiden seoksia, erityisesti rasemaattia, jota pidetään esilläolevan keksinnön yhteydessä aivan erityisen edullisena.

Edullinen, yleisen kaavan I mukainen yhdiste esilläolevan keksinnön yhteydessä on 1-(m-hydroksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini.

Yleisellä kaavalla I määritellyn yhdisteluokan muita tyypillisiä edustajia ovat 1-(metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-propyyliamiini, 1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini, N-allyyli-1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini ja N-syklopropyylimetyyli-1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini.

Kaavan I mukaisille yhdisteille läheisintä tekniikan tasoa edustavat mm. US-patenttijulkaisuista 3 564 100 ja 3 405 139 sekä julkaisuista Archiv der Pharmazie 301 (1968) 592 ja Tetrahedron 35 (1979) 255 tunnetut yhdisteet.

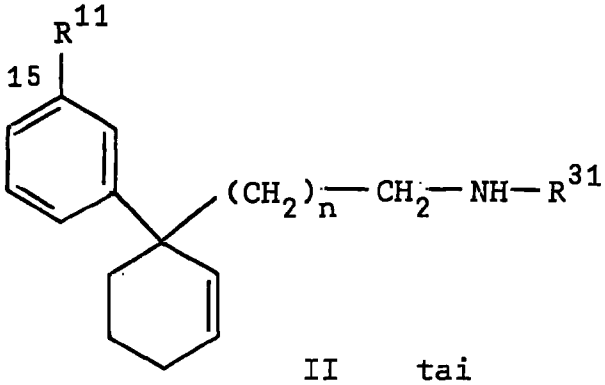
Esillä olevan keksinnön mukaiset 1-fenyyli-2-syklohekseeni-1-alkyylialumiinijohdannaiset eroavat kuitenkin rakenteeltaan US-patenttijulkaisuissa 3 405 139 ja 3 564 100 kuvatuista syklo-

heksaanijohdannaisista ja 1-fenyyli-1-sykloheksseeni-2-alkyyli-amiinijohdannaisista. Sen lisäksi esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on selektiivisiä analgeettisia ominaisuuksia, kun taas US-patenttijulkaisusta 3 564 100 tunnetuilla yhdisteillä on voimakkaita, erikoisesti yskänlääkkeen tavoin vaikuttavia sivuvaikutuksia ja US-patenttijulkaisusta 3 405 139 tunnetuilla yhdisteillä on sepelvaltimoa laajentavia ominaisuuksia.

Toisin kuin esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka ovat fenyylirenkaassa monosubstituoituja, julkaisuissa Archiv der Pharmazie 301 (1968) 592 ja Tetrahedron 35 (1979) 255 kuvatut yhdisteet ovat joko substituoimattomia tai disubstituoituja. Jälkimmäisille yhdisteille ei ole näissä artikkeleissa kuvattu mitään fysiologisia ominaisuuksia. "Writhing-testissä", joka kuvaa tutkittavien yhdisteiden analgeettista aktiivisuutta, julkaisun Archiv der Pharmazie 301 (1968) 592 yhdisteen 4a (DL-1-fenyyli-1-(2'-dimetyyliaminoetyyli-1')-Δ^2-sykloheksseeni) ED_{50}-arvoksi saatiin 78 mg/kg p.o. (60 minuutin kuluttua) sen LD_{50}-arvon ollessa 125-250 mg/kg. ED_{50}-arvot esillä olevan hakemuksen mukaisille yhdisteille ovat huomattavasti alhaisemmat, suuruusluokkaa 20-35 mg/kg (katso taulukko selityssivulla 16) ja LD_{50}-arvot vastaavasti korkeammat aina 500 mg/kg:aan asti.

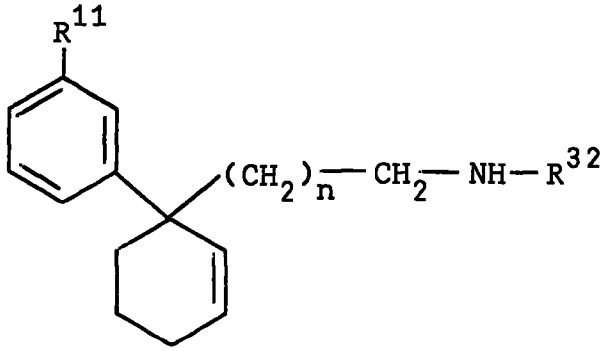
Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava,



II

tai

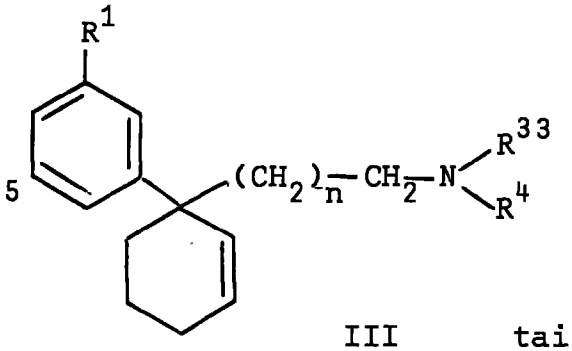


Ia

jossa n merkitsee samaa kuin edellä ja R^{11} on alempi alkoksi, R^{31} on vety, alempi alkenyyli tai alempi sykloalkyylimetyyli ja

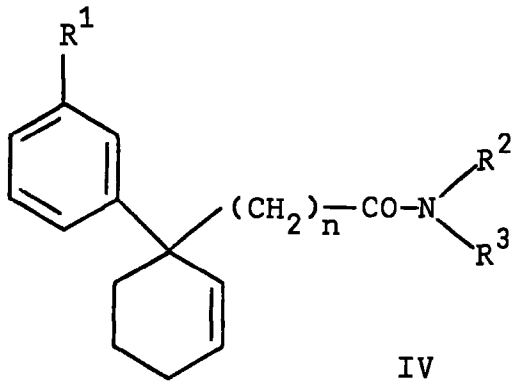
R^{32} on alempi alkyyli, substituoidaan vastaavasti typpiatomissa tai

b) pelkistetään yhdiste, jolla on yleinen kaava



III

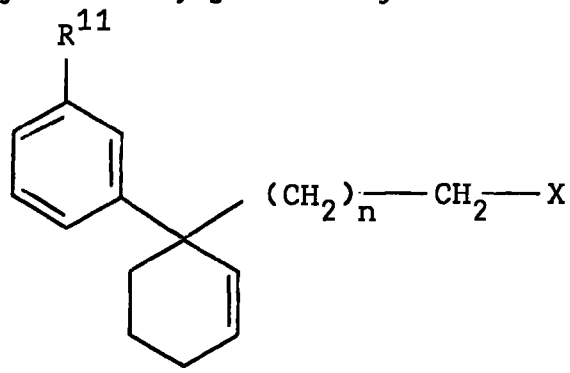
tai



IV

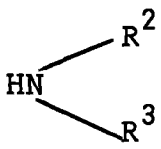
jossa R^1, R^2, R^3 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja joko R^{33} on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi sykloalkyylimetyyli ja R^4 on formyyli, alempi alkanoyyli tai alempi alkoksikarbonyyli tai R^{33} on alempi alkyyli ja R^4 on alempi sykloalkyylikarbonyyli, tai

c) yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



V

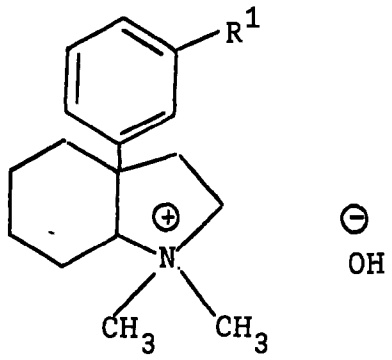
jossa R^{11} ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi tai aryyli- tai alkyyli-sulfonyylioksiryhmä, annetaan reagoida amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava,



VI

jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

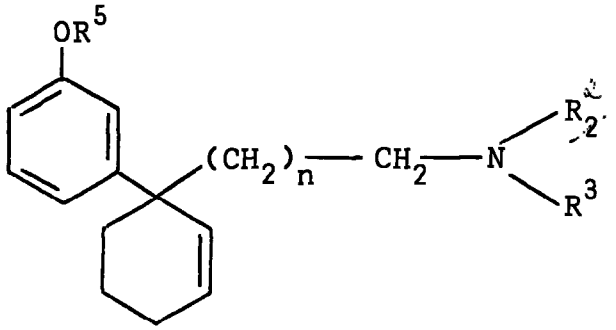
d) kuumennetaan kvartääristä ammoniumemästä, jolla on yleinen kaava,



VII

jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä,
tai kuumennetaan sopivaa vastaavaa kvartääristä ammoniumsuolaa tai käsitellään sitä emäksellä, tai

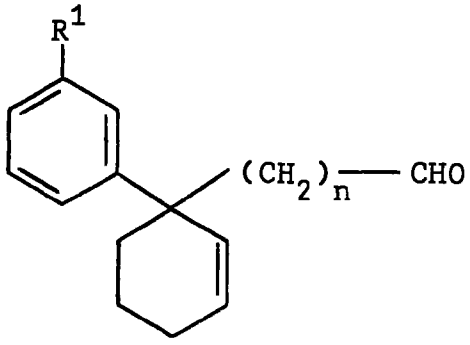
e) yhdisteestä, jolla on yleinen kaava,



Ib

jossa R^2, R^3 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja R^5 on alempi alkyyli,
lohkaistaan alkyyliryhmä R^5,
tai

f) yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



IX

jossa R^1 ja n merkitsevät samaa kuin edellä,
annetaan reagoida pelkistävissä olosuhteissa edelläolevan yleisen kaavan VI mukaisen amiinin kanssa tai

g) alussa määritellyn yleisen kaavan I mukainen raseeminen yhdiste lohkaistaan optisesti aktiivisiksi antipodeiksi, tai

h) alussa määritellyn yleisen kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Ilmaisu "alempi alkyyli" kuvaa tyydytettyjä hiilivetytähteitä, joissa on korkeintaan 4 hiiliatomia, ja jotka voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita, kuten metyyliä, ja vastaavia.

Ilmaisu "alempi alkoksi" - yksinään tai kombinaationa "alempi alkoksikarbonyyli" - tarkoittaa alempaa alkyylioksiryhmää käsitteen "alempi alkyyli" edelläolevan määritelmän merkityksessä. Ilmaisu "alempi alkenyyli" tarkoittaa 3-5 hiiliatomia sisältäviä hiilivetytähteitä, jotka sisältävät olefiinisen kaksoissidoksen ja voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita, kuten allyyliä ja vastaavia.

Ilmaisu "alempi alkanoyyli" tarkoittaa 2-4 hiiliatomia sisältävien alkanyylikarboksyylihappojen asyylitähteitä, jotka voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita, kuten asetyyliä ja vastaavia.

Ilmaisut "alempi sykloalkyylimetyyli" ja "alempi sykloalkyylikarbonyyli" käsittävät radikaalit, joissa on yhteensä korkeintaan 5 hiiliatomia, kuten syklopropyylimetyylin, syklopropyylikarbonyylin ja vastaavat.

Yleisen kaavan II tai Ia mukaisten yhdisteiden N-substituutio tapahtuu sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi liitettävää tähdettä vastaavalla halogenidilla tai dialkyylisulfaatilla, edullisesti kuitenkin pelkistäen, esim. liitettävää tähdettä vastaavalla aldehydillä muurahaishapon läsnäollessa tai antamalla reagoida liitettävää tähdettä vastaavan aldehydin kanssa ja lopuksi käsittelemällä sopivalla pelkistysaineella, kuten natrium-syanoboorihydridillä, natriumboorihydridillä tai vastaavalla.

Niinpä saadaan esimerkiksi lähtien kaavan Ia mukaisesta yhdisteestä, jossa R^{32} on metyyli, antamalla reagoida allyylibromidin kanssa, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on

metyyli ja R^3 on allyyli. Formaldehydin ja muurahaishapon avulla saadaan esimerkiksi kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa R^{31} on vety, kaavan Ia mukaisesta yhdisteestä, jossa R^{32} on metyyli, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa jossa R^2 ja R^3 merkitsevät kulloinkin metyyliä, tai kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa R^{31} on syklopropyylimetyyli saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on metyyli ja R^3 on syklopropyylimetyyli.

Menetelmäparametrit suoritettaessa kaavan II ja Ia mukaisten yhdisteiden N-substituution eri suoritusmuotoja ovat jokaiselle asiantuntijalle tuttuja. Luonnollisesti on huomioitava, että käytetään ainoastaan sellaisia menetelmiä, joista saadaan tulokseksi selektiivisesti haluttu N-substituutio, jolloin on erityisesti kiinnitettävä huomiota siihen, että käytettäessä pelkistäviä menetelmiä tulevat kysymykseen ainoastaan sellaiset, jotka eivät haittaa molekyylin syklohekseeni-osassa olevaa olefiinistä kaksoissidosta.

Yleisen kaavan III tai IV mukaisten yhdisteiden pelkistäminen tapahtuu sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Luonnollisesti tulevat kysymykseen ainoastaan sellaiset menetelmät, jotka johtavat selektiivisesti haluttuihin kaavan I mukaisiin vastaaviin yhdisteisiin, jolloin on erityisesti kiinnitettävä huomiota siihen, että molekyylin syklohekseeniosassa oleva olefiininen kaksoissidos ei saa vahingoittua. Pelkistys tapahtuu tarkoituksenmukaisesti hyvin reaktiivisten kompleksisten hydridien, kuten litiumalumiinihydridin ja di-isobutyylialumiinihydridin avulla, sopivan inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, kuten eetterin, tetrahydrofuraanin, monoglyymin, diglyymin tai vastaavien läsnäollessa.

Kaavassa V symbolilla X ilmaistu lähtöryhmä voi olla halogeeniatomi, erityisesti kloori, bromi tai jodi; kysymykseen tulevat kuitenkin ilman muuta myös ekvivalenttiset muut lähtöryhmät, esim. aryylisulfonyylioksitähteet, kuten tosyylioksi, alkyylisulfonyylioksitähteet, kuten mesyylioksi jne. Reaktioparametrit annettaessa kaavan V mukaisten yhdisteiden reagoida kaavan VI mukaisten amiinien kanssa ovat jokaiselle asiantuntijalle tuttuja. Tarkoituksenmukaisesti työskennellään sopivan inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, esim. alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa tai vastaavissa, dimetyyliformami-

dissa, tolueenissä, bentseenissä, ksyleenissä, monoglyymissä, diglyymissä tai vastaavissa, ja happoasitovan aineen läsnäollessa, esimerkiksi epäorgaanisen emäksen, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai vastaavan läsnäollessa, tert.amiinin, kuten trietyyliamiinin, N-etyyli-di-isopropyyliamiinin, kinuklidiinin, pyridiinin tai vastaavien läsnäollessa; happoa sitovana aineena voi toimia kuitenkin myös reaktiokomponenttina käytetyn yleisen kaavan VI mukaisen amiinin ylimäärä.

Kuumennettaessa yleisen kaavan VII mukaista kvartääristä ammoniumemästä tai sopivaa vastaavaa kvartääristä suolaa tai käsiteltäessä sellaista suolaa emäksellä on seurauksena 5-jäsenisen heterosyklisen renkaan lohkeaminen ja kaksoissidoksen liittyminen 6-jäseniseen alisykliseen renkaaseen, ja saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on luku 1 ja R^2 ja R^3 merkitsevät kulloinkin metyyliä.

Jos lähtötuotteena käytetään yleisen kaavan VII mukaista kvartääristä ammoniumemästä, niin silloin menetellään tarkoituksenmukaisesti siten, että tämä emäs kuumennetaan ilman liuotinta noin 100-200°C:een lämpötilaan, edullisesti noin 160-180°C:een ja muodostunut vastaava kaavan I mukainen amiini tislataan korkeavakuumissa.

Yleisen kaavan VII mukaisia kvartäärisiä ammoniumemäksiä vastaavista kvartäärisistä ammoniumsuoloista soveltuvat esilläolevaan menetelmään ensi sijassa fluoridit. Tällaisista fluorideista saadaan vastaavia kaavan I mukaisia yhdisteitä tarkoituksenmukaisesti siten, että niitä kuumennetaan sopivassa liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai vastaavassa, noin 1 tunnin ajan, edullisesti suunnilleen valitun liuottimen paluujäähdytyslämpötilaan, tai siten, että niitä käsitellään sopivassa liuottimessa sopivalla emäksellä, esim. natrium-t.-amylaatilla seoksessa, jossa on t.-butanolia ja tolueeniä tai vastaavia, jolloin työskennellään tarkoituksenmukaisesti suunnilleen huoneenlämpötilassa.

Symbolilla R^5 kuvatun alemman alkyyliryhmän lohkaisu kaavan Ib mukaisissa yhdisteissä tapahtuu käyttäen menetelmiä, jotka ovat jokaiselle asiantuntijalle tunnettuja suoritettaessa

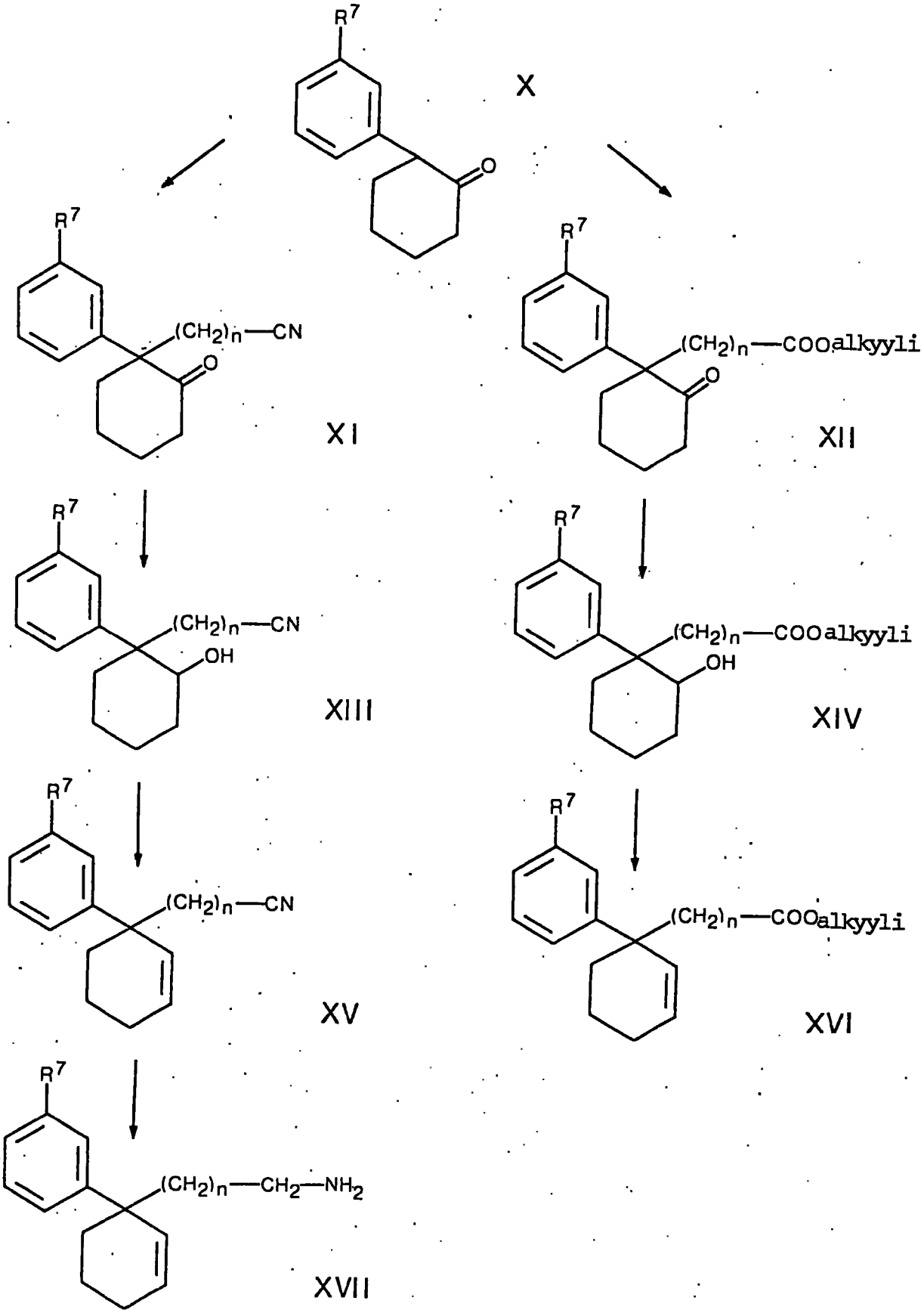
tällaisia eetteri-lohkaisuja. Tarkoituksenmukaisesti käytetään tähän eetteri-lohkaisuun happamia reagensseja, kuten booritribromidia sopivassa inertissä, orgaanisessa liuottimessa, esim. halogenoidussa hiilivedyssä, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa jne., bromivetyhapossa, pyridiinihydrokloridissa tai vastaavissa.

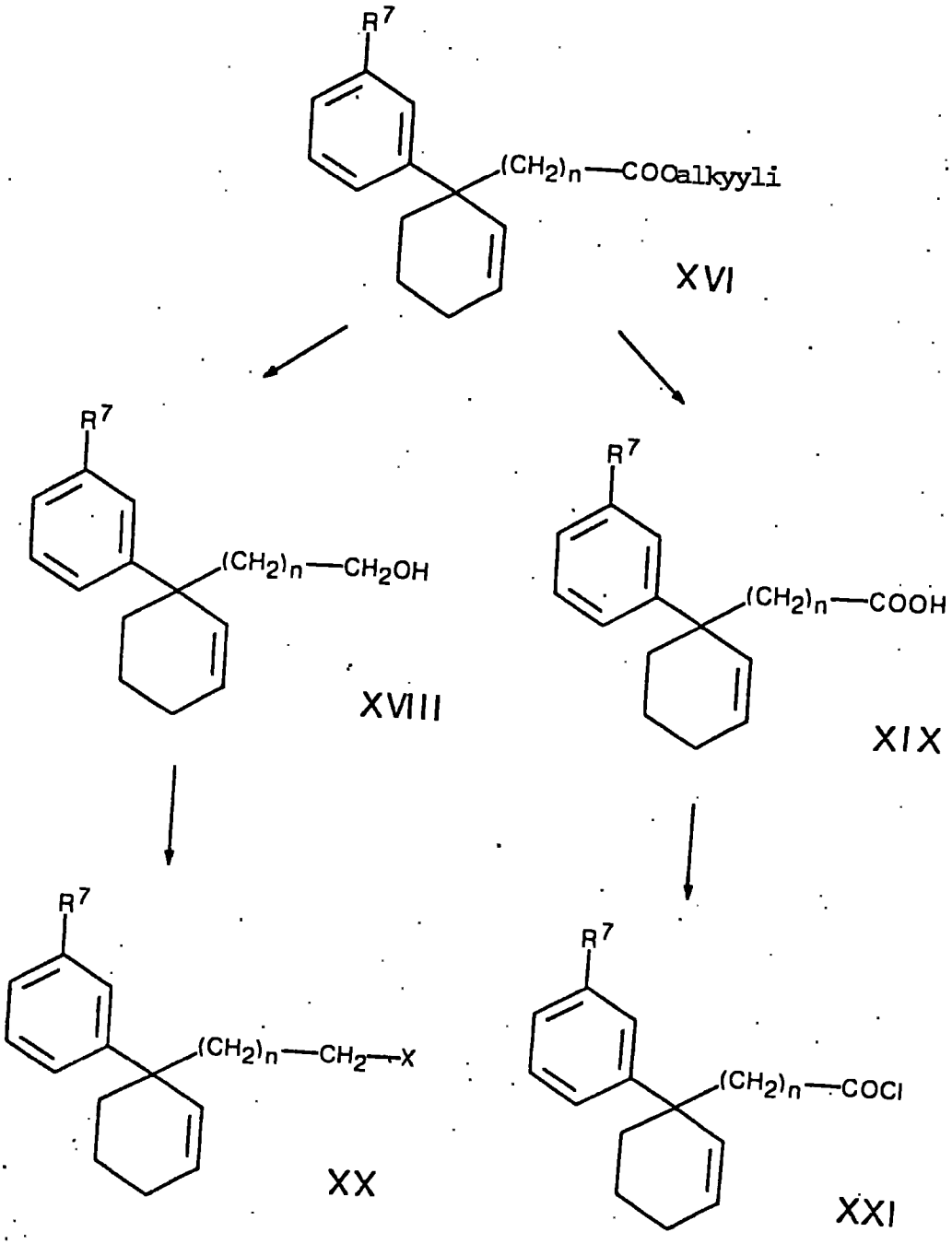
Menetelmät, joita käytetään pelkistävissä olosuhteissa tapahtuvaan, kaavan IX mukaisen yhdisteen reaktioon kaavan VI mukaisen amiinin kanssa, ovat jokaiselle asiantuntijalle tuttuja, jolloin luonnollisesti on kiinnitettävä huomiota siihen, että kysymykseen tulevat ainoastaan sellaiset menetelmät, joissa ei vahingoiteta kaavan IX mukaisten yhdisteiden syklohekseeni-osassa olevaa olefiinistä kaksoissidosta eikä kaavan VI mukaisissa amiineissa mahdollisesti esiintyviä pelkistettäviä ryhmiä. Pelkistysaineina tulevat kysymykseen boorihydridit, kuten natriumsyanboorihydridi, natriumboorihydridi tai vastaavat. Tarkoituksenmukaisesti työskennellään sopivan inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, esim. alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa ja vastaavissa.

Kaavan I mukaisten raseemisten yhdisteiden lohkaiseminen molemmiksi optisesti yhtenäisiksi enantiomeerisiksi komponenteiksi tapahtuu sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, tarkoituksenmukaisesti antamalla reagoida optisesti aktiivisen hapon, kuten (+)-di-O,O'-p-toluoyyli-D-viinihapon kanssa, ja lopuksi erottamalla - esimerkiksi fraktiokiteytyksellä - näin saadut diastereoisomeeriset suolat, joista voidaan emäksen avulla vapauttaa kaavan I mukaiset, optisesti yhtenäiset yhdisteet.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden muuttaminen farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi tapahtuu yleisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti. Kysymykseen tulevat sekä suolat epäorgaanisten happojen kanssa että myös suolat orgaanisten happojen kanssa, esim. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, metaanisulfonaatit, po-tolueenisulfonaatit, oksalaatit, tartraatit, sitraatit, maleinaatit, askorbaatit, asetaatit jne.

Yleisten kaavojen II, III, IV, V, VII ja IX mukaisten välituotteiden valmistus ilmenee seuraavista reaktiokaavoista, joissa n ja X merkitsevät samaa kuin edellä ja R^7 on vety, alempi alkoksi tai suojattu hydroksiryhmä.


R7
X
(CH2)n—CN
O
XI
(CH2)n—COOalkyyli
XII
OH
XIII
XIV
XV
XVI
(CH2)n—CH2—NH2
XVII


R7
(CH2)n—COOalkyyli
XVI
R7
(CH2)n—CH2OH
XVIII
R7
(CH2)n—COOH
XIX
R7
(CH2)n—CH2—X
XX
R7
(CH2)n—COCl
XXI

Yleisen kaavan X mukaiset yhdisteet, kuten 2-(m-metoksifenyyli)sykloheksanoni, ovat tunnettuja tai saatavissa sinänsä tunnettujen ja jokaiselle asiantuntijalle tuttujen menetelmien mukaisesti. Kaavojen XI ja XII mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan X mukaisista yhdisteistä antamalla reagoida klooriasetonitriilin, β-kloori-propionitriilin, akryylinitriilin tai vastaavien kanssa tai bromietikkahappoetyyliesterin, β-propionihappoetyyliesterin, akryylihappo-etyyliesterin tai vastaavien kanssa vahvan emäksen läsnäollessa. Kaavojen XIII ja XIV mukaisia yhdisteitä saadaan kaavojen XI tai XII mukaisista yhdisteistä pelkistämällä, jolloin kaavan XI mukaisten yhdisteiden pelkistys tapahtuu tarkoituksenmukaisesti natriumboorihydridin tai vastaavien avulla ja kaavan XII mukaisten yhdisteiden pelkistys tapahtuu tarkoituksenmukaisesti hydraamalla katalyyttisesti (esimerkiksi platinalla). Kaavojen XV ja XVI mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XIII tai XIV mukaisista yhdisteistä esimerkiksi käsittelemällä fosforioksikloridilla pyridiinissä tai antamalla reagoida metaanisulfokloridin kanssa ja käsittelemällä saatua tuotetta kaliumasetaatilla heksametyylifosforihappotriamidissa tai vastaavissa. Kaavojen XVII ja XVIII mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XV tai XVI tai XIX mukaisista yhdisteistä tarkoituksenmukaisesti pelkistämällä reaktiivisilla kompleksisilla hydrideillä, kuten litiumalumiinihydridillä, di-isobutyylialumiinihydridillä tai vastaavilla. Kaavan XIX mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XVI mukaisista yhdisteistä alkalisella hydrolyysillä, esimerkiksi käyttäen apuna kaliumhydroksidia etanoli/vedessä. Kaavan XX mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XVIII mukaisista yhdisteistä siten, että hydroksiryhmä korvataan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti lähtöryhmällä, esim. tionyylikloridilla, tosyylikloridilla, mesyylikloridilla tai vastaavilla. Kaavan XXI mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XIX mukaisista yhdisteistä sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi oksanyylikloridin, tionyylikloridin tai vastaavien avulla.

Kaavan XVII mukaiset yhdisteet, joissa R^7 on alempi alkoksi, ovat identtisiä kaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa R^{31} on vety. Muita kaavan II mukaisia yhdisteitä sekä

kaavan Ia mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XVII mukaisista yhdisteistä, joissa R^7 on alempi alkoksi, vastaavalla N-substituutiolla, jolloin alempien alkyyli- tai alempien sykloalkyylimetyyliryhmien liittämiseksi menetellään tarkoituksenmukaisesti siten, että ensiksi valmistetaan vastaava formyyli-, alkoksikarbonyyli-, alkanoyyli- tai sykloalkyylikarbonyyliyhdiste ja tämä pelkistetään lopuksi kompleksisella hydridillä kuten litiumalumiinihydridillä, di-isobutyylialumiinihydridillä tai vastaavilla.

Kaavojen II ja Ia mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa siten, että kaavan XX mukaisten yhdisteiden, joissa R^7 on alempi alkoksi, annetaan reagoida ammoniakin kanssa tai vastaavan amiinin kanssa tai siten, että kaavan XXI mukaisten yhdisteiden, joissa R^7 on alempi alkoksi, annetaan reagoida ammoniakin tai vastaavan primaarisen amiinin kanssa ja saatu yhdiste pelkistetään kompleksisella hydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä, di-isobutyylialumiinihydridillä tai vastaavilla.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XVII mukaisista yhdisteistä suorittamalla vastaava mono- tai disubstituutio typpiatomissa sinänsä tunnettujen ja jokaiselle asiantuntijalle tuttujen menetelmien mukaisesti, minkä jälkeen mahdollisesti esiintyvä happisuojaryhmä lohkaistaan.

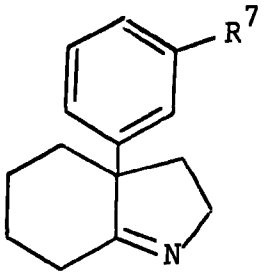
Kaavan IV mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XXI mukaisista yhdisteistä antamalla reagoida kaavan VI mukaisen amiinin kanssa sinänsä tunnettujen ja jokaiselle asiantuntijalle tuttujen menetelmien mukaisesti, minkä jälkeen mahdollisesti esiintyvä happisuojaryhmä lohkaistaan.

Kaavan XX mukaiset yhdisteet, joissa R^7 on alempi alkoksi, ovat identtisiä kaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä saadaan hapettamalla kaavan XVIII mukaiset yhdisteet, tarkoituksenmukaisesti käyttäen apuna rikkitrioksidi-pyridiinikompleksia dimetyylisulfoksidissa, oksalyylikloridia ja dimetyylisulfoksidia tai muita sopivia reagensseja, ja lopuksi lohkaisemalla mahdollisesti esiintyvä happisuojaryhmä.

Kaavan VII mukaisten yhdisteiden tai sopivien vastaavien

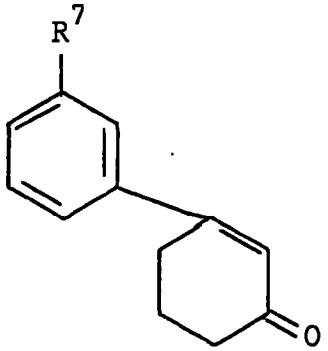
suolojen valmistamiseksi, syklisoidaan kaavan XI mukaiset yhdisteet, joissa n on luku 1, pelkistäen yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava XXII,



XXII

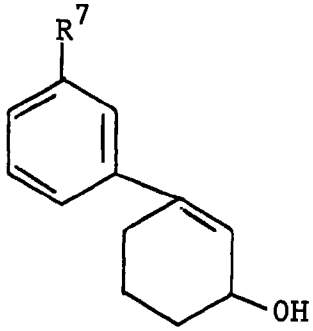
jossa R^7 merkitsee samaa kuin edellä,
tarkoituksenmukaisesti hydraamalla katalyyttisesti (esim. palladiumia käyttäen). Tämän jälkeen pelkistetään hiili-typpi-kaksoissidos, tarkoituksenmukaisesti natriumboorihydridillä, natriumsyanboorihydridillä tai vastaavilla, minkä jälkeen saatu yhdiste muutetaan sinänsä tunnettujen ja jokaiselle asiantuntijalle tuttujen menetelmien mukaisesti vastaavaksi kvartääriseksi d metyyliammoniumhydroksidiksi tai dimetyyliammoniumsuolaksi, tarkoituksenmukaisesti monometyloimalla formaldehydin ja muurahaishapon avulla, lopuksi saattamalla kvartääriseksi metyylijodidilla ja lopuksi korvaamalla jodidi-ioni halutulla anionilla, mikä tapahtuu edullisesti sopivalla anioninvaihtajalla. Kvartäärisen dimetyyliammoniumemäksen tai kvartäärisen dimetyyliammoniumsuolan synteesin tarkoituksenmukaisessa vaiheessa lohkaistaan mahdollisesti esiintyvä happi-suojaryhmä.

Kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa n on luku 1 ja R^2 ja R^3 merkitsevät kulloinkin alkyyliä, ei voida saada ainoastaan edellä kuvatulla tavalla vastaavista kaavojen XXI ja VI mukaisista yhdisteistä, vaan myös siten, että pelkistetään yhdiste, jolla on yleinen kaava,



XXIII

jossa R^7 merkitsee samaa kuin edellä,



XXIV

jossa R^7 merkitsee samaa kuin edellä,
tarkoituksenmukaisesti natriumboorihydridin, natrium-syanboorihydridin tai vastaavien avulla, ja näin saatua kaavan XXIV mukaista yhdistettä kuumennetaan vastaavan N,N-dialkyyliasetamididialkyyliasetaalin, kuten N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalin kanssa, minkä jälkeen sitten lohkaistaan mahdollisesti esiintyvä happi-suojaryhmä.

Yleisen kaavan XXIII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja, tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla ja jokaisen asiantuntijan tietämillä menetelmillä.

Kuten jo alussa mainittiin, ovat yleisen kaavan I mukaiset syklohekseenijohdannaiset uusia yhdisteitä, joilla on arvokkaita farmakodynaamisia ominaisuuksia. Kuten tunnetussa "Writhing-testissä" voidaan osoittaa, vaikuttavat ne kipua poistaen (analgeettisesti). Seuraavassa taulukossa esitetään tässä testissä saadut ED-50-arvot yleisellä kaavalla I määritellyn yhdisteluokan tyypillisille edustajille; taulukko sisältää sen lisäksi tiedot tutkittujen yhdisteiden akuutista toksisuudesta (DL 50 mg/kg:ssa annettaessa aineita kerran suun kautta hiirille).

Yhdiste	ED 50 "Writhing-testissä"	D1 50
ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini-hydrokloridi	33 mg/kg suun kautta annettuna (30 min. kuluttua	150-300 mg/kg
	35 mg/kg suun kautta annettuna (60 min. kuluttua)	
(+)-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini-hydrokloridi	24 mg/kg suun kautta annettuna (60 min. kuluttua)	250-500 mg/kg
(-)-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini-hydrokloridi	19 mg/kg suun kautta annettuna (60 min. kuluttua)	250-500 mg/kg
ras.-1-(m-hydroksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini-hydrokloridi	41 mg/kg suun kautta annettuna (30 min. kuluttua)	250-500 mg/kg
	26 mg/kg suun kautta annettuna (60 min. kuluttua)	

Edelläolevien yhdisteiden vaikutuksen voimakkuus vastaa suunnilleen kodeiinin ja propoksifenin vaikutuksen voimakkuutta. Kodeiiniin ja propoksifeniin verrattuna on niillä kuitenkin vähäisempiä ei-toivottuja sivuvaikutuksia, erityisesti vähäisempi tai kokonaan puuttuva riippuvuutta aiheuttava vaikutus.

Kuten jo alussa mainittiin, voidaan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja käyttää keksinnön mukaisesti sairauksien vastustamisessa tai ehkäisemisessä, erityisesti kiputilojen torjunnassa. Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen annostus voi vaihdella tällöin suuresti ja on luonnollisesti sovitettava jokaisessa yksittäisessä tapauksessa yksilöllisten vallitsevien tilanteiden mukaan. Yleensä lienee oraalisessa annossa sopiva yksittäinen annos 100-300 mg ja päivittäinen annos 400-1200 mg.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää lääkeaineina, esim. farmaseuttisina valmisteina. Farmaseuttiset valmisteet voidaan antaa suun kautta esim. tabletteina, lakkatabletteina, lääkerakeina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina, liuoksina, emulsioina tai suspensioina. Aineiden anto voi tapahtua myös peräsuolen kautta, esim. peräpuikkojen muodossa, paikallisesti tai ihon kautta, esim. salvojen, voiteiden, geelien, liuosten muodossa, tai parenteraalisesti, esim. injektioliuosten muodossa.

Tablettien, lakkatablettien, lääkerakeiden ja kovagelatiinikapseleiden valmistamiseksi voidaan kaavan I mukaisiin yhdisteisiin ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin happoadditiosuoloihin sekoittaa farmaseuttisesti inerttejä, epäorgaanisia tai orgaanisia täyteaineita. Tällaisina täyteaineina voidaan käyttää esim. tablettien, lääkerakeiden ja kovagelatiinikapseleiden ollessa kyseessä, laktoosia, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, stseariinihappoa tai sen suoloja jne.

Pehmeägelatiinikapseleiden ollessa kyseessä soveltuvat täyteaineiksi esim. kasvis-öljyt, vaha, rasvat, puolikiinteät

ja nestemäiset polyolit jne.; aina vaikuttavan aineen laadun mukaan ei kuitenkaan pehmeägelatiinikapseleiden kohdalla tarvita aina ylipäätänsä mitään täyteaineita.

Liuosten ja siirappien valmistuksessa soveltuvat täyteaineiksi, esim. vesi, polyolit, sakkaroosi, glukoosi ja vastaavat.

Injektioliuosten ollessa kyseessä soveltuvat täyteaineiksi esim. vesi, alkoholit, polyolit, glyseriini, kasvi-öljyt jne.

Kun on kysymys peräpuikoista, paikallisista tai ihon kautta tapahtuvista käyttömuodoista soveltuvat täyteaineiksi tällöin esim. luonnon- tai kovetetut öljyt, vaha, rasvat, puoliksinestemäiset tai nestemäiset polyolit ja vastaavat.

Farmaseuttiset valmisteet voivat tämän lisäksi sisältää vielä säilöntäaineita, liuotinvälittäjiä, stabilisointiaineita, kostutusaineita, emulgointiaineita, makeutusaineita, väriaineita, aromiaineita, suoloja tai antioksidantteja. Ne voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka kuvaavat esilläolevaa keksintöä, mutta joiden ei missään tapauksessa ole tarkoitus rajoittaa sen laajuutta, on kaikki lämpötila-arvot ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

57 g:aan natriumhydridiä (1,2 moolia, 50 %:nen dispersio öljyssä) 700 ml:ssa abs. dimetyyliformamidia tiputetaan sekoittaen ja typpiatmosfäärissä liuos, jossa on 204 g (1,0 moolia, 2-(m-metoksifenyyli)sykloheksanonia 150 ml:ssa dimetyyliformamidia noin 30 min. sisällä, jolloin lämpötila kohoaa noin 40°:een. Sekoitetaan edelleen 1 tunnin ajan, jäähdytetään 10°:een ja sitten tiputetaan sekoittaen liuos, jossa on 76 ml kloriasetonitriiliä (90,6 g/1,2 moolia) 150 ml:ssa abs. dimetyyliformamidia, jolloin lämpötila pidetään jäävesijäähdytyksen avulla 10-15°:ssa. Sekoitetaan edelleen 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten lisätään 50 ml etanolia, seos kaadetaan noin 2 litraan jäävettä ja uutetaan 2 kertaa kulloinkin 2 litralla eetteriä. Eetteripitoinen faasi pestään 3 kertaa 250 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäljelle-

jäävä ruskea öljy kromatografioidaan 1 kg:lla silikageeliä. Ensiksi eluoidaan eetteri/petrolieetterillä 1:9 (noin 10 l), kunnes kaikki ei-polaariset epäpuhtaudet on pesty pois. Eetteri/-petrolieetterillä 1:4 (noin 15 l) eluoidaan 1-(m-metoksifenyyli)-2-okso-sykloheksaani-1-asetonitriili. Ohutkerroskromatogaarisesti yhtenäiset fraktiot yhdistetään, minkä jälkeen liuotinseos tislataan ja kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen isopropyylieetteristä. Saadaan värittömiä kiteitä, joiden sp. on 62°.2.

243 g (1,0 moolia) 1-(m-metoksifenyyli)-2-okso-sykloheksaani-1-asetonitriiliä liuotetaan 2,5 litraan etanolia, minkä jälkeen lisätään sekoittaen annoksittain yhteensä 25 g (0,66 moolia) natriumboorihydridiä. Lämpötila kohoaa noin 45°:een. 1 tunnin kuluttua ei voida ohutkerroskromatografian avulla todeta enää 1-(m-metoksifenyyli)-2-okso-sykloheksaani-1-asetonitriiliä. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään jäännökseen 500 ml jäävettä ja uutetaan 2 kertaa kulloinkin 1,5 litralla eetteriä. Yhdistetyt uutteet pestään peräkkäin kulloinkin 1 kerran 0,5 litralla vettä, 0,5 litralla 1N suolahappoa ja 0,5 litralla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin tislataan. Saadaan 240 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-hydroksi-sykloheksaani-1-asetonitriiliä värittömänä sitkeänä öljynä, joka liuotetaan ilman puhdistusta raakatuotteena 2 litraan pyridiiniä ja lisätään 130 ml (1,4 moolia) fosforioksikloridia. Seosta keitetään 3 tunnin ajan paluujäähdyttäen ja lopuksi haihdutetaan vesisuihkuvakuumissa. Jäännökseen lisätään jäällä jäähdytyksen alaisena vettä ja uutetaan 2 kertaa kulloinkin 1,5 litralla eetteriä, minkä jälkeen eetteripitoiset faasit yhdistetään, pestään peräkkäin kulloinkin 1 kerran 0,5 litralla vettä ja 0,5 litralla 1N suolahappoa ja lopuksi 2 kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatu ruskea öljy puhdistetaan 10-kertaisella määrällä silikageeliä. Sen jälkeen kun epäpuhtaudet on eluoitu eetteri/petrolieetterillä 1:9 (noin 10 l) eluoidaan 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-asetonitriili eetteri/petrolieetterillä 1:3 (noin 10 l). Ohutkerroskromatogrammin mukaan yhtenäiset fraktiot yhdistetään ja liuotin tislataan, jolloin tuote jää jäljelle vaaleankeltaisena öljynä.

454 g (2,0 moolia) edelläolevaa öljyä liuotetaan 1,5 litraan abs. tetrahydrofuraania ja huoneen lämpötilassa tiputetaan typpi-atmosfäärissä dispersioon, jossa on 152 g (4,0 moolia) litiumalumiinihydridiä 1,5 litrassa abs. tetrahydrofuraania sekoittaen ja silloin tällöin jäällä jäähdyttäen niin hitaasti, että lämpötila ei kohoa yli 28°:een. Seosta sekoitetaan edelleen yön ajan huoneenlämpötilassa ja tämän jälkeen lisätään jäällä jäähdyttäen ja typpi-atmosfäärissä varovaisesti ensiksi 50 ml etanolia ja sitten 400 ml tetrahydrofuraani-vettä (1:1). Saatu sakka imusuodatetaan ja pestään hyvin tetrahydrofuraanilla, minkä jälkeen suodos haihdutetaan. Jäljellejäävään sitkeään, ruskeaan öljyyn lisätään 2 litraa 1N suolahappoa, minkä jälkeen uutetaan 3 kertaa kulloinkin 0,5 litralla eetteriä. Vesipitoinen faasi saatetaan alkaliseksi lisäämällä konsentroitua ammoniumhydroksidi-liuosta jäälläjäähdytyksen alaisena, ja saostunut sakka liuotetaan 2 litraan eetteriä. Eetteripitoinen liuos pestään 1 kerran vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännöksenä jää jäljelle 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini vaaleanruskeana öljynä, jota käsitellään edelleen raakatuotteena ilman eri puhdistusta.

344 g:aan (1,5 moolia) edelläolevaa raakaa öljyä lisätään jäällä jäähdyttäen seos, jossa on 380 ml 90 %:sta muurahaishappoa (7,5 moolia) ja 297 ml 35 %:sta vesipitoista formaldehydiliuosta (3,3 moolia). Seosta sekoitetaan yön ajan 100°:ssa, sitten jäähdytetään ja lisätään 310 ml 20 %:sta suolahappoa (1,7 moolia), minkä jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännös uutetaan 3 kertaa seoksella, jossa on kulloinkin 500 ml etanolia ja 500 ml bentseeniä ja yhdistetyt uutteet haihdutetaan kuiviin. Ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinin raaka hydrokloridi kiteytetään uudelleen etikkaesteristä lisäten vähän etanolia, ja saadaan värittömiä kiteitä, joiden sp. on 161 - 162°.

Esimerkki 2

Pelkistämällä 1-(m-metoksifenyyli)-2-okso-sykloheksaani-propionitriili natriumboorihydridillä ja lopuksi poistamalla vesi saadusta 1-(m-metoksifenyyli)-2-hydroksi-sykloheksaani-1-propionitriilistä fosforioksikloridilla pyridiinissä vastaavasti kuten

kuvattiin esimerkissä 1. 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-asetonitriilin valmistuksen yhteydessä, saadaan 1-(m-metoksifenyyli-2-syklohekseeni-1-propionitriili heikosti keltaisen öljyn muodossa.

Suspensioon, jossa on 20 g litiumalumiinihydridiä 300 ml:ssa absol. tetrahydrofuraania tiputetaan liuos, jossa on 31,5 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-propionitriiliä 100 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania. Reaktioseosta keitetään lopuksi 4 tunnin ajan paluujäähdyttäen, jäähdytetään ja ensiksi lisätään 20 ml etanolia ja sitten tetrahydrofuraani-vesi-seos (1:1). Saostunut sakka imusuodatetaan ja pestään hyvin metyleenikloridilla, minkä jälkeen suodos haihdutetaan. Öljymäiseen jäännökseen lisätään ylimäärä 3N suolahappoa, minkä jälkeen uutetaan eetterillä, hapan vesipitoinen liuos saatetaan alkaaliseksi lisäämällä 3N NaOH ja emäs liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan. Jäännöksenä jäljellejäävää 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-propyyliamiinia käsitellään edelleen ilman eri puhdistusta seuraavasti.

23,0 g:aan saatua tuotetta lisätään seos, jossa on 23 ml 90 %:sta muurahaishappoa ja 20 ml 37 %:sta formaldehydiliuosta ja sekoitetaan 12 tunnin ajan 100°:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen saatetaan alkaaliseksi 3N NaOH:lla ja ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-propyyliamiini liuotetaan metyleenikloridiin. Tämän yhdisteen oksalaatti muodostaa värittömiä kiteitä, joiden sp. on 107-109°/etikkaesteristä uudelleenkiteytämisen jälkeen.

Esimerkki 3

45 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia liuotetaan 500 ml:aan muurahaishappoetyyliesteriä ja keitetään 8 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Sen jälkeen kun ylimäärä muurahaishappoetyyliesteriä on tislattu liuotetaan saatu öljy eetteriin, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään peräkkäin 1N suolahapolla ja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatu N-[2-[1-(m-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-yyli]-etyyli]formamidi, liuotettu 200 ml:aan abs. tetrahydrofuraania, tiputetaan dispersioon, jossa on 24 g litiumalumiinihydridiä 250 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania. Seosta keitetään yön ajan

paluujäähdyttäen, sitten jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja lisätään seos, jossa on tetrahydrofuraania ja vettä (1:1), minkä jälkeen saostunut sakka imusuodatetaan ja suodos haihdutetaan, jolloin jäljelle jää jäännöksenä ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 177-179°:ssa (värittömiä kiteitä, etikkaesteri/metanolista uudelleenkiteytyksen jälkeen).

Esimerkki 4

5,0 g:aan 1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia lisätään seos, jossa on 1,5 litraa 35 %:sta vesipitoista formaldehydiliuosta ja 2,0 ml 90 %:sta muurahaishappoa ja pidetään 2 tunnin ajan 100°:ssa. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään jäännökseen 1N suolahappoliuos, neutraaliosa liuotetaan eetteriin, vesipitoinen faasi saatetaan alkaaliseksi lisäämällä 3N NaOH:ta ja ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini liuotetaan metyleeni-kloridiin. Sen jälkeen kun liuotin on tislattu puhdistetaan saatu öljy 10-kertaisella määrällä alumiinioksidia. Tolueenillä uutetut fraktiot kerätään yhteen, ja haihdutetaan, jolloin jäljelle jää jäännöksenä ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 161-162°:ssa (etikkaesteri/etanolista uudelleenkiteytyksen jälkeen).

Esimerkki 5

2,5 g 1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia liuotetaan 50 ml:aan kloroformia, tähän liuokseen lisätään liuos, jossa on 1,65 g kloraalia 10 ml:ssa kloroformia, seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön ajan ja sitten lisätään jäähdyttäen 1N suolahappoa. Orgaanista faasia pestään vedellä, kunnes tapahtuu neutraali reaktio, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatua öljymäistä N-[2-[1-(m-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-yyli]etyyli]-N-metyyliformamidia käsitellään edelleen ilman eri puhdistusta seuraavasti:

Liuos, jossa on 2,1 g tätä öljyä 50 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania tiputetaan suspensioon, jossa on 2,0 g litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, minkä jälkeen seosta keitetään yön ajan paluujäähdyttäen, sitten jäähdytetään,

lisätään vettä ja käsitellään edelleen kuten tavallisesti. Saadaan ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 161-162°:ssa (värittömiä kiteitä etikkaesteri/etanolista uudelleenkiteytyksen jälkeen).

Esimerkki 6

4,9 g 1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia liuotetaan 50 ml:aan asetonia. Tämän jälkeen lisätään 3,5 g kaliumkarbonaattia tiputetaan hitaasti sekoittaen 1,8 ml allyylibromidia ja reaktioseosta sekoitetaan yön ajan. Lopuksi sakka suodatetaan ja suodos haihdutetaan, jolloin jäljelle jää jäännöksenä ras. N-allyyli-1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 114-116°:ssa (etikkaesteri/isopropyylieetteristä uudelleenkiteytyksen jälkeen).

Esimerkki 7

3,45 g syklopropaanikarboksyylihappokloridia lisätään 50 ml:aan metyleenikloridia, minkä jälkeen lisätään vielä 5,0 g kaliumkarbonaattia ja sitten tiputetaan sekoittaen liuos, jossa on 7,0 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan yön ajan huoneenlämpötilassa ja lopuksi 30 min. ajan paluujäähdytyslämpötilassa ja sitten jäähdytetään, minkä jälkeen sakka imusuodatetaan, suodos haihdutetaan ja saatu öljy liuotetaan eetteriin. Eetteripitoinen liuos pestään 1N suolahapolla ja lopuksi vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin jäljelle jää jäännöksenä N-[2-[1-(m-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-yyli]etyyli]syklopropaanikarboksiamidi, 6,5 g tätä yhdistettä, liuotettuna 30 ml:aan abs. tetrahydrofuraania tiputetaan dispersioon, jossa on 6 g litiumalumiinihydridiä 100 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, minkä jälkeen keitetään 3 tunnin ajan paluujäähdyttäen, jäähdytetään ja käsitellään edelleen tavanomaisella tavalla. Saadaan N-(syklopropyylimetyyli)-1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini; hydrokloridin sp.: 141-142°.

4,0 g:aan N-(syklopropyylimetyyli)-1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia lisätään seos, jossa on 1 ml 35 %:sta vesipitoista formaldehydiliuosta ja 1,5 ml 90 %:sta muurahais-

happoa, kuumennetaan 1 tunnin ajan 100°:ssa, sitten lisätään 3N suolahappoa, liuotin tislataan erilleen ja saatu kiteinen sakka kiteytetään uudelleen tolueenistä. Saadaan N-syklopropyylimetyyli-1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini hydrokloridi värittöminä kiteinä, sp:n ollessa 140-141°.

Esimerkki 8

10 g 3-(m-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-olia, saatu pelkistämällä 3-(m-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-oni natriumboorihydridillä, liuotetaan 100 ml:aan ksylolia, minkä jälkeen lisätään 12 g N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalia ja seosta keitetään 8 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Sen jälkeen kun liuotin on tislattu kromatografioidaan jäljellejäävä öljy 30-kertaisella määrällä silikageeliä. Fraktiot, jotka on saatu eluoimalla metyleenikloridilla, ja jotka ovat ohutkerroskromatogrammin mukaan yhtenäiset, kerätään ja haihdutetaan; saadaan puhdas 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-3-syklohekseeni-1-asetamidi heikosti keltaisena öljynä.

Suspensioon, jossa on 1 g litiumalumiinihydridiä 50 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania lisätään liuos, jossa on 1,0 g 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-3-sykloheksen-1-asetamidia 10 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania ja reaktioseosta keitetään yön ajan paluujäähdyttäen. Sen jälkeen kun on lisätty vettä imusuodatetaan saostunut sakka ja pestään hyvin tetrahydrofuraanilla, minkä jälkeen suodos haihdutetaan, jäljellejäävään öljyyn lisätään 1N suolahappoa, neutraaliosa liuotetaan eetteriin, hapan faasi saatetaan alkaaliseksi lisäämällä kons. ammoniakkia ja vapautettu ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini liuotetaan metyleenikloridiin. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 161-162°:ssa (etikkaesteri/etanolista uudelleenkiteytyksen jälkeen).

Esimerkki 9

2,6 g ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia, liuotettuna 25 ml:ään kloroformia, lisätään 2 min. sisällä -50°:ssa sekoittaen liuokseen, jossa on 5,8 ml booritribromidia 175 ml:ssa kloroformia. Sekoitetaan edelleen ½ tunnin ajan -50°:ssa, sitten annetaan lämpötilan kohota huoneenlämpötilaan ja tämän jälkeen reaktioseos kaadetaan jäiden sekaan.

Lisäämällä ylimäärä konsentroitua ammoniakkia saatetaan reaktioseos alkaaliseksi, ja uutetaan lopuksi kloroformilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin jäljelle jää ras. 1-(m-hydroksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 179-181°:ssa (metanoli/etikkaesteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen). Hydrokloridista vapautettu kiteinen emäs sulaa 127-129°:ssa (metyylietyyliketonista uudelleen kiteyttämisen jälkeen).

Esimerkki 10

34,4 g ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia liuotetaan 250 ml:aan abs. etanolia ja lisätään liuos, jossa on 53,6 g (+)-di-O,O'-p-toluoyyli-D-viinihappoa 250 ml:ssa abs. etanolia. Seos haihdutetaan, jäännökseen lisätään seos, jossa on etanolia ja bentseeniä ja haihdutetaan vielä kerran. Jäännökseen lisätään 600 ml etikkaesteriä ja lämmitetään, kunnes muodostuu kirkas liuos, annetaan tämän seistä yön yli ja imusuodatetaan saostunut sakka. Suodos tiivistetään 400 ml:aan ja annetaan seistä 6 tunnin ajan, minkä jälkeen saostunut sakka imusuodatetaan. Yhdistetyt kiteytymät kiteytetään uudelleen etanoli/eetteristä, ja saadaan (+)-[1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini]-2,3-di-O-p-toluoyyli-D-tratraatti (1:1), jonka sp. on 138°, $[\alpha]_D$ = + 73,8° (c = 1, metanoli).

Saatu suola suspensoidaan veteen ja saatetaan alkaaliseksi ylimäärällä 3N NaOH:ta. Vapautettu emäs liuotetaan metyleenikloridiin, minkä jälkeen metyleenikloridiliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännöksenä jää jäljelle (-)-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini värittömänä öljynä, $[\alpha]_D$ = 35,9° (c = 1, metanoli). Tämän yhdisteen hydrokloridi saadaan värittömien kiteiden muodossa, sp:n ollessa 156-157°, $[\alpha]_D$ = -32° (c = 1, metanoli).

(+)-di-toluoyyli-D-tartraatin erottamisen jälkeen saatu suodos haihdutetaan, minkä jälkeen jäännökseen lisätään ylimäärä 3N NaOH:ta, vapautettu emäs liuotetaan metyleenikloridiin ja metyleenikloridiliuos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan

abs. etanolia, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 32,7 g (-)-di-O,O'-p-toluoyyli-L-viinihappoa 250 ml:ssa etanolia, haihdutetaan, jäännökseen lisätään seos, jossa on etanolia ja bentseeniä ja jälleen haihdutetaan. Saatu jäännös liuotetaan 150 ml:aan etanolia, ja liuoksen annetaan seistä yön ajan. Saostuneet kiteet imusuodatetaan ja pestään etikkaesterillä. Saadaan (+)-[1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-sykloheksseeni-1-etyyliamiini]2,3-di-O-p-toluoyyli-L-tartraatti (1:1), sp:n ollessa 138°, $[\alpha]_D$ = 73,2° (c = 1, metanoli). Vastaavasti kuten edellä on kuvattu siitä vapautettu (+)-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-sykloheksseeni-1-etyyliamiini on väritön öljy, $[\alpha]_D$ = +36,4° (c = 1, metanoli). Tämän yhdisteen hydrokloridin sulamispiste on 156-157° (etanoli/eetteristä), $[\alpha]_D$ = +31,6° (c = 1, metanoli).

Esimerkki 11

200 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-oksosykloheksaanietikkahappo-etyyliesteriä liuotetaan 2000 ml:aan etanolia ja sen jälkeen kun on lisätty 20 g platinaoksidia pelkistetään 50°:ssa ja 50 bar'in vetypaineessa. Katalysaattorin erottamisen jälkeen tislataan liuotin. Saadaan 2-hydroksi-1-(m-metoksifenyyli)sykloheksaanietikkahappo-etyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä.

3-litran pyörökolvissa, joka on varustettu lämpömittarilla, sekoittimella ja tiputussuppilolla liuotetaan 195 g 2-hydroksi-1-(m-metoksifenyyli)-sykloheksaanietikkahappo-etyyliesteriä 1800 ml:aan metyleenikloridia (kuivattu molekyyliseulaa käyttäen), lisätään 93,8 g trietyyliamiinia (0,93 moolia) ja reaktioseos jäähdytetään jää-metanoliseoksella 0°:een. Sekoittaen tiputetaan tässä lämpötilassa noin 30 min. sisällä liuos, jossa on 78 g metaanisulfokloridia 400 ml:ssa metyleenikloridia niin hitaasti, että lämpötila ei kohoa yli 0°:een. Lopuksi sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan 2000 ml:aan jäävettä, ja vesipitoista faasia ravistellaan 500 ml:n metyleenikloridia kanssa. Orgaaninen faasi pestään kaksi kertaa kulloinkin 250 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislataan. Saadaan 1-(m-metoksifenyyli)-2-[(metyylisulfonyyli)oksi]sykloheksaanietikkahappoetyyliesteri heikosti keltaisena öljynä.

2½ litran rikityskolvissa, joka on varustettu sekoittimel-

la, lämpömittarilla ja paluujäähdyttimellä liuotetaan 100 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-[(metyylisulfonyyli)oksi]sykloheksaanietikkahappo-etyyliesteriä 1000 ml:aan heksametyylifosforihappotriamidia, liuokseen lisätään 290 g kaliumasetaattia (sulatettua ja eksikkaattorissa säilytettyä) ja seosta sekoitetaan typpiatmosfäärissä 16 tunnin ajan 100°:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen kaadetaan reaktioseos 5 litraan jäävettä ja ravistellaan kaksi kertaa kulloinkin 2 litran eetteriä kanssa. Eetteripitoinen liuos pestään kolme kertaa kulloinkin 500 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislataan. Saadaan keltainen öljy, joka koostuu kaasukromatogrammin mukaan 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappo-etyyliesteristä ja oktahydro-3a-(m-metoksifenyyli)bentsofuran-2-onista ja joka liuotetaan 375 ml:aan etanolia, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 15,5 g kaliumhydroksidia 155 ml:ssa vettä ja sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun on lisätty 100 ml 3N suolahappoa tislataan liuotin suurimmaksi osaksi vesisuihkuvakuumissa. Jäännökseen lisätään 200 ml jäävettä ja 100 ml 3N NaOH:ta ja neutraaliosa liuotetaan 2 kertaa 500 ml:aan eetteriä. Eetteripitoinen liuos pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla vettä, minkä jälkeen yhdistetyt vesipitoiset faasit saatetaan kongohappamiksi lisäämällä 3N suolahappoa. Saostunut 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappo liuotetaan 2 kertaa 1000 ml:aan eetteriä, minkä jälkeen eetteripitoinen liuos pestään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä, ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislataan vesisuihkuvakuumissa ja saadaan keltainen öljy, joka kiteytyy sen jälkeen kun on lisätty 50 ml isopropyylieetteriä. Saostuneet kiteet imusuodatetaan ja kuivataan 30°:ssa. Kiteisen 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahapon sp. on 59-61°.

38 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappoa liuotetaan 500 ml:aan metyleenikloridia (kuivattu molekyyliseulaa käyttäen). Sen jälkeen kun on lisätty 0,2 ml abs. dimetyyliformamidia tiputetaan 20°:ssa sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen noin 30 min. sisällä 39,5 ml oksalyylikloridia. Lopuksi sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään 2 kertaa kulloinkin 250 ml tolueeniä, minkä jälkeen

liuotin tislataan vesisuihkuvakuumissa. Raaka 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappokloridi liuotetaan 1 litran kolvissa, joka on varustettu lämpömittarilla, Claisen-lisälaitteella ja ammoniakkijäähdyttimellä 400 ml:aan abs. eetteriä. Sen jälkeen kun on jäähdytetty -10°:een (kuivajää asetoni) tislataan 100 ml dimetyyliamiinia, - joka kondensoitiin Claisen-lisälaitteella ja ammoniakkijäähdyttimellä varustetussa kolvissa, - 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappokloridin edelläolevaa eetteriliuosta sisältävässä kolvissa. Reaktioseosta sekoitetaan edelleen 1 tunnin ajan -10°:ssa ja yön yli huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisätään 200 ml jäävettä ja ravistellaan. Eetteripitoinen liuos pestään peräkkäin 100 ml:lla vettä, 100 ml:lla suolahappoa, 100 ml:lla vettä, 100 ml:lla 1N NaOH ja kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan raaka 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-asetamidi.

1½ litran rikityskolvissa, joka on varustettu paluujäähdyttimellä, lämpömittarilla, sekoittimella ja tiputussuppilolla lisätään typpiatmosfäärissä 10,0 g litiumalumiinihydridillä 200 ml:aan abs. tetrahydrofuraania, ja sekoittaen tiputetaan noin 1 tunnin sisällä liuos, jossa on 42 g 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-asetamidia 450 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania siten, että lämpötila ei kohoa yli 30°:een. Lopuksi reaktioseosta sekoitetaan edelleen yön yli 90°:een öljyhaudelämpötilassa, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja lisätään tipoittain 50 ml etanolia ja lopuksi seos, jossa tetrahydrofuraania ja vettä (1:1), siihen saakka, kunnes tämän seoksen lisääminen ei enää johda minkäänlaiseen eksotermiseen reaktioon. Reaktioseokseen lisätään sitten 50 g kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen saostunut sakka imusuodatetaan ja pestään metyleenikloridilla. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään saatuun ruskeaan öljyyn 200 ml 1N suolahappoa ja uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 500 ml:lla eetteriä. Eetteripitoinen liuos pestään kerran 100 ml:lla vettä. Vesipitoiset faasit yhdistetään ja saatetaan alkaaliseksi lisäämällä jäällä jäähdytyksen alaisena kons. ammoniumhydroksidi-liuosta. Saostunut emäs liuotetaan 2 kertaa kulloinkin 500 ml:aan eetteriä. Orgaaninen faasi pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla

keittosuolaliuosta ja kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislataan. Saatu öljy kromatografioidaan 400 g:lla alumiinioksidia (neutraali). 2500 ml:lla tolueeniä eluoidaan ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini värittömänä öljynä, joka liuotetaan 200 ml:aan etanolia ja lisätään ylimäärä etanolipitoista suolahappoa. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään jäännökseen kaksi kertaa seos, jossa on 100 ml etanolia ja 100 ml tolueeniä, minkä jälkeen liuotin tislataan vesisuihkuvakuumissa. Saadut kiteet liuotetaan seokseen, jossa on etikkaesteriä ja etanolia (20:1) kiehumiskuumuudessa. Sen jälkeen kun on annettu seistä 6 tunnin ajan imusuodatetaan saostuneet kiteet. Saadaan ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini-hydrokloridi värittömien kiteiden muodossa, sp:n ollessa 161/162°.

Esimerkki 12

4,6 g heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1-metyyli-indoliiniä liuotetaan 100 ml:aan asetonia ja lisätään 10 ml metyylijodidia. Seosta keitetään 10 tunnin ajan paluujäähdyttäen, minkä jälkeen liuotin tislataan ja jäännös kiteytetään uudelleen asetonista. Saatu heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1,1-dimetyyli-indoliniumjodidi sulaa 195-196°:ssa.

1 g heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1,1-dimetyyli-indoliniumjodidia liuotetaan 40 ml:aan vettä. Liuos asetetaan pylvääseen, jossa on 50 g Amberlite IRA 400:aa (esikäsitelty NaOH:lla; pestään tislatulla vedellä, kunnes tapahtuu neutraali reaktio), minkä jälkeen eluoidaan 500 ml:lla tislattua vettä. Sen jälkeen kun vesi on tislattu kuumennetaan jäännöksenä jäljellejäävää heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1,1-dimetyyli-indoliniumhydroksidia korkeavakuumissa tislauslaitteessa noin 170°:een, jolloin öljy tislautuu yli. Tämä öljy sisältää ras. 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinin ohella vielä suhteellisen pienen määrän heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1-metyyli-indoliinia.

Esimerkki 13

30 g Amberlite IRA 400:aa lietetään 100 ml:aan vettä ja lisätään liuos, jossa on 10 g natriumfluoridia 100 ml:ssa vettä. Sen jälkeen kun on sekoitettu 1 tunnin ajan imusuodatetaan ionin-

vaihtaja, pestään vedellä ja asetetaan kromatografiapylvääseen, minkä jälkeen pestään vedellä, kunnes ei enää voida osoittaa fluoridi-ioneja. Liuos, jossa on 1 g heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1,1-dimetyyli-indoliniumjodidia 50 ml:ssa vettä asetetaan pylvääseen, minkä jälkeen eluoidaan 500 ml:lla vettä.

Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään jäännöksenä jäljellejäävään heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1,1-dimetyyli-indoliniumfluoridiin 5 kertaa alkoholi-bentseeni-seos (1:1) kulloinkin 50 ml) ja liuotin tislataan kulloinkin jälleen. Lopuksi jäännös kuivataan korkeavakuumissa 40°:ssa, liuotetaan 10 ml:aan t-butanolia, lisätään 1,46 ml 1,935 N Na-t-amylaattiliuosta tolueenissä ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään jäännökseen vettä ja tuote liuotetaan eetteriin. Saatu öljy sisältää kaasukromatogrammin mukaan 75 % 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia.

Esimerkki 14

Ensiksi menetellään kuten esimerkin 13 ensimmäisessä kappaleessa kuvattiin. Liuottimen tislaamisen jälkeen liuotetaan jäännöksenä jäljellejäävä heksahydro-3a-(m-metoksifenyyli)-1,1-dimetyyli-indoliniumfluoridi 10 ml:aan asetonitriiliä ja kuumennetaan 1 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Liuottimen tislaamisen jälkeen lisätään jäännökseen vettä, minkä jälkeen saatu emäs liuotetaan eetteriin ja tislataan korkeavakuumissa 150°:ssa. Saatu öljy sisältää kaasukromatogrammin mukaan 85 % 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiinia.

Esimerkki 15

Suspensioon, joka sisältää 2,4 g litiumalumiinihydridiä 50 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään pisaroittain liuos, jossa on 6,2 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappoa 50 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttäen yön yli. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisätään 20 ml alkoholia ja sen jälkeen 50 ml tetrahydrofuraanin vesiliuosta (1:1), muodostunut sakka imetään erilleen ja liuotin

haihdutetaan. Jäännös liuotetaan eetteriin; orgaanista faasia ravistellaan 1-n natriumhydroksidin ja sen jälkeen veden kanssa, se kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännökseksi saadaan väritöntä öljymäistä 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etanolia.

Sama lopputuote saadaan myös pelkistämällä 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etikkahappoetyyliesteri litiumalumiinihydridillä.

1,0 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etanolia liuotetaan 10 ml:aan metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 650 mg trietyyliamiinia. Reaktioliuosta sekoittaen ja jäähdyttäen (0°C) siihen lisätään 540 mg mesyylikloridia, ja sen jälkeen sekoitusta jatketaan edelleen tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jääveteen. 2-[1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-yyli]etyyli-metaanisulfonaatti liuotetaan eetteriin, jolloin muodostuu väritön öljymäinen tuote.

1 g 2-[1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-yyli]etyyli-metaanisulfonaattia liuotetaan 10 ml:aan isopropanolian ja liuokseen lisätään 10 ml juuri tislattua dimetyyliamiinia. Seosta sekoitetaan magneettisesti paineputkessa huoneen lämpötilassa yön yli. Liuotin haihdutetaan, ja jäännökseen lisätään 1-n suolahappoa; vesifaasi uutetaan eetterillä ja siihen lisätään konsentroitua ammoniakkia, minkä jälkeen saostunut ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini liuotetaan metyleenikloridiin. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 161-162°C:ssa.

Esimerkki 16

1,0 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etanolia liuotetaan 1 ml:aan tolueenia. Liuokseen lisätään 350 mg pyridiiniä ja 540 mg tionyylikloridia, ja seosta sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen. 1-[1-(2-kloorietyyli)-2-syklohekseeni-1-yyli]-3-metoksibentseeni liuotetaan eetteriin; tällöin muodostuu väritön öljy.

1 g 1-[1-(2-kloorietyyli)-2-syklohekseeni-1-yyli]-3-metoksibentseeniä liuotetaan 10 ml:aan tolueenia, ja liuokseen lisätään 10 ml dimetyyliamiinia. Seosta pidetään paineputkessa viisi tuntia 150°C:ssa. Liuotin haihdutetaan, minkä jälkeen jäännökseen lisätään 3-n suolahappoa. Vesifaasi uutetaan eetterillä, ja sen pH säädе-

tään alkaliseksi ylimäärällä ammoniakkia, minkä jälkeen saostunut ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini liuotetaan metyleenikloridiin. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 161-162°C:ssa.

Esimerkki 17

Liuos, joka sisältää 1 ml oksalyylikloridia 25 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytetään -60°C:een. Tässä lämpötilassa liuokseen lisätään pisaroittain liuos, jossa on 1,7 ml dimetyylisulfoksidia 5 ml:ssa metyleenikloridia. Viiden minuutin kuluttua seokseen lisätään pisaroittain -60°:ssa liuos, joka sisältää 2,32 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-etanolia 10 ml:ssa metyleenikloridia, 5 minuutin aikana, minkä jälkeen seosta sekoitetaan 15 minuutin ajan -50°C:ssa, lisätään 7 ml trietyyliamiinia, ja seosta sekoitetaan edelleen 5 minuuttia -50°:ssa. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen se kaadetaan jääveteen, ja 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-asetaldehydi liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Muodostunut yhdiste on väritömäm öljyn muodossa.

1,0 g 1-(m-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-asetaldehydiä liuotetaan 10 ml:aan metanolia, liuokseen lisätään 10 ml metyyliamiinia, minkä jälkeen seosta sekoitetaan magneettisesti paineputkessa yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan etanoliin, minkä jälkeen liuokseen lisätään 0,5 g natriumborohydridiä, reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa, liuotin haihdutetaan, ja jäännös liuotetaan 3-n suolahappoon. Vesifaasia ravistellaan eetterin kanssa, ja sen pH tehdään alkaliseksi konsentroidulla ammoniakilla, ja muodostunut ras.-1-(m-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini liuotetaan metyleenikloridiin. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 177-179°C:ssa.

Esimerkki A

Kovagelatiini-kapseli

a) Koostumus:

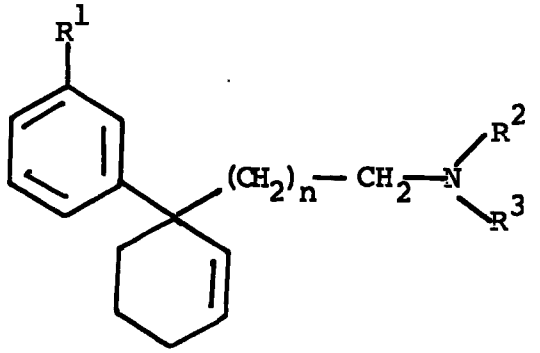
1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-syklohekseeni-1-etyyliamiini-hydrokloridia (vaikuttava aine)	100,0 mg
maitosokeria (kit.)	102,0 mg
maissitärkkelystä, valkoista	45,0 mg
talkkia	10,4 mg
magnesiumstearaattia	2,6 mg
	260,0 mg

b) Valmistus:

Vaikuttava aine sekoitetaan maissitärkkelykseen, talkin ja magnesiumstearaatin kanssa. Seos seulotaan, lisätään maitosokeria, sekoitetaan ja seulotaan vielä kerran. Jauheseos täytetään sopivan suuruisiin kapseleihin.

Patenttivaatimukset

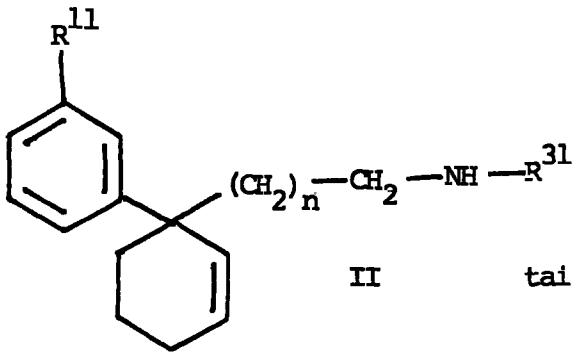
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yleisen kaavan (I) mukaisten 1-fenyyli-2-sykloheksseeni-1-alkyyliamiini-johdannaisten valmistamiseksi,



I

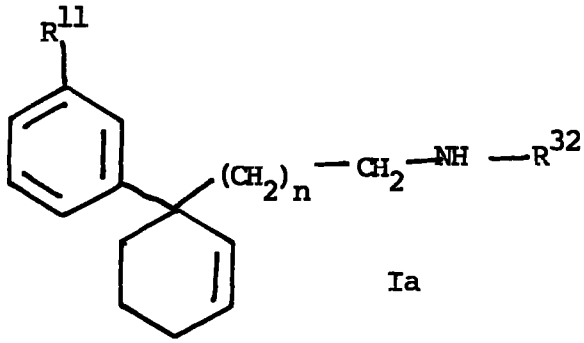
jossa R^1 on hydroksi tai alempi alkoksi, n on luku 1 tai 2, R^2 on alempi alkyyli ja R^3 on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi sykloalkyylimetyyli, ja kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II tai Ia



II

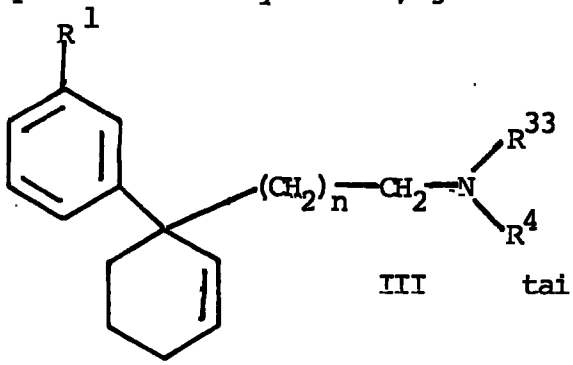
tai



Ia

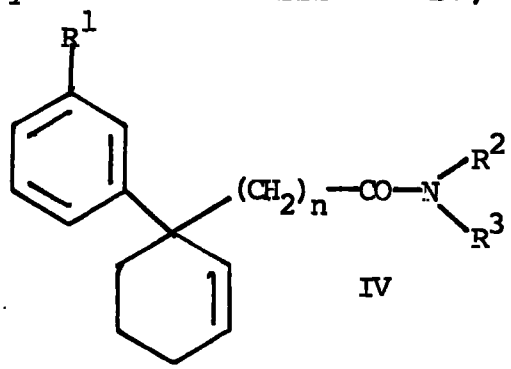
jossa n merkitsee samaa kuin edellä ja R^{11} on alempi alkoksi, R^{31} on vety, alempi alkenyyli tai alempi sykloalkyylimetyyli ja R^{32} on alempi alkyyli, substituoidaan vastaavasti typpiatomissa tai

b) pelkistetään yhdiste, jolla on yleinen kaava III tai IV,



III

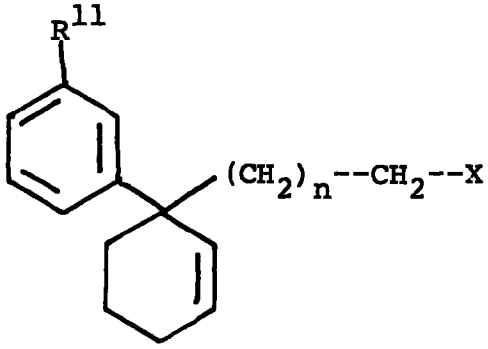
tai



IV

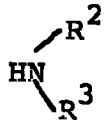
jossa R^1, R^2, R^3 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja joko R^{33} on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi sykloalkyylimetyyli ja R^4 on formyyli, alempi alkanoyyli tai alempi alkoksikarbonyyli tai R^{33} on alempi alkyyli ja R^4 on alempi sykloalkyylikarbonyyli, tai

c) yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



V

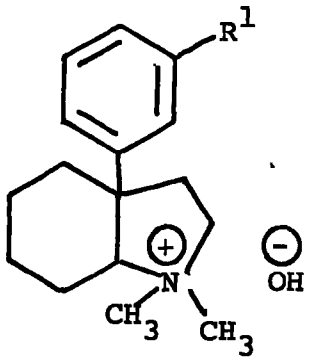
jossa R^{11} ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi tai aryyli- tai alkyylisulfonyylioksiryhmä, annetaan reagoida amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava (VI)



VI

jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai

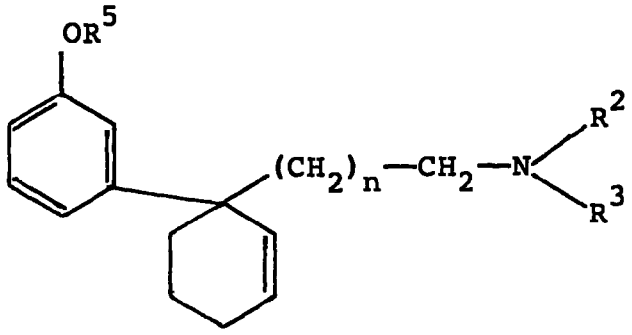
d) kuumennetaan kvartääristä ammoniumemästä, jolla on yleinen kaava,



VII

jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, tai kuumennetaan sopivaa vastaavaa kvartääristä ammoniumsuolaa tai käsitellään sitä emäksellä tai

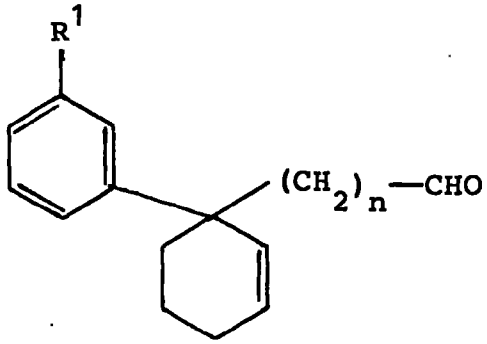
e) yhdisteestä, jolla on yleinen kaava (Ib)



Ib

jossa R^2, R^3 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja R^5 on alempi alkyyli, lohkaistaan alkyyliryhmä R^5, tai

f) yhdisteen, jolla yleinen kaava IX



(IX)

jossa R^1 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida pelkistävissä olosuhteissa edellä olevan yleisen kaavan (VI) mukaisen amiinin kanssa tai

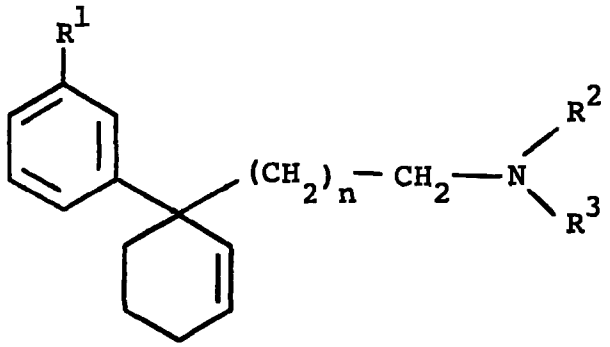
g) yleisen kaavan (I) mukainen raseeminen yhdiste hajoitetaan optisesti aktiivisiksi antipodeiksi tai

h) yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(m-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-2-sykloheksseeni-1-etyyliamiini.

Patentkrav

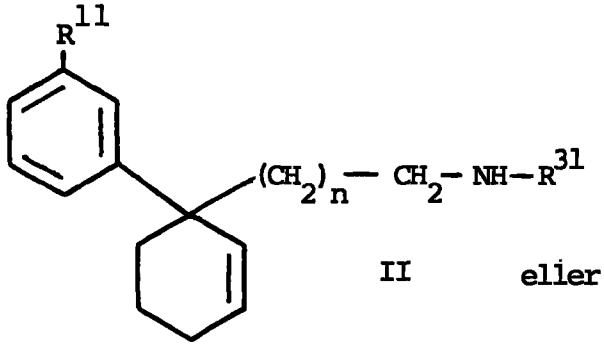
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminderivat med den allmänna formeln (I),



I

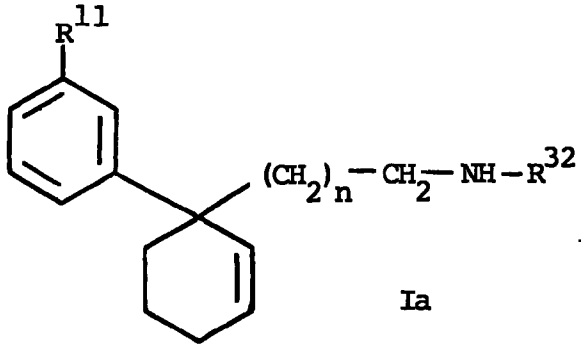
vari R^1 är väte eller lägre alkoxi, n är ett tal 1 eller 2, R^2 är lägre alkyl och R^3 är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl eller lägre cykloalkylmetyl, och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av föreningarna med formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) motsvarigt vid kväveatomen substituerar en förening med den allmänna formeln II eller Ia



II

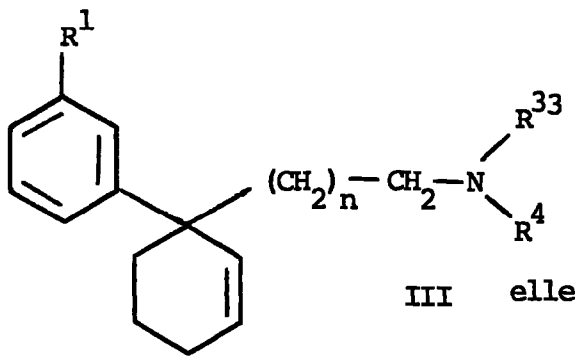
eller



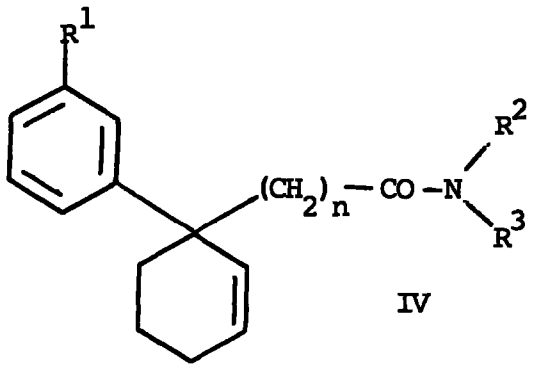
Ia

vari n har samma betydelse som ovan och R^{11} är lägre alkoxi, R^{31} är väte, lägre alkenyl eller lägre cykloalkylmetyl och R^{32} är lägre alkyl, eller

b) reducerar en förening med den allmänna formeln II eller IV,



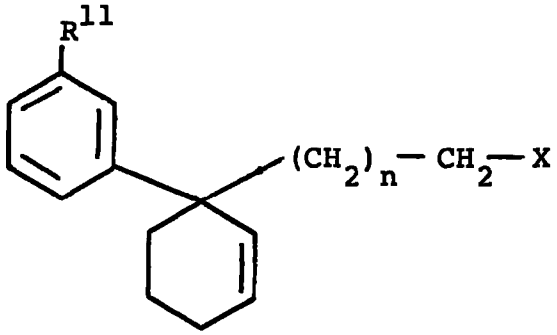
III eller



IV

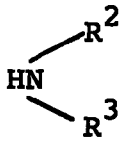
vari R^1, R^2, R^3 och n har samma betydelse som ovan och antingen R^{33} är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl eller lägre cykloalkylmetyl och R^4 är formyl, lägre alkanoyl eller lägre alkoxikarbonyl eller R^{33} är lägre alkyl och R^4 är lägre cykloalkylkarbonyl, eller

c) omsätter en förening med den allmänna formeln



V

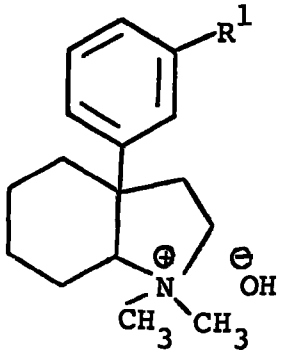
vari R^{11} och n har samma betydelse som ovan och X är en halogenatom eller en aryl- eller alkylsulfonyloxigrupp, med en amin med den allmänna formeln (VI)



VI

vari R^2 och R^3 har samma betydelse som ovan, eller

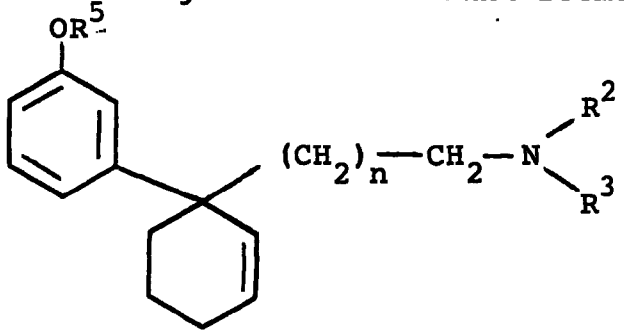
d) uppvärmer en kvartär ammoniumbas med den allmänna formeln



VII

vari R^1 har samma betydelse som ovan, eller uppvärmer ett lämpligt motsvarande kvartärt ammoniumsalt eller behandlar detsamma med en bas, eller

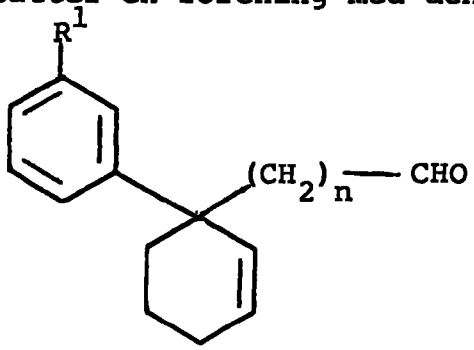
e) ur en förening med den allmänna formeln Ib



Ib

vari R^2, R^3 och n har samma betydelse som ovan och R^5 är lägre alkyl, avspjälker alkylgruppen R^5, eller

f) omsätter en förening med den allmänna formeln IX



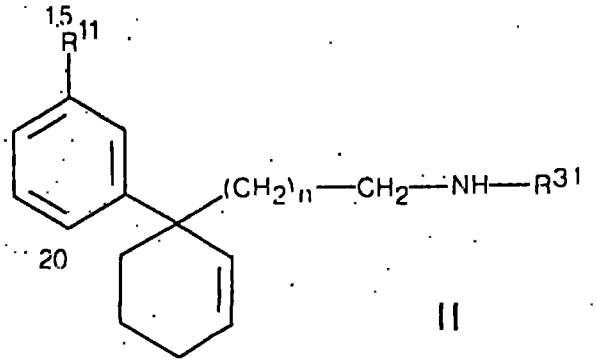
(IX)

vari R^1 och n har samma betydelse som ovan, under reducerande förhållanden med en amin med ovannämnda formel (VI), eller

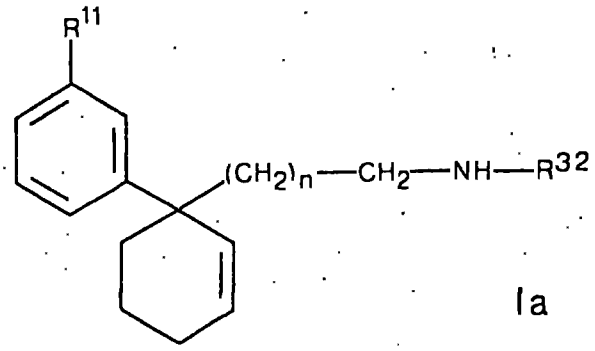
g) uppdelar en racemisk förening med den allmänna formeln (I) i de optiska antipoderna, eller

h) överför en förening med den allmänna formeln (I) i ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 1-(m-metoxifenyl)-N,N-dimetyl-2-cyklohexen-1-etylamin.



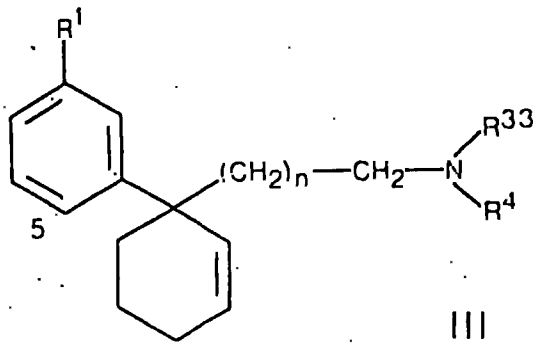
II



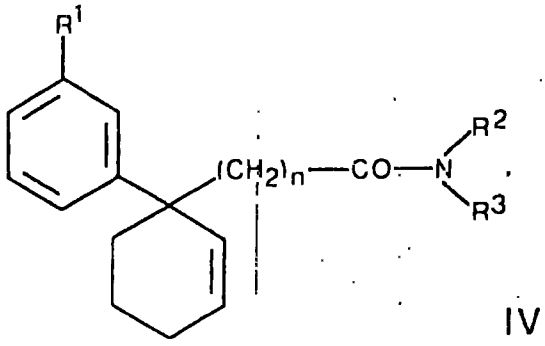
Ia

vari n har den i patentkravet 1 angivna betydelsen och R^{11} betyder väte eller lägre alkoxi, R^{31} är väte, lägre alkenyl eller lägre cykloalkylmetyl och R^{32} betecknar lägre alkyl, eller

b) reducerar en förening med den allmänna formeln



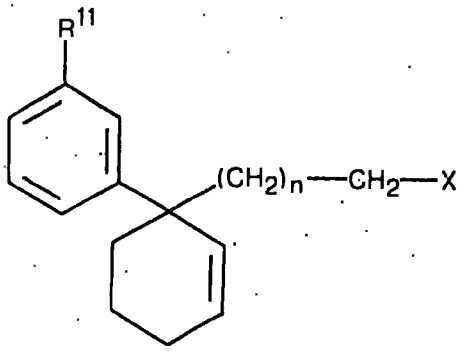
III



IV

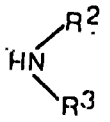
vari R^1, R^2, R^3 och n har den i patentkravet 1 angivna betydelsen och antingen R^{33} är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl eller lägre cykloalkylmetyl och R^4 är formyl, lägre alkanoyl eller lägre alkoxikarbonyl eller R^{33} betecknar lägre alkyl och R^4 lägre cykloalkylkarbonyl, eller

c) ömsätter en förening med den allmänna formeln



V

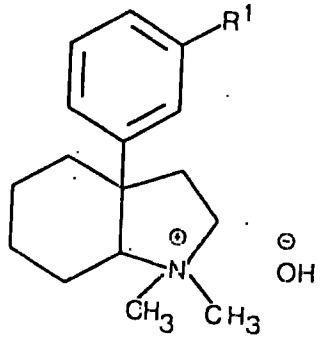
vari R^{11} har ovan och n den i patentkravet 1 angivna betydelsen och X är en avgångsgrupp, med en amin med den allmänna formeln



VI

vari R^2 och R^3 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen, eller

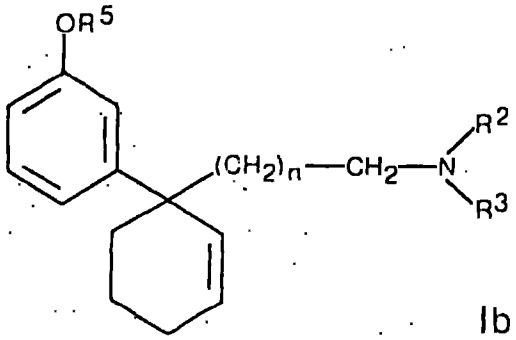
d) uppvärmer en kvartär ammoniumbas med den allmänna formeln



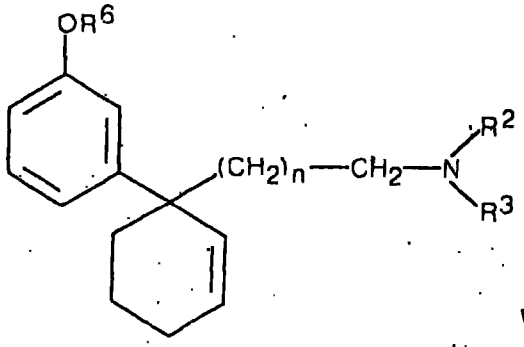
VII

vari R^1 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen, eller uppvärmer ett lämpligt motsvarande kvartärt ammoniumsalt eller behandlar detsamma med en bas, eller

e) ur en förening med den allmänna formeln



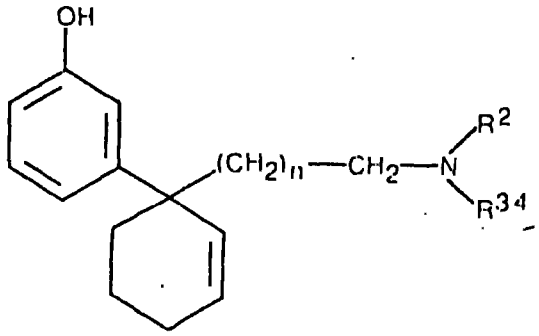
Ib



VIII

vari R^2, R^3 och n har den i patentkravet 1 angivna betydelsen och R^5 betyder lägre alkyl och R^6 är en skyddsgrupp, avspjälker alkylgruppen R^5 resp. R^6, eller

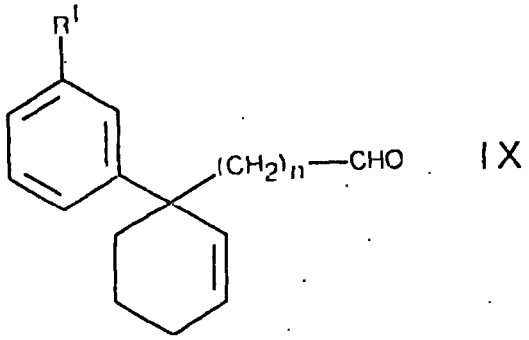
f) företrar en förening med den allmänna formeln



Ic

vari n och R^2 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen och R^{34} är lägre alkyl, lägre alkenyl eller lägre cykloalkylmetyl, eller

g) omsätter en förening med den allmänna formeln



IX

vari R^1 och n har den i patentkravet 1 angivna betydelsen, under

reducerande förhållanden med en amin med ovannämnda formel VI, eller

h) uppspjälker en racemisk förening med den i patentkravet 1 definierade allmänna formeln I i de optiska antipoderna, eller

i) överför en förening med den i patentkravet 1 definerade allmänna formeln I i ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

11. Föreningar med de i patentkravet 10 definierade allmänna formlerna II, III, IV, V, VII, VIII och IX.

12. Föreningar enligt något av patentkraven 1-7 såsnart de framställts genom det i patentkravet 10 definierade förfarandet eller medelst ett till detta uppenbart ekvivalent förfarande.

13. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-7.

14. Analgetiskt medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det det innehåller en förening enligt någoat av patentkraven 1-7.

15. Förfarande för framställning av läkemedel enligt patentkraven 13 eller 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar en eller flera föreningar enligt patentkraven 1-7 och eventuellt en eller flerar andra terapeutiskt värdefulla substanser i en galenisk administrationsform.

16. Användning av föreningar enligt något av patentkraven 1-7 vid bekämpning resp. förebyggande av sjukdomar.

17. Användning av förening enligt patenkraven 1-7 vid bekämpning av smärtor.

18. Uppfinningen sådan den här tidigare beskrivits.

Hak.n:o 801147

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3564100 (A61k 27/00), 3405139 (260-340.5)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Tetrahedron, vol. 35, 1979, K. Psotta ja A. Wiechers, s. 255-257.

11.2.-87 Esa Ylitalo

Allekirjoitus