



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5713/83

(22) Indleveringsdag: 12 dec 1983

(41) Alm. tilgængelig: 14 jun 1984

(44) Fremlagt: 19 apr 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 dec 1982 US 449032 19 apr 1983 US 486594 26 okt 1983 US 545701

(51) Int.Cl.5

C 07 C 215/42

C 07 C 215/64

C 07 C 217/74

(71) Ansøger: *AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; 685 Third Avenue; New York; New York 10017, US

(72) Opfinder: George Edward Morris *Husbands; US, John Patrick *Yardley; US, Eric Anthony *Muth; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Phenethylaminderivater og pharmaceutisk acceptable salte deraf

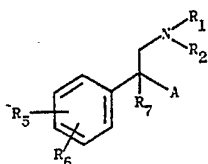
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Acta. Pharm. Jugosl 31, 1981, 17-26
Acta. Pharm. Jugosl 31, 1981, 143-150

(57) Sammendrag:

5713-83

Hydroxycycloalkanphenethylaminderivater med struktur-
formlen



hvor A betegner en strukturdelt med formelen



eller



hvor den prikkede linie betegner eventuelt tilstedeværende umættethed,

R₁ er hydrogen eller alkyl,

R₂ er alkyl,

R₄ er hydrogen, alkyl, formyl eller alkanoyl,

R₅ og R₆ indbyrdes uafhængigt er hydrogen, hydroxyl,

alkyl, alkoxy, alkanoyloxy, cyano, nitro, alkyl-

mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkan-

amido, halogen, trifluormethyl, eller R₅ og R₆ til-

sammen danner methylenedioxy,

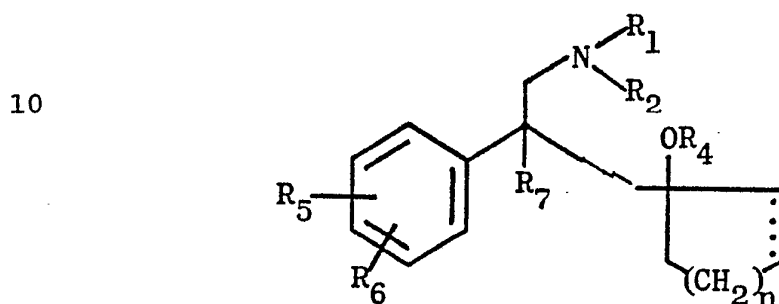
R₇ er hydrogen eller alkyl, og

n er 0, 1, 2, 3 eller 4,

eller farmaceutisk acceptable salte deraf udgør nyttige anti-depressive midler.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt gruppe phenethylaminderivater, der som sådanne eller som pharmaceutisk acceptable salte har vist sig at virke som antidepressorer på centralnervesystemet.

- 5 Phenethylaminderivaterne er ejendommelige ved, at de har den almene formel



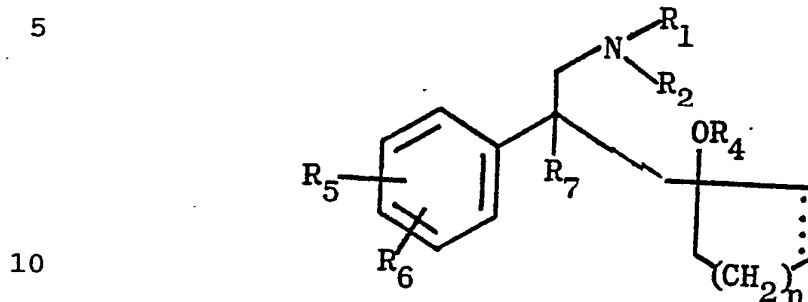
- hvor den prikkede linie betegner en eventuelt tilstedeværende umættethed,
 R_1 er hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer,
 R_2 er alkyl med 1-6 carbonatomer,
 20 R_4 er hydrogen eller alkanoyl med 2-7 carbonatomer,
 R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt er hydrogen, hydroxy, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, nitro, amino, halogen eller trifluormethyl,
 R_7 er hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer, n er et af
 25 de hele tal 0, 1, 2, 3 eller 4,

eller er pharmaceutisk acceptable salte deraf.

- Foruden deres nyttevirkning som antidepressive midler ved virkning på centralnervesystemet udmærker de her omhandlede forbindelser sig ved, at de mangler antihistamin-egenskaber.
- 30

- Dette sidste er en markant forskel fra de forbindelser, som er beskrevet i Acta Pharm. Jugosl. 31 (1981), side 17-26 og 143 - 150, og som i struktur er phenethylaminderivater med en cycloalkyl- eller cycloalkenylsubstituent.
- 35 For disse kendte forbindelser gælder nemlig, at en af deres nyttevirkninger netop er antihistaminaktivitet.

De foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne med formlen:



- hvor i den prikkede linie og R₄ er som defineret ovenfor,
- 15 R₁ er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer,
 R₂ er alkyl med 1 til 3 carbonatomer,
 R₅ er hydrogen, hydroxy, alkoxy med 1 til 3 carbonatomer,
 chlor, brom, trifluormethyl eller alkyl med 1 til 3 carbon-
 atomer,
- 20 R₆ er alkyl med 1 til 3 carbonatomer, alkoxy med 1
 til 3 carbonatomer, chlor, brom, eller trifluormethyl,
 R₇ er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 carbonatomer,
 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

De mest foretrukne forbindelser er sådanne med oven-
 25 stående formel, hvor i R₅ og R₆ sidder i meta- eller para-
 stilling, og n er 2.

Forbindelserne, hvor i R₄ er alkanoyl med 2 til 7
 carbonatomer, er ikke nær så kraftigt virkende som de tilsva-
 rende frie hydroxybærende derivater ved de prøvemeter,
 30 som er benyttet og beskrevet her. Imidlertid vil acyloxyderi-
 vaterne ved langvarig terapi optræde som forstadiemedikamen-
 ter, eftersom acylgruppen fjernes in vivo, enten via syre-
 hydrolyse i maven eller enzymatisk.

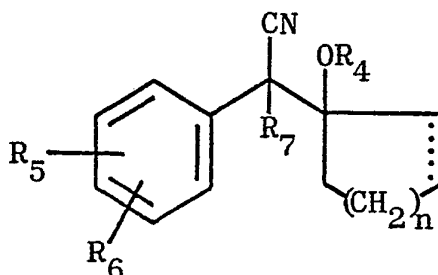
De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de
 35 basiske forbindelser ifølge opfindelsen dannes konventionelt
 ved omsætning af den frie base med en ækvivalent mængde af

en hvilken som helst syre, som danner et ikke-toksisk salt. Illustrative syrer er enten uorganiske eller organiske, herunder f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, svovlsyre, phosphorsyre, vinsyre, eddikesyre, citronsyre og oxalsyre. Til parenteral indgift foretrækkes brugen af vandopløselige salte, men også den frie base kan anvendes til oral eller parenteral indgift af de antidepressive midler ifølge opfindelsen. Halogensubstituenten repræsenteret ved R_5 eller R_6 skal indbefatte chlor-, brom-, iod- eller fluor-substituent.

Forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles ved omsætning af en cycloalkanon eller en cycloalkenon med en hensigtsmæssigt substitueret (ortho- eller para-) phenylacetoneitril-anion, idet man følger den af Sauvetre m.fl. i Tetrahedron, 34, 2135 (1978), beskrevne fremgangsmåde efterfulgt af reduktion (katalytisk hydrogenering, boranreduktionsmidler, $LiAlH_4$ osv.) af nitrilet til en primær amin og alkylering af aminen. Når den cycloaliphatiske gruppe er umættet, er lithiumaluminiumhydrid det foretrukne reduktionsmiddel. Efterfølgende acylering af den α -cycloaliphatiske hydroxylgruppe og en eventuelt tilstedeværende phenolisk hydroxygruppe kan gennemføres konventionelt med et alkansyrehalogenid eller -anhydrid. Symmetrisk N-methylering kan gennemføres via en modificeret udførelsesform af Eschweiler-Clarke-metoden under anvendelse af et stort overskud af vand således som illustreret af Tilford m.fl., J.A.C.S. 76, 2431 (1954). Alternativt kan man anvende den af Borch og Hassid i J. Org. Chem., 37, 1653 (1972), beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af natriumcyanoborhydrid og formaldehyd. Ikke-symmetrisk N-alkylering eller monoalkylering kan gennemføres ved trinvis alkylering af N-trifluoracetatet således som illustreret af R.A.W. Johnstone m.fl. i J. Chem. Soc., (C) 2223 (1969).

De ved fremstillingen af de her omhandlede phenethylamininderivater fremkomne nitrilmellemprodukter kan gengives ved følgende strukturformel:

5



10 hvori den prikkede linie, R_7 og n har den ovenfor angivne betydning, og

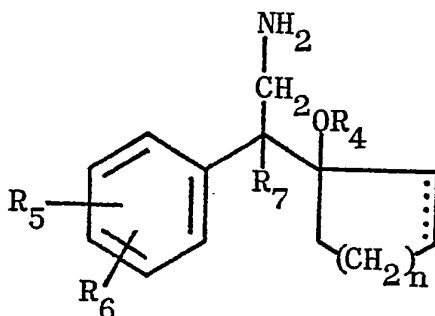
R_4 er hydrogen, medens

R_5 og R_6 er ortho- eller para-substituenten, der indbyrdes uafhængigt er valgt blandt hydrogen, hydroxy, alkyl med 1

15 til 6 carbonatomer, alkoxy med 1 til 6 carbonatomer, halogen og trifluormethyl.

De som mellemprodukt ved reduktion af nitrilet som afbildet i foregående afsnit fremkomne, primære aminer kan gengives ved følgende strukturformel:

20



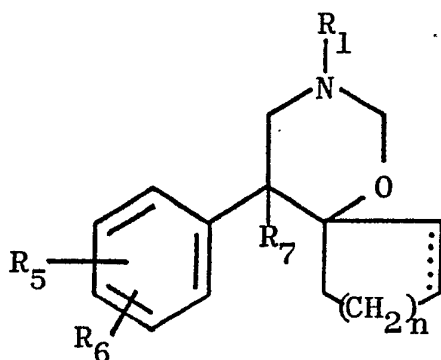
25

30 hvori den prikkede linie, R_4 , R_5 , R_6 og R_7 og n har de for nitrilet angivne betydninger.

Symmetrisk N,N-dimetylering kan let gennemføres ved omsætning af det primære aminoderivat med formaldehyd/myresyre i et stort overskud af vand. Et mellemprodukt, 3-aza-
35 -1-oxaspiro[5,5]undecan, dannes under reaktionen og kan isoleres. Det kan gengives ved følgende strukturformel:

5

5



10 hvori den prikkede linie, R_5 , R_6 , R_7 og n har de for nitrilet angivne betydninger, og R_1 er methyl.

Disse oxaspiro[5,5]undecan-mellemprodukter udviser lignende aktivitet som de tilsvarende tertiære aminoslutforbindelser med åben ring ifølge opfindelsen. F.eks. sammenlignes den ifølge nedenstående eksempel 3 fremstillede oxazin
 15 i det følgende, for så vidt angår egenskaber, med den tilsvarende dimethylaminoslutforbindelse ifølge eksempel 3. Slutforbindelsen fremstilles ud fra den tilsvarende oxazin ved langvarig kogning under tilbagesvaling i nærværelse af vandig
 20 myresyre.

En alternativ og foretrukken måde til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen indebærer omsætning af en cycloalkanon eller cycloalkenon med en hensigtsmæssigt substitueret phenylacetamid-anion, idet man følger den af
 25 Sauvetre m.fl. i ovennævnte litteratursted beskrevne metode, hvorefter man foretager reduktion af amidet med lithiumaluminiumhydrid eller et boranreduktionsmiddel til dannelse af den tilsvarende amin, undtagen hvor der er tale om cycloaliphatisk umættethed således som ovenfor gennemgået. Denne
 30 fremgangsmåde foretrækkes, fordi den er væsentlig lettere at gennemføre, når man har at gøre med meta-substituerede eller halogen-substituerede phenylacetamidreaktanter, idet disse frembyder problemer, når de oparbejdes via acetonitrilmellemproduktet. Denne vej til de ønskede slutprodukter
 35 tillader også, at man let kan variere substituenterne R_1 og R_2 i udgangsreaktanten.

Aminosubstituenten som repræsenteret ved R_5 og/eller R_6 beskyttes under hele reaktionssekvensen med en beskyttelsesgruppe, såsom 1,1,4,4-tetramethyl-1,4-dichlorsilylethylen, der fuldstændig blokerer aminonitrogenatomet mod uønskelige reaktioner. Efter tilendebringelse af reaktionssekvensen fjernes beskyttelsen fra aminogruppen, og der alkyleres eller acyleres ved konventionelle foranstaltninger under tilvejebringelse af en mono- eller di-alkylamino- eller en alkanamidogruppe, som i hvert enkelt tilfælde kan indeholde fra 1 til 6 carbonatomer. Nitrosubstituenten som repræsenteret ved R_5 og/eller R_6 indføres som en aromatisk substituent ved diazotering af den aromatiske amin efterfulgt af behandling med alkalimetallnitrit i nærværelse af kobber eller ved dannelse af diazoniumtetrafluorboratet og omsætning med et alkalimetallnitrit, jf. således følgende reaktionsskema:

20

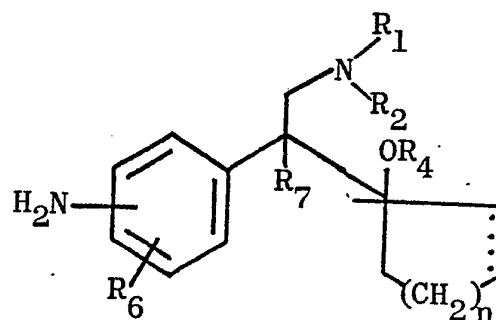
25

30

35

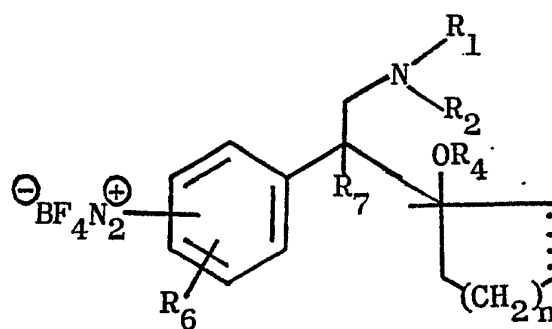
7

5

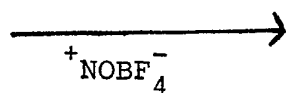


10

15

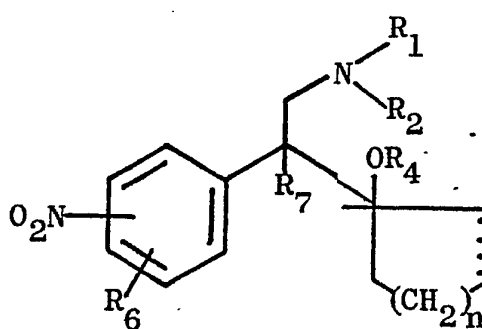


20



25

30



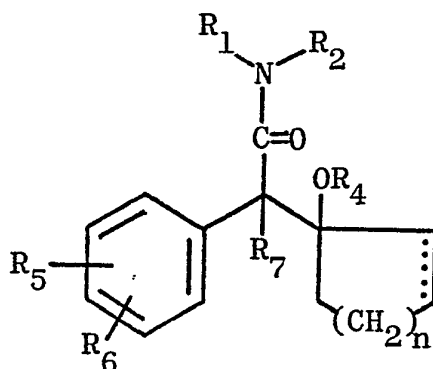
35

hvor den prikkede linie, n , R_1 , R_2 , R_4 , R_6 og R_7 har den ovenfor anførte betydning.

Mellemproduktamidet kan gengives ved følgende strukturformel:

5

10



15

hvor den prikkede linie, n , R_1 , R_2 og R_7 har den ovenfor nævnte betydning,

R_4 er hydrogen og

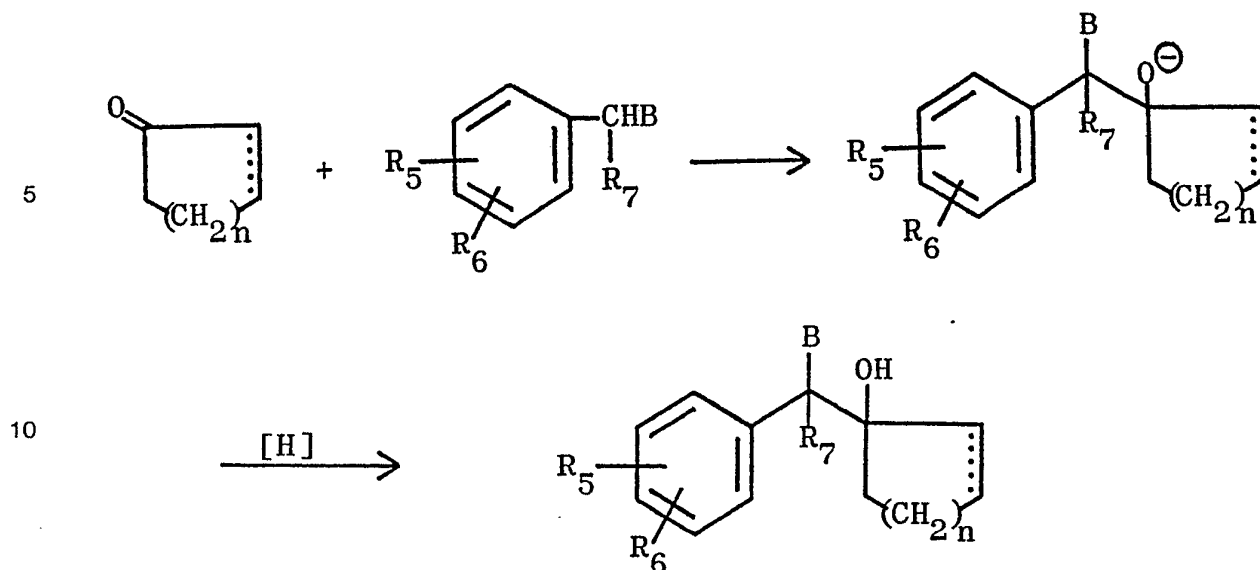
R_5 og R_6 er indbyrdes uafhængigt hydrogen, hydroxy, alkyl med 1 til 6 carbonatomer, alkoxy med 1 til 6 carbonatomer, N-beskyttet amino, halogen eller trifluormethyl.

Beskyttelsesgruppen, som anvendes til at forhindre reaktion ved aminosubstituenten som repræsenteret ved R_5 og/eller R_6 , kan være en hvilken som helst beskyttelsesgruppe, der fuldstændig vil hindre reaktion ved en primær H_2N -substituent, såsom 1,2-[bis-dimethylsilylchlorid]-ethan.

Mere indirekte synteseveje for phenethylaminderivaterne ifølge opfindelsen indebærer omsætning af en cycloalkanon eller en cycloalkanon med en anion af en hensigtsmæssig substitueret phenyleddikesyre, et salt, en ester, et aldehyd eller en alkohol deraf, jf. nedenstående reaktionsskema:

35

0



15 hvori B betegner en carboxylgruppe eller dens salt eller ester eller betegner en CHO - eller CH_2OH -funktionel gruppe.

Carboxylsyregruppen kan omdannes til et syrehalogenid, en aktiv ester eller et anhydrid og direkte omsættes med den ønskede amin, hvorved der efter reduktion af det herved fremkomne amid fås de ønskede slutprodukter ifølge den foreliggende opfindelse. Desuden kan carboxylsyregruppen reduceres med diisobutylaluminiumhydrid eller lithiualuminiumhydrid til opnåelse af det tilsvarende aldehyd. Esteren omdannes let til aldehydet med diisobutylaluminiumhydrid eller til alkoholen med lithiualuminiumhydrid. Aldehydet kan kondenseres med hydroxylamin, hvilket giver oximen $-CH=NOH$, med ammonium eller en primær amin, hvilket giver en imin $-CH=NR_1$, eller med en primær eller sekundær amin, hvilket giver delstrukturen

20

25

30

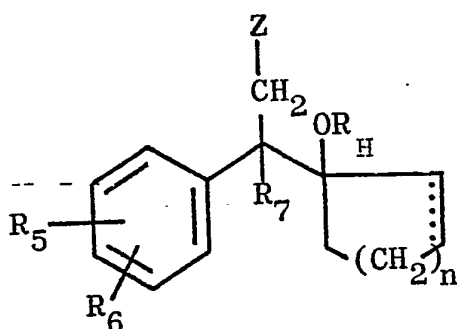
$$\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH-NR_1R_2 \end{array}$$

Alkoholen $-CH_2OH$ kan omdannes til det tilsvarende nitroderivat ved frembringelse af et organisk sulfonat (mesylester) eller halogenid efterfulgt af fortrængning med et uorganisk nitrit. Reduktionen af disse mellemprodukter giver de primære aminmellemprodukter eller de sekundære eller tertiære aminslutprodukter ifølge opfindelsen. Alkoholen

35

lerne kan omdannes til mesylater eller tosylater, omsættes med KCN til dannelselse af nitrilet, omdannes til amidet og underkastes en Hoffman-omlejring med brom eller chlor og et alkalimetallhydroxid.

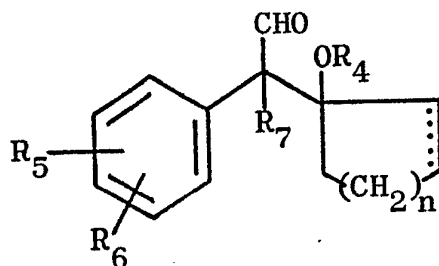
Yderligere veje til de ønskede produkter indbefatter omsætning af ammoniak eller en amin med formelen HNR_1R_2 , hvori R_1 og R_2 er som ovenfor defineret, med en reaktant med formelen



hvor Z er en fraspaltelig gruppe såsom et halogenatom eller en organosulfonyloxygruppe (såsom mesyl, tosyl og lignende) under konventionelle betingelser. Om ønsket kan aminreaktanten til at begynde med blokeres med en forholdsvis labil acylgruppe såsom trifluoracetyl under tilvejebrin-

gelse af en reaktant med formelen $\text{HNR}_1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCF}_3$ hvori R_1 har ovenstående betydning, før omsætning med alkyleringsreaktanten under anvendelse af KOH og et meget polært opløsningsmiddel såsom dimethylsulfoxid, hvilket tilvejebringer et tertiært amid, fra hvilket acylgruppen let kan fjernes til fremstilling af forbindelsen til ikke-symmetrisk N-alkylering under indføjelse af substituenten R_2 med ovenstående betydning. Frem for N-alkylatet kan man acylere eller omsætte den sekundære amin med et aldehyd og derefter reducere amidet eller en Schiff'sk base deraf. Ligeledes giver omsætning af aminen med et alkylchlorformiat efter reduktion en N-metyleret amin. LiAlH_4 er et godt reduktionsmiddel til disse fremgangsmåder.

Reduktiv aminering af aldehydet med formelen



hvor i substituenterne R₄, R₅, R₆ og R₇ har ovenstående betydning, med ammoniak, en primær eller en sekundær amin (Leuckart's reaktion) giver også de ønskede slutprodukter.

Under syntesens forløb til fremstilling af slutforbindelserne ifølge opfindelsen ved hjælp af de ovenfor identificerede fremgangsmåder kan en hvilken som helst hydroxygruppe som gengivet ved substituentgrupperne -OR₄, R₅ eller R₆ foreligge i den frie form eller i form af hydroxy beskyttet med en beskyttelsesgruppe, der kan fjernes, naturligvis undtagen de tilfælde, hvor hydroxygruppen ikke ønskes beskyttet i det hele taget, eller hvor det er hensigten, at den skal tiltage i en reaktion. Den beskyttede form anbefales, hvor hydroxygruppen ellers kunne undergå en uønsket reaktion. Eksempler på beskyttelsesgrupper for hydroxy er anført i "Protective Groups in Organic Chemistry" udgivet af J.F.W. McOmie, kapitel 3 og 4 (side 95-182), trykt på Plenum Press (1973) og i "Protective Groups in Organic Chemistry" af T.W. Greene, kapitel 2 og 3 (side 10 til 113) udgivet af John Wiley and Sons (1981). Beskyttelsesgruppen kan fjernes på et hensigtsmæssigt senere trin ved syntesen. Ligeledes kan en hvilken som helst amino- eller alkylaminogruppe foreligge i beskyttet form, hvor dette anses for hensigtsmæssigt, i løbet af slutforbindelsernes syntese. Beskyttelsesgrupper for amino er beskrevet i kapitel 2 (side 43 til 94) af McOmie's bog og i kapitel 7 (side 218 til 286) i Green's bog.

0

Slutprodukterne indeholder enten et eller to asymmetriske centre, hvilket afhænger af, hvorvidt den cycloaliphatiske ring er henholdsvis mættet eller umættet. Individuelle stereoisomere former kan fås eller fraskilles ved standardmetoder. F.eks. kan adskillelse af blandingen, hvor der er tale om en amin eller en carboxylsyre, gennemføres ved neutralisation med en hensigtsmæssig optisk aktiv forbindelse til dannelse af salte, der kan adskilles. Eksempel 33 nedenfor illustrerer således typisk den optiske opløsning af produktet ifølge eksempel 3, forbindelse A.

Den antidepressive virkning, som slutforbindelserne ifølge opfindelsen udviser, er konstateret og påvist ved, at de 1) inhiberer ^3H -imipraminbinding i hjertevæv, når de afprøves ved en analog metode til den af Raisman m.fl. i Eur. J. Pharmacol. 61, side 373-380 (1980) beskrevne, 2) inhiberer synaptosomal optagelse af norepinephrin (^3H -NE) og af serotonin (^{14}C -5-HT), idet man følger de af Wood m.fl. i J. Neurochem. 37, side 795-797 (1981) beskrevne prøveprocedure, og antagoniserer reserpinfremkaldt hypothermi, når de afprøves ifølge den af Askew i Life Sci. 1, side 725-730 (1963) beskrevne procedure.

Resultaterne af disse procedurer har bekræftet den af slutforbindelserne ifølge opfindelsen udviste antidepressive virkning i overensstemmelse med de mest udbredt accepterede teorier for antidepressiv aktivitet og i overensstemmelse med aktivitet hos kendte tricycliske antidepressorer. I mindst to tilfælde, nemlig med dimethylaminoproduktet ifølge eksempel 3 og 4-chlorproduktet i eksempel 11, viser det sig, at den uønskelige virkning mangler, der hos klassiske antidepressorer er iagttaget som en anticholinerg egenskab, der afspejler sig ved inhibering af bindingen af den muscarine receptorligand, ^3H -quinuclidinylbenzilat (QNB) og ved inhibering af carbacholstimuleret kontraktion af marsvineileum. Desuden mangler de antihistaminegenskaber, som iagttages hos klassiske antidepressorer, og som afspejler sig ved inhiberingen af H_1 -histaminreceptorliganden, ^3H -pyrilamin og

0

ved inhiberingen af histaminstimuleret kontraktion af marsvine-
ileum.

Som repræsentative eksempler på den aktive profil, som
slutprodukterne ifølge opfindelsen udviser, tjener følgende
5 data fra afprøvningen af dimethylaminoproduktet ifølge eksem-
pel 3, der herefter betegnes forbindelse A, dens oxazinvariant,
der herefter betegnes forbindelse B, 4-chlorproduktet ifølge
eksempel 10, der herefter betegnes forbindelse C, 4-brompro-
duktet i eksempel 14, der herefter betegnes forbindelse D,
10 3-chlorproduktet i eksempel 16, der herefter betegnes forbin-
delse E, 3-bromproduktet i eksempel 15, der herefter betegnes
forbindelse F, og 3,4-dichlorproduktet ifølge eksempel 18,
der herefter betegnes forbindelse G, nemlig ved følgende for-
søg:

15

Inhibition af ^3H -imipraminbinding

Forbindelse A (HCl salt) udviser en inhibitionskonstant
(K_i) overfor ^3H -imipramin på 90 nM, hvilket gør den til en
ret kraftig ligand på dette receptorsted. Forbindelse B er en
lille smule mindre kraftig med en K_i på 350 nM. Forbindelse C
20 er praktisk talt lige så kraftig som forbindelse A, idet den
udviser en K_i overfor ^3H -imipramin på 100 nM. Selv om disse
værdier ikke er så kraftige som for imipramin ($K_i=1,7$ nM),
falder de dog inden for området for desmethylimipramin (DMI)
($K_i=130$ nM) og andre tricycliske antidepressorer. Atypiske
25 antidepressorer (ikke-tricycliske) der er afprøvet, udviser
større K_i -værdier på over 5000 nM ved denne biologiske afprøv-
ning. Forbindelserne D, E, F og G udviser inhibitionskonstanter
på henholdsvis 62, 130, 52 og 37. Forbindelserne A til og med
G, der er repræsentative for de øvrige forbindelser ifølge
30 opfindelsen, kan således sammenlignes med kendte tricycliske
antidepressorer ved denne prøve.

Inhibering af synaptosomal NE og 5-HT optagelse

Resultater af inhiberingen af NE og 5HT synaptosomalop-
tagelse således som udtrykt ved den inhibitoriske koncentra-
35 tion, ved hvilken optagelseshastigheden er nedsat med 50%
(IC_{50}) fremgår af nedenstående tabel, hvor de sammenlignes
med værdierne for imipramin, DMI og amitriptylin:

0

IC₅₀ (μM)

	<u>Forbindelse</u>	<u>NE</u>	<u>5-HT</u>
5	Imipramin	0,26	0,12
	DMI	0,15	3,0
	Amitriptylin	0,50	0,60
	Forbindelse A	0,64	0,21
10	Forbindelse B	4,7	2,9
	Forbindelse C	0,33	0,25
	Forbindelse D	0,21	0,11
	Forbindelse E	0,16	0,32
	Forbindelse F	0,11	0,23
15	Forbindelse G	0,07	0,08

Disse resultater viser, at forbindelserne A og C og G er næsten lige så kraftige som imipramin ved NE og 5-HT optagelsesinhibering. Igen her er forbindelse B en smule mindre kraftigt virkende.

Inhibering af ³H-QNB binding

Ved QNB-receptorbindingsprøven udviser forbindelserne A og C-G en IC₅₀ værdi på over 10⁻⁵ molær og er derfor i det væsentlige inaktive. Imipramin og DMI udviser K_i-værdier på henholdsvis 37 nM og 50 nM. Disse resultater antyder, at forbindelserne A og C-G til forskel fra de tricycliske antidepressorer ingen muscarine, anticholinerge virkninger har.

Inhibering af carbachol-stimuleret kontraktion af marsvineileum

Medens imipramin ved 1 μM koncentration udviser en K_B-værdi på ca. 100 nM over for carbacholstimuleret kontraktion af marsvineileum, er forbindelse A inaktiv ved 1 μM. Dette resultat understøtter antydningen af, at forbindelse A mangler muscarin, anticholinerg virkning.

35

0

Inhibering af ^3H -pyrilaminbinding

Medens DMI udviser en K_i -værdi mod ^3H -pyrilaminbinding på 124 nM, er forbindelse A inaktiv. Forbindelserne D-G udviser et IC_{50} på over 10^{-5} molær. Disse resultater antyder, at forbindelserne A og D-G til forskel fra tricycliske anti-depressorer - ingen antihistamin-egenskaber udviser.

5

Inhibering af histaminstimuleret kontraktion af marsvineileum

Imipramin inhiberer ved 1 μM den histaminstimulerede kontraktion af marsvineileum med en K_B -værdi på ca. 8 nM. I modsætning hertil har forbindelse A ingen virkning ved denne prøve ved en koncentration på 1 μM . Dette resultat understøtter antagelsen om, at forbindelse A ingen antihistamin-virkning har.

10

Modvirkning af reserpinfremkaldt hypothermi

15

Den minimalt effektive dosis (M.E.D.) af forbindelse A til G konstateret ved antagonisme af reserpinfremkaldt hypothermi hos mus ($n = 8$ pr. gruppe) i forhold til desmethylimipramin (DMI) er som følger:

20

<u>Forbindelse</u>	<u>Dosis, mg/kg, i.p.</u>
DMI	0,4
A	10,0 (og p.o.)
25 B	30,0
C	10,0
D	3,0
E	1,0
F	1,0
30 G	3,0

Alle mus modtager 5 mg/kg reserpin s.c. 18 timer før prøveforbindelsen

35

0

Det ses, at DMI og forbindelserne A til og med G er nogenlunde lige effektive til modvirkning af reserpinfremkalt hypothermi. Forbindelse B er mindre kraftigt virkende end forbindelse A, forbindelse C er nogenlunde lige så kraftig virkende som forbindelse A, forbindelserne D og G er ca. tre gange så kraftige som forbindelse A, og forbindelserne E og F er ca. ti gange så kraftige som forbindelse A ved denne undersøgelse.

Følgelig må det konkluderes, at slutforbindelserne ifølge opfindelsen er anvendelige ved behandlingen af depression, til hvilket formål de kan indgives oralt eller parenteralt i en tilstrækkelig mængde til at lindre symptomerne på depression. Den faktiske mængde anvendt depressionsmiddel vil variere efter tilfældets alvorlighed og art, for så vidt angår den deprimerede tilstand, det behandlede dyr og det tilstræbte lindringsniveau. Hos mennesker indgives en oral dosis fra ca. 2 til ca. 50 milligram efter behov som passende dosologi. Intramuskulær indgivelse af en mængde på ca. 1 til ca. 25 milligram tilvejebringer en dosis, der kan sammenlignes med den, som specificeres for oral indgivelse. Ligesom med andre antidepressiva bør terapi indledes ved lavere doser og forøges, indtil den ønskede symptomlindring opnås. Farmaceutiske sammensætninger indeholdende de antidepressive midler ifølge opfindelsen repræsenterer et yderligere aspekt af opfindelsen. Den aktive bestanddel kan sammensættes med andre stoffer til en hvilken som helst af de anvendelige orale doseringsformer, herunder tabletter, kapsler og væskepræparater såsom eliksirer og suspensioner indeholdende forskellige farvestoffer, smagsstoffer, stabiliseringsmidler og smagsmaskerende stoffer. Til sammensætning af orale doseringsformer kan den aktive bestanddel blandes med forskellige konventionelle tabletteringsmaterialer såsom stivelse, kalciumcarbonat, lactose, saccharose og dicalciumphosphat til hjælp ved tabletterings- og kapslemballerings-fremgangsmåden. Magnesiumstearat tilvejebringer som tilsætningsstof en nyttig smørevirkning, når dette ønskes.

0

De aktive bestanddele kan opløses eller suspenderes i en farmaceutisk acceptabel steril flydende bærer såsom sterilt vand, sterilt organisk opløsningsmiddel eller en blanding af begge dele. Fortrinsvis er den flydende bærer et egnet stof til parenteral indgivelse. Hvor den aktive bestanddel er tilstrækkelig opløselig, kan den opløses i normalt saltvand som bærer. Hvis den er for uopløselig til dette formål, kan den ofte opløses i et hensigtsmæssigt organisk opløsningsmiddel, f.eks. vandige propylenglycol- eller polyethylenglycolopløsninger. Vandig propylenglycol indeholdende fra 10 til 75% af glycolen efter vægt er almindeligvis hensigtsmæssig. I andre tilfælde kan andre sammensætninger fremstilles ved at dispensere den findelte aktive bestanddel i vandig stivelses- eller natriumcarboxymethylcelluloseopløsning eller i en hensigtsmæssig olie, f.eks. arachisolie. Flydende farmaceutiske sammensætninger, som er sterile opløsninger eller suspensioner, kan anvendes ved intramuskulær, intraperitonealtoneal eller subkutan injektion.

Fortrinsvis er den farmaceutiske sammensætning en enhedsdosisform, f.eks. som tabletter eller kapsler. I en sådan form underinddeles sammensætningen i enhedsdoser indeholdende passende mængder af den aktive bestanddel. Enhedsdosisformerne kan være emballerede sammensætninger, f.eks. pakkede pulvere eller hætteglas eller ampuller. Enhedsdosisformen kan være en kapsel, en oblatkapsel eller en tablet som sådan, eller den kan være et passende antal af en hvilken som helst af disse former i en emballage. Den mængde aktiv bestanddel, som forekommer i en enhedsdosis af sammensætningen, kan varieres eller indstilles fra 2 mg eller derunder til 50 mg eller mere, alt i overensstemmelse med det særlige behov og den aktivitet, som den virksomme bestanddel udøver.

Følgende eksempler tjener i øvrigt til nærmere belysning af fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen.

35

0

Eksempel 11-[Cyano(p-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol

50 g (0,3 mol) p-methoxyphenylacetonitril sættes til 250 ml tør tetrahydrofuran, og opløsningen afkøles til -70°C under nitrogen. 210 ml (0,3 mol) n-butyllithium i hexan tilsættes dråbevis under omrøring. Temperaturen holdes under -50°C, og der viser sig et gult bundfald. Efter at tilsætningen er tilendebragt, holdes reaktionsblandingen under 50°C i 30 minutter, og der tilsættes 35 ml (0,3 mol) cyclohexanon. Efter yderligere 45 minutter ved en temperatur på under 150°C tillades temperaturen at stige til 0°C, og der tilsættes en mættet ammoniumchloridopløsning. Lagene adskilles, og det vandige lag ekstraheres med diethylether. Den kombinerede organiske opløsning vaskes med mættet saltvand, tørres over natriumsulfat og inddampes. Produktet krystalliseres, hvorved fås et udbytte på 25,2 g med smp. 125-127°C.

Massespektralanalyse: Molekylvægt 245 [(M + 1)⁺ bestemt ved C.I.M.S.]

NMR-analyse: 7,32, 6,95 (4H quartet, p-substitueret aromatisk) 3,8 (3H singlet, O-CH₃), 3,76 (1H, singlet, CH-CN), 1,56 (10H, multiplet, alifatisk cyclohexyl) ppm.

Eksempel 21-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

12 g (0,05 mol) 1-[cyano(p-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol opløses efter opvarmning i en blanding af 250 ml ammoniak/ethanol (20% efter rumfang/rumfang) og hydrogeneres i et Parr-apparat over 2,8 g katalysator (5% rhodium på aluminiumoxid). Katalysatoren filtreres fra, vaskes grundigt med ethanol, og det kombinerede filtrat inddampes og tørres under vakuum, hvilket giver 12 g af en olie.

Massespektralanalyse: Molekylvægt 249 (M+1)⁺ bestemt ved C.I.M.S.

Tyndtlagschromatografi: en enkelt plet, som er positiv med ninhydrin [chloroform/methanol/eddikesyre (80:10:10 efter rumfang/rumfang)].

0

Eksempel 3

5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-3-aza-1-oxaspiro(5,5)undecan og
1-[2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

12 g (0,048 mol) 1-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]-
5 cyclohexanol behandles med en blanding af 11 ml formaldehyd,
14,5 ml 88%'s myresyre og 125 ml vand og opvarmes til 100°C
i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøles og ekstraheres med
ethylacetat. Denne ekstrakt bortkastes. Den vandige rest
afkøles i is, gøres basisk ved tilsætning af fast kaliumhy-
10 droxid, mættes med natriumchlorid og ekstraheres tre gange
med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med mættet saltvand,
tørres over vandfrit kaliumcarbonat og indampes til en olie-
agtig remanens (8 g). Denne blanding af produkter chromato-
graferes på 1 kg silicagel ("Mallinckrodt Silicar CC7"),
15 og chromatografiens fremadskriden overvåges ved tyndtlags-
chromatogrammer under anvendelse af et system omfattende
ethanol/2 N ammoniak/ethylacetat/cyclohexanon (45:8:100:100
efter rumfang/rumfang). Fraktionerne, som indeholder de ønske-
de produkter, kombineres, og hydrochloridsaltene fremstilles
20 under anvendelse af 4 N isopropanolisk HCL. Udbytterne af
de frie baser er henholdsvis 1,4 g (spiroforbindelse) og
4,6 g (dimethylamin).

Forbindelse B

25 5-(methoxyphenyl)-3-methyl-3-aza-1-oxaspiro(5,5)undecan

Smeltepunkt: 242-244°C.

Massespektralanalyse: Molekylvægt 275 (M+1)⁺ bestemt
ved C.I.M.S.

30 NMR-analyse: δ 7,22, 6,96 (4H quartet, p-substitueret
aromatisk) 4,78 (2H quartet, O-CH₂-NCH₃) 3,8 (4H, O-CH₃, CH-
-CH₂-NCH₃) 3,3 (2H, multiplet CH-CH₂-NCH₃) 2,8 (3H, NCH₃)
0,9-1,8 (10H, bred multiplet, aliphatisk cyclohexyl) ppm.

Forbindelse A

35 1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

Hydrochlorid: smp. 215-217°C.

Massespektralanalyse: Molekylvægt 279 (M+1)⁺ bestemt
ved C.I.M.S. (fri base).

0

NMR-analyse: δ 7,32, 6,98 (4H quartet, p-substitueret aromatisk) 3,78 (3H, O-CH₃) 3,64 (2H, multiplet CH₂N(CH₃)₂) 3,06 (1H, multiplet CH-CH₂(NCH₃)₂) 2,74 (6H, N(CH₃)₂) 1,38 (10H, bred multiplet, aliphatisk cyclohexyl)ppm.

5

Eksempel 4

1-[(α -aminomethyl)benzyl]-cyclohexanol

10 10 g (0,08 mol) phenylacetonitril sættes til 100 ml tør THF, og opløsningen afkøles til -70°C under nitrogen. Der tilsættes dråbevis 64 ml (0,1 mol) n-butyllithium i hexan, idet temperaturen holdes under -40°C, og et gult bundfald viser sig. Efter tilsætning holdes reaktionsblandingen i nærheden af -70°C i 30 minutter, og 10 g (0,1 mol) cyclohexanon tilsættes. Efter yderligere 45 minutter ved -70°C tillades temperaturen at stige til 0°C, og der tilsættes mættet ammoniumchloridopløsning. Lagene adskilles, og det vandige lag ekstraheres med diethylether. Den kombinerede organiske opløsning vaskes med mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og indampes. Produktet, 1-[(α -cyanobenzyl)-cyclohexanol krystalliseres, hvorved fås et udbytte på 4,93 g med smp. 100-102°C.

15

20

Massespektralanalyse: Molekylvægt 215 (M⁺).

25 NMR-analyse: δ 7,4 (5H singlet, aromatisk) 3,8 (1H, singlet, CH-CN) 1,6 (10H, multiplet aliphatisk cyclohexyl) ppm.

30 En opløsning af 3,43 g (0,02 mol) 1-[(α -cyanobenzyl)-cyclohexanol i 60 ml af en blanding af methanol og ammoniak (9:1 efter rumfang/rumfang) hydrogeneres i et Parr-apparat over 2 g 5%'s rhodium på aluminiumoxid som katalysator. Katalysatoren filtreres fra, og filtratet indampes. Resanen opløses i ethylacetat, vaskes med mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og indampes. Hydrochloridet har smp. 220-222°C og udgør et udbytte på 1,2 g efter krystallisation fra diethylether/acetone.

35

0

Analyse beregnet for $C_{14}H_{21}NO \cdot HCl$:

C = 64,29%, H = 8,67%, N = 5,47%

Fundet: C = 65,74%, H = 8,51%, N = 5,56%.

5

NMR-analyse: (DMSO) δ 7,73 (5H singlet, aromatisk 3,46 (2H multiplet $\underline{CH}_2-NH_2$), 3,0 (1H multiplet $\underline{CH}-CH_2NH_2$) 0,9-1,7 (10H multiplet-aliphatic cyclohexyl) ppm.

Massespektralanalyse bestemt ved kemisk ionisering: 220 (M+H)⁺ (molvægt 219) (den frie base).

10

Eksempel 5

1-(α -[(dimethylamino)methyl]benzyl)-cyclohexanol

15

1-38 g (0,006 mol) 1-[α -(aminomethyl)benzyl]cyclohexanol opløses i en blanding af 2 ml formaldehyd, 2,6 ml myresyre og 25 ml vand og holdes under tilbagesvaling ved 95°C i 18 timer. Reaktionsblandingen afkøles, gøres basisk med fast KOH og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakten vaskes med mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og indampes. Hydrochloridet fremstilles under anvendelse af 3 N isopropanolisk HCl og fås i et udbytte på 589 mg med et smeltepunkt på 225-227°C.

20

Analyse beregnet for $C_{16}H_{25}NO \cdot HCl$

C = 67,36%, H = 9,12%, N = 4,88%

Fundet: C = 67,7%, H = 9,23%, N = 4,93%

Massespektralanalyse: Molekylvægt 247 (M⁺, den frie base).

25

NMR-analyse: (DMSO) δ 7,4 (5H singlet, aromatisk), 3,68 (2H, multiplet $\underline{CH}_2-N(CH_3)_2$, 3,18 (1H, multiplet $\underline{CH}-CH_2N(CH_3)_2$), 2,68 (6H, N($\underline{CH}_3$)₂); 0,9-1,7 (10H multiplet aliphatic cyclohexyl) ppm.

30

Eksempel 6

1-(α -[(methylamino)methyl]benzyl)cyclohexanol

1,59 g (0,007 mol) 1-[α -(aminomethyl)benzyl]cyclohexanol opløses i 10 ml diethylether og afkøles til 5°C.

35

Der tilsættes 2 g trifluoreddikesyreanhydrid, og blandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter. Blandingens neutraliseres under

anvendelse af mættet natriumbicarbonatopløsning, og lagene adskilles. Det organiske lag vaskes med mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Der fås et udbytte på 975 mg krystallinsk trifluoracetamid med et smp. 78-80°C.

De 975 mg trifluoracetamid opløses i 20 ml tør acetone og behandles med 2 g methyliodid. Opløsningen opvarmes til tilbagesvalingstemperatur, og der tilsættes 1 g tør pulveriseret kaliumhydroxid efterfulgt af overskud af methyliodid. Blandingen holdes under tilbagesvaling i 5 minutter, hvorefter den afkøles, og acetonen afdampes. Der tilsættes 20 ml vand, og blandingen holdes under tilbagesvaling i 15 minutter. Den afkøles og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med vand og mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til et krystallinsk produkt med smp. 92-94°C. Dette omdannes til hydrochloridet under anvendelse af 3 N isopropanolisk HCl. Udbytte 235 mg, smp. 208-210°C.

NMR-analyse: (CHCl₃), δ 7,3 (7H, aromatisk, HCl og NH⁺CH₃); 3,9 (1H multiplet CH-CH₂NH₂); 3,25 (2H multiplet CH₂-NH₂); 2,6 (3H singlet NH-CH₃); 0,8-1,9 (10H multiplet, aliphatisk cyclohexyl) ppm.

Massespektralanalyse: Molekylvægt ved kemisk ionisering/M.S. 233 (M + 1 ved 234, den frie base).

Eksempel 7

1-(α-[(dimethylamino)methyl]benzyl)cyclohexanolacetat

0,5 g (0,0025 mol) 1-(α-[(dimethylamino)methyl]benzyl)-cyclohexanol behandles med 1 ml eddikesyreanhydrid og 3 ml pyridin, og blandingen henstår ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen hældes i vand, gøres basisk med fast KOH og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med vand og mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til en olie. Efter azeotrop destillation med toluen til fjernelse af spor af pyridin behandles olien med 3 N isopropanolisk HCl, og den i overskriften anførte forbindelse fås som sit hydrochlorid i krystallinsk form i et udbytte på 70 mg med smp. 163-165°C.

0

NMR-analyse: (CHCl_3) δ 7,35 (5H singlet, aromatisk);
4,2 (1H multiplet $\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 3,6 (2H multiplet $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$);
2,65 (6H singlet, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,1 (3H singlet, $-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$);
0,9-1,7 (10H multiplet, alifatisk cyclohexyl) ppm.

5

Massespektralanalyse: Molekylvægt 289 (M^+ , den frie base).

Eksempel 8

1-[Cyano(p-chlorphenyl)methyl]cyclohexanol

10

Ved at erstatte p-methoxyphenylacetonitrilet i eksempel 1 med en molær ækvivalent mængde af p-chlorphenylacetonitril fås 1-cyano(p-chlorphenyl)methylcyclohexanol i et udbytte på 13,7 g med smp. 115-117°C.

15

Massespektralanalyse: Molekylvægt 249 ($\text{M}+1$)⁺ bestemt ved C.I.M.S.

Eksempel 9

1-[2-amino-1-(4-chlorphenyl)ethyl]cyclohexanol

20

3,5 g lithiumaluminiumhydrid suspenderes i 125 ml iskold tetrahydrofuran, og der tilsættes forsigtigt 2,5 ml koncentreret svovlsyre under omrøring. Efter 1 time opløses 15 g (0,06 mol) 1-[cyano(p-chlorphenyl)methyl]cyclohexanol i 100 ml tetrahydrofuran og tilsættes hurtigt dråbevis under kraftig omrøring og afkøling. Efter yderligere 2 timer tilsættes 30 ml 1:1 af en tetrahydrofuran/vand-blanding efterfulgt af 50 ml 10%'s natriumhydroxidopløsning. Tetrahydrofuranet dekanteres, og resten vaskes grundigt med diethylether og ethylacetat. Den kombinerede organiske opløsning tørres over vandfrit kaliumcarbonat og inddampes til en olie, der udgør et udbytte på 12%.

30

Massespektralanalyse: Molekylvægt 253 ($\text{M}+1$)⁺ bestemt ved C.I.M.S.

35

0

Eksempel 101-[1-(4-chlorphenyl)-2-dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

12 g (0,04 mol) 1-[2-amino-1-(4-chlorphenyl)-ethyl]cyclohexanol behandles med 13,7 ml formaldehyd, 18,1 ml myresyre og 160 ml vand og holdes under tilbagesvaling ved 100°C i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøles, ekstraheres grundigt med ethylacetat og ekstrakten bortkastes. Den vandige rest afkøles i is og gøres basisk ved tilsætning af fast kaliumhydroxid, mættes med natriumchlorid og ekstraheres 3 gange med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med mættet saltvand, tørres over vandfrit kaliumcarbonat og inddampes. Der fås 3 g krystallinsk fast stof, som filtreres. Det omdannes til sit hydrochloridsalt under anvendelse af 4N isopropanolisk HCl; hvilket giver et udbytte på 4,7 g med smp. 241-243°C.

Massespektralanalyse: molekylvægt 281 (M+1)⁺ bestemt ved C.I.M.S.

NMR-analyse: δ 7,35 (4H singlet karakteristisk for 4-chlorsubstitueret), 3,65 (2H multiplet, CH₂-CHN(CH₃)₂), 3,0 (1H multiplet CH₂CHN(CH₃)₂) og 1,4 (10H multiplet, alifatisk cyclohexyl) ppm.

Eksempel 111-[1-(4-methoxyphenyl)-2-(methylamino)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte 1-[α-(aminomethyl)benzyl]cyclohexanol med en molærækvivalent mængde af 1-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol i eksempel 6 fås 1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylamino)ethyl]cyclohexanol-hydrochlorid med smp. 164-166°C.

Massespektralanalyse: Molekylvægt 265 (M+1)⁺ bestemt ved C.I.M.S.

NMR-analyse: δ 7,28, 6,92 (4H quartet, p-substitueret aromatisk) 3,76 (3H singlet, OMe) 3,4 (2H multiplet, CH₂-CHNCH₃)₂ 2,9 (1H multiplet, CH₂CHN(CH₃)₂). 2,54 (3H, NCH₃) 1,4 (10H bred multiplet, alifatisk cyclohexyl) ppm.

0

Eksempel 124-Brom-N,N-dimethylbenzenacetamid

50 g (0,233 mol) para-bromphenyleddikesyre opløses i 500 ml methylenchlorid og behandles med 23,3 ml (0,27 mol) oxalylchlorid og 0,5 ml dimethylformamid ved stuetemperatur. Blandingen omrøres i 4 timer, indtil gasudviklingen er ophørt. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen tørres under vakuum for at fjerne overskud af oxalylchlorid. Resten opløses i 300 ml methylenchlorid og behandles med et overskud af gasformig dimethylamin. Blandingen omrøres natten over, og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen genopløses i methylenchlorid, og opløsningen vaskes med mættet natriumbicarbonatopløsning, 1N saltsyre, vand og mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. De læderbrune krystaller filtreres med hexan og lufttørres. Udbytte 51,2 g, smp. 73-76°C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{12}NOBr$:

C = 49,59%, H = 4,96%, N = 5,79%

Fundet C = 48,98%, H = 5,14%, N = 5,77%

20 NMR-analyse ($CHCl_3$): δ 7,55 (4H quartet, aromatisk) 3,65 (2H singlet), 2,95 (6H singlet, $N(CH_3)_2$) ppm.

Eksempel 13

25 1-[(4-bromphenyl)[(dimethylamino)carbonyl]methyl]cyclohexanol

15 g (0,06 mol) 4-brom-N,N-dimethylbenzenacetamid sættes til 250 ml tør tetrahydrofuran, og opløsningen afkøles til -78°C under nitrogen. Der tilsættes dråbevis 43,3 ml (0,06 mol) ligekædet butyllithium i hexan, idet temperaturen hele tiden holdes under -70°C. Der dannes et orangefarvet bundfald. Efter tilsætningen holdes reaktionsblandingen i nærheden af -70°C i 20 minutter, og der tilsættes 7,5 ml (0,07 mol) cyclohexanon. Efter yderligere 50 minutter ved -78°C hældes reaktionsblandingen i en omrørt mættet ammoniumchloridopløsning. Lagene adskilles, og det vandige lag ekstraheres med diethylether. Den kombine-

0

rede organiske opløsning vaskes med mættet saltvand, tørres over magnesiumsulfat og indampes. Produktet krystalliseres og filtreres med isopropanol, hvorved fås et udbytte på 9,8 g med smp. 140-144°C.

5

Analyse beregnet for: $C_{16}H_{22}NO_2Br$:

C = 56,47%, H = 6,47%, N = 4,12%

Fundet:

C = 57,22%, H = 6,66%, N = 4,21%

NMR-analyse ($CHCl_3$) δ 7,35 (4H, aromatisk) 3,63

(1H singlet $\underline{CH}$ -CON(CH₃)₂) 2,95 (6H singlet, N-(CH₃)₂),

10

1,45 (10H multiplet, alifatisk cyclohexyl) ppm.

Eksempel 14

1-[1-(4-bromphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

15

0,7 g lithiumaluminiumhydrid suspenderes i 25 ml tør tetrahydrofuran afkølet til 0°C, og der tilsættes forsigtigt 0,5 ml koncentreret svovlsyre ved en fremstilling af aluminiumhydrid in situ. Blandingen omrøres i én time ved 0°C, og 4 g (0,012 mol) af amidet af 1-[(4-bromphenyl)-[dimethylaminocarbonyl]methyl]cyclohexanol opløses i 35 ml tetrahydrofuran og tilsættes hurtigt dråbevis. Reaktionsblandingen omrøres ved 0°C i én time. 6 ml af en tetrahydrofuran/vandblanding (1:1 efter rumfang/rumfang) tilsættes langsomt efterfulgt af 10 ml 10%'s natriumhydroxid.

20

Blandingen filtreres, og resten vaskes grundigt med ethylacetat. Det kombinerede filtrat tørres over vandfrit kaliumcarbonat og indampes til en olie i et udbytte på 3,5 g, som omdannes til sit hydrochloridsalt under anvendelse af 4N isopropanolisk HCl.

25

Analyse beregnet for: $C_{16}H_{24}NOBr \cdot HCl$:

30

C = 52,97%, H = 6,9%, N = 3,86%

Fundet:

C = 52,71%, H = 6,63%, N = 3,71%

NMR-analyse: (DMSO): δ 7,4 (4H, aromatisk) 3,55

(2H doublet $\underline{CH}$ -CH₂N(CH₃)₂), 3,05 (1H, triplet, $\underline{CH}$ -CH₂N-

(CH₃)₂), 2,63 (6H singlet, N-(CH₃)₂) 1,30 (10H multiplet,

35

alifatisk cyclohexyl) ppm.

0

Eksempel 151-[1-(3-bromphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molarækvivalent mængde af m-bromphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne metoder fås 1-[1-(3-bromphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]-cyclohexanol som sit hydrochlorid med smp. 198-201°C.

Analyse beregnet for: $C_{16}H_{24}NOBr \cdot HCl$:

C = 52,97%, H = 6,90%, N = 3,86%

10 Fundet: C = 52,84%, H = 6,92%, N = 3,99%

Eksempel 161-[1-(3-chlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molarækvivalent mængde af m-chlorphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[1-(3-chlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid med smp. 214-216°C.

20 Analyse beregnet for: $C_{16}H_{24}NOCl \cdot HCl$:

C = 60,38%, H = 7,86%, N = 4,4%

Fundet: C = 60,07%, H = 7,79%, N = 3,93%

Eksempel 1725 1-[1-(2-chlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molarækvivalent mængde af o-chlorphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[1-(2-chlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid med smp. 205-206°C.

30 Analyse beregnet for: $C_{16}H_{24}NOCl \cdot HCl$:

C = 60,38%, H = 7,86%, N = 4,4%

Fundet: C = 60,45%, H = 7,71%, N = 4,79%

35

0

Eksempel 181-[1-(3,4-dichlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molarækvivalent mængde af 3,4-dichlorphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid med smp. 241-244°C.

Analyse beregnet for: $C_{16}H_{23}NOCl_2 \cdot HCl$:

10 C = 54,47%, H = 6,81%, N = 3,97%

Fundet: C = 54,8%, H = 6,83%, N = 3,99%

Eksempel 191-[1-(3,4-dichlorphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

15 Produktet i det foregående eksempel fremstilles ligeledes ved at gå frem efter følgende metode:

Lithiumdiisopropylamid fremstilles ved at opløse 69 ml diisopropylamin i 500 ml tetrahydrofuran efterfulgt af tilsætning af 325 ml n-butyllithium. Efter 10 minutters omrøring afkøles den stråfarvede væske til -79°C, og en opløsning af 110,9 g af det rå 3,4-dichlor-N,N-dimethylbenzenacetamid opløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsættes langsomt. Der fås en mørkerød opslæmning. Blandingen omrøres i yderligere 20 minutter, og der tilsættes 55,7 ml cyclohexanon. Efter 60 minutter ved -78°C hældes reaktionsblandingen i en mættet opløsning af ammoniumchlorid. Det vandige lag ekstraheres med diethylether, og den kombinerede organiske opløsning vaskes med mættet saltvand, tørres over K_2CO_3 og inddampes. Produktet, 1-[(3,4-dichlorphenyl)(dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexanol krystalliseres og filtreres. Krystallerne vaskes med isopropanol og med petroleumsether og lufttørres. Udbytte: 73,6 g, smp. 118-120°C.

35 Til en iskold opløsning af 152 ml (152 mmol) boran-tetrahydrofurankompleks tilsættes en opløsning af 30 g (90 mmol) 1-[(3,4-dichlorphenyl)(dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexanol i tetrahydrofuran. Blandingen holdes

0

under tilbagesvaling i 2 timer og afkøles igen i isbad. Der
 tilsættes 23 ml 2N HCl, og blandingen holdes under tilbage-
 svaling i 1,5 timer. Den afkøles natten over. Reaktions-
 blandingen gøres basisk til pH 14 med fast natriumhydroxid,
 5 og lagene adskilles. Det organiske lag vaskes med mættet
 saltvand, tørres over magnesiumsulfat og indampes til et
 fast stof. Dette filtreres og vaskes med diethylether og
 lufttørres. Udbytte: 15,4 g, smp. 128-130°C.

10 Dette produkt omdannes til sit hydrochlorid, der
 er identisk med det i eksempel 18 opnåede produkt.

Eksempel 20

1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

15 Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en mo-
 larækvivalent mængde af m-methoxyphenyleddikesyre i eksem-
 pel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne
 fremgangsmåder fås 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)-
 ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid med smp. 166-168°C.
 Analyse beregnet for: $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$:

20 $C = 64,11\%, \quad H = 8,68\%, \quad N = 4,67\%$

Fundet: $C = 63,12\%, \quad H = 8,54\%, \quad N = 4,46\%$

Eksempel 21

25 1-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclo-
 hexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med et mo-
 larækvivalent mængde af 3,4-dimethoxyphenyleddikesyre i
 eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 be-
 skrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[1-(3,4-dimethoxy-
 30 phenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol som sit hydro-
 chlorid.

Analyse beregnet for: $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$:

$C = 62,88\%, \quad H = 8,74\%, \quad N = 4,08\%$

Fundet: $C = 62,42\%, \quad H = 8,56\%, \quad N = 3,98\%$

35

0

Eksempel 22

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-cyclohexanol

5

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molær-ækvivalent mængde af p-trifluormethylphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid med smp. 238-240°C.

10

Analyse beregnet for: $C_{17}H_{25}NOF_3 \cdot HCl$:

C = 58,03%, H = 7,16%, N = 3,98%

Fundet:

C = 58,47%, H = 7,16%, N = 4,07%

Eksempel 23

15

1-[2-(dimethylamino)-1-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-cyclohexanol

20

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molærækvivalent mængde af m-trifluormethylphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid, der viser sig at have smp. 194-196°C.

Analyse beregnet for: $C_{17}H_{25}NOF_3 \cdot HCl$:

C = 58,03%, H = 7,16%, N = 3,98%

25

Fundet:

C = 58,31%, H = 7,09%, N = 4,09%

Eksempel 24

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol

30

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molærækvivalent mængde af p-methylphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol som sit hydrochlorid.

Analyse beregnet for: $C_{17}H_{17}NO \cdot HCl$:

35

C = 68,54%, H = 9,17%, N = 4,70%

Fundet:

C = 68,37%, H = 9,31%, N = 4,83%

0

Eksempel 251-[2-(dimethylamino)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molærækvivalent mængde af p-benzyloxyphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[1-(4-benzyloxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol.

Hydrogenolyse af dette produkt til fjernelse af benzylbeskyttelsesgruppen fra 4-hydroxyphenyldelen gennemføres ved at opløse 1,0 g af produktet i 100 ml ethanol. Der indføres 1 g 10%'s Pd/C efterfulgt af 5 ml cyclohexa-1,4-dienon. Blandingen omrøres i 90 minutter ved omgivelsestemperatur. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og opløsningsmidlet fjernes ved inddampning, hvilket giver et udbytte på 800 mg fast stof. Dette faste 4-hydroxyphenylprodukt omdannes til sit fumaratsalt via en acetone/-ethanol opløsning og viser sig at have smp. 140-142°C.

Analyse beregnet for: $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$:

C = 63,30%, H = 7,70%, N = 3,69%

Fundet: C = 62,18%, H = 7,90%, N = 3,63%

Eksempel 261-[2-(dimethylamino)-1-(3-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molærækvivalent mængde af m-benzyloxyphenyleddikesyre i eksempel 12 og ved at følge de i eksemplerne 13 og 14 beskrevne fremgangsmåder fremstilles 1-[1-(3-benzyloxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol.

Hydrogenolyse af dette produkt (2,3 g) gennemføres i 200 ml ethanol under anvendelse af Parr-bombe, idet der anvendes 300 mg 10% Pd/C som katalysator, indtil hydrogenoptagelsen er ophørt. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og opløsningsmidlet afdampes, hvilket giver et fast produkt, der omdannes til sit hydrochloridsalt med 5N isopropanolisk saltsyre og viser sig at have smp. 162-164°C.

0

Analyse beregnet for: $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$:

C = 64,08%, H = 8,74%, N = 4,67%

Fundet:

C = 62,78%, H = 8,55%, N = 4,55%

5

Eksempel 27

1-[1-(4-bromphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclobutanol

Ved at erstatte cyclohexanon i eksempel 13 med en molærækvivalent mængde cyclobutanon ved at følge den i eksempel 14 beskrevne fremgangsmåde fremstilles 1-[1-(4-bromphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclobutanol. Den omdannes til sit hydrochloridsalt med smp. 220-222°C.

10

Analyse beregnet for: $C_{14}H_{20}NOBr \cdot HCl$:

C = 50,22%, H = 6,28%, N = 4,19%

Fundet:

C = 50,26%, H = 6,11%, N = 4,13%

15

Eksempel 28

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclopentanol

Ved at erstatte p-bromphenyleddikesyre med en molærækvivalent mængde af p-methoxyphenyleddikesyre i eksempel 12 fremstilles 4-methoxy-N,N-dimethylbenzenacetamid. Derefter følges fremgangsmåden som beskrevet i eksempel 13, idet cyclohexanon erstattes med en molærækvivalent mængde cyclopentanon, hvorved fås det tilsvarende cyclopentanolderivat. Dette mellemprodukt omdannes, idet den i eksempel 14 beskrevne fremgangsmåde følges, til den i overskriften anførte forbindelse i form af dennes hydrochlorid, som har smp. 194°C.

20

25

Analyse beregnet for $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$:

C = 64,07%, H = 8,76%, N = 4,67%

30

Fundet:

C = 64,19%, H = 8,72%, N = 4,33%

Eksempel 29

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cycloheptanol

Ved at erstatte cyclopentanon med en molærækvivalent mængde cycloheptanon i eksempel 26 fremstilles den i overskriften anførte forbindelse som sit hydrochlorid med smp. 175-177°C.

35

0

Analyse beregnet for: $C_{18}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$:

C = 65,03%, H = 9,26%, N = 4,21%

Fundet:

C = 65,25%, H = 9,16%, N = 4,29%

5

Eksempel 30

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclooctanol

Ved at erstatte cyclopentanon med en molærækvivalent mængde cyclooctanon i eksempel 28 fås den i overskriften anførte forbindelse som sit hydrochlorid med smp. 178-180°C.

10

Analyse beregnet for: $C_{19}H_{31}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$:

C = 65,87%, H = 9,48%, N = 4,04%

Fundet:

C = 65,79%, H = 9,08%, N = 3,95%

15

Eksempel 31

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohex-2-en-1-ol

Ved at erstatte 4-brom-N,N-dimethylbenzenacetamid med en molærækvivalent mængde 4-methoxy-N,N-dimethylbenzenacetamid i eksempel 13 og ved at erstatte cyclohexanon med 2-cyclohex-1-on fremstilles det tilsvarende cyclohexenonderivat. Dette mellemprodukt omdannes ved at følge den i eksempel 14 beskrevne fremgangsmåde til den i overskriften anførte forbindelse som dennes fumarat, der viser sig at have smp. 128-130°C.

25

Analyse beregnet for: $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$:

C = 64,4%, H = 7,31%, N = 3,58%

Fundet:

C = 63,8%, H = 7,46%, N = 3,88%

30

Eksempel 32

Opspaltning af racemisk 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol i de optisk aktive bestanddele

48,0 g (0,173 mol) 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol opløst i 350 ml ethylacetat behandles med 33,5 g (0,082 mol) di-p-toluoyl-D-vinsyre opløst i 250 ml ethylacetat. Efter henstand nat-

35

0

ten over filtreres det faste stof fra. Det faste stof omkrystalliseres 3 gange ved opløsning i 300 ml kogende ethylacetat og 50 ml methanol, idet der koncentrerer ved kogning til indtrædende krystallisation og afkøling. Udbytte 31,7 g, smp. 126-128°C, optisk drejning $[\alpha]_D^{25} = -50,51^\circ$ (c = 1,03 i ethanol).

Saltet omdannes til sin frie base ved rystning i 2N natriumhydroxid og diethylether. Etherlaget vaskes med mættet saltvand, tørres over vandfrit natriumcarbonat, indampes og tørres i vakuum. Udbytte: 16,4 g svarende til 68,5% af det teoretiske. Smp. 104-105°C. Optisk drejning $[\alpha]_D^{25} = +27,95^\circ$ (c = 1,15 i 95% ethanol).

Base opløses i 500 ml ether og behandles med 20 ml 4,5N saltsyre i isopropanol. Det herved fremkomne hydrochloridsalt omkrystalliseres fra 75 ml varm methanol ved fortynding med 400 ml ether og afkøling. Udbytte: 16,6 g, smp. 239-241°C, optisk drejning $[\alpha]_D^{25} = -4,38^\circ$ (c = 1,01 i 95% ethanol).

Filtratet og vaskninger fra det oprindelige di-p-toluoyl-d-tartratsalt indampes til tørhed. Den frie base fås ved rystning af det faste stof med 400 ml 2N natriumhydroxid, ekstraktion med 3 gange 250 ml diethylether, vaskning af ekstrakterne med mættet saltvand og tørring. Udbytte 24,2 g. Basen opløses i 150 ml ethylacetat og behandles med 16,75 g (0,0435 mol) di-p-toluoyl-l-vinsyre opløst i 150 ml ethylacetat. Efter henstand natten over filtreres saltet fra og omkrystalliseres 2 gange fra 300 ml ethylacetat og 50 ml methanol således som ovenfor beskrevet. Udbytte 29,4 g, smp. 124-127°C, optisk drejning $[\alpha]_D^{25} = +50,77^\circ$ (c = 0,845 i ethanol).

Basen fås på den beskrevne måde. Udbytte 14,7 g, smp. 104-105°C, optisk drejning $[\alpha]_D^{25} = -26,56^\circ$ (c = 1,22% i 95% ethanol).

Den fri base omdannes til hydrochloridsaltet. Udbytte 14,5 g smp. 239-241°C, optisk drejning $[\alpha]_D^{25} = +4,98^\circ$ (c = 1,01 i 95% ethanol).

0

Eksempel 331-[1-(4-aminophenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol

17,0 g (0,095 mol) p-aminophenyleddikesyre-dime-
 5 thylamid opløses i 500 ml tetrahydrofuran, anbringes under
 nitrogenatmosfære og afkøles til -20°C . 23,6 g (1,15 ækvi-
 valenter) 1,1,4,4-tetramethyl-1,4-dichlorsilylethylen til-
 sættes efterfulgt af dråbevis tilsætning af en opløsning af
 42 g (2,4 ækvivalenter) natrium-bis(trimethylsilyl)amid i
 10 250 ml tetrahydrofuran. Blandingen tillades at opvarmes til
 stuetemperatur og omrøres i 18 timer.

Blandingen afkøles dernæst til -78°C , og der til-
 sættes 71,6 ml (1,2 ækvivalenter) 1,6 N n-butyllithium i
 hexan. Reaktionsblandingen omrøres i 45 minutter, og derpå
 15 tilsættes 20 ml (2,0 ækvivalenter) cyclohexanon. Blandingen
 omrøres i yderligere 1 time ved -78°C og hældes så i en mæt-
 tet vandig opløsning af ammoniumchlorid. Den organiske fase
 fjernes, og den vandige fase ekstraheres med diethylether.
 De kombinerede organiske faser tørres over natriumsulfat,
 20 filtreres og koncentrerer i vakuum, hvilket giver 20 g rå
 1-[(4-aminophenyl)(dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexa-
 nol. Søjlechromatografi på silicagel med 1% methanol i
 methylenchlorid giver 16 g i det væsentlige rent hvidt fast
 stof. En prøve, som er omkrystalliseret fra ethanol to gange,
 25 har smeltepunkt $169-170^{\circ}\text{C}$ og udviser følgende elementæranalyse:

Analyse for: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$

Beregnet: C, 69,51; H, 8,77; N, 10,14

Fundet: C, 69,69; H, 8,96; N, 10,26.

30

5,0 g (0,018 mol) af ovenstående amid opløses i
 300 ml tør tetrahydrofuran og sættes dråbevis til en blan-
 ding af 1,1 g lithiumaluminiumhydrid og 8,0 ml koncentreret
 svovlsyre i 200 ml tetrahydrofuran ved 0°C . Blandingen omrøres

35

0

ved 0°C i 5 timer, hvorpå overskud af reagens tilintetgøres ved dråbevis tilsætning af 4 ml tetrahydrofuran/vand (50:50), efterfulgt af 4 ml 15% 's vand i natriumhydroxid og til slut 4 ml vand. Blandingen filtreres, og bundfaldet vaskes flere

5 gange med tetrahydrofuran. De kombinerede filtrater inddampes, og remanensen omkrystalliseres fra isopropanol, hvilket giver 3,8 g af den i overskriften anførte forbindelse som den frie base. Behandling med overskud af oxalsyre i ethylacetat giver dioxalatet med smp. 105°C (under sønderdeling).

10

Analyse for: $C_{20}H_{30}N_2O_9$

Beregnet: C, 54,28; H, 6,84; N, 6,33

Fundet: C, 53,96; H, 6,83; N, 6,24.

Eksempel 34

15

1-[1-(4-nitrophenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol

20

2,0 g (7,6 mmol) 1-[1-(4-aminophenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol opløses i 50 ml methylenchlorid og sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 2,2 g (2,5 ækvi-

20 valenter) nitrosoniumtetrafluorborat. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Methylenchloridet fjernes derpå i vakuum og erstattes med 100 ml vand. Denne opløsning sættes langsomt til en blanding af 2,0 g kobber i 200 ml 1 N natriumnitrit, og kombinationen omrøres i 2 timer

25 ved stuetemperatur. Ekstraktion med methylenchlorid, tørring og inddampning i vakuum giver 2,0 g af den i overskriften anførte forbindelse som den frie base. Omkrystallisation fra isopropanolisk saltsyre giver hydrochloridet med et smp. 211-212°C.

30

Analyse for : $C_{16}H_{24}O_3N_2$

Beregnet: C, 58,42; H, 7,37; N, 8,52

Fundet: C, 58,03; H, 7,53; N, 8,69.

35

0

Eksempel 35

1-[2-(dimethylamino)-1-(3-brom-4-methoxyphenyl)ethyl]-
cyclohexanol

5

Ved at udskifte 1-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)-ethyl]cyclohexanol i eksempel 3 med en molær ækvivalent mængde af 1-[2-amino-1-(3-brom-4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol og opvarmes under tilbagesvaling natten over fremstilles den i overskriften anførte forbindelse, der viser

10 sig at have smeltepunkt $218-220^{\circ}\text{C}$.

Analyse for: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Br}\cdot\text{HCl}$

Beregnet: C, 57,98; H, 6,92; N, 3,56

Fundet: C, 51,57; H, 6,79; N, 3,46.

15

Eksempel 36

2-[1-(dimethylamino)-2-(4-methoxyphenyl)propyl]cyclohexanol

14,7 g (0,10 mol) p-methoxyphenylacetonitril opløses i 250 ml tør tetrahydrofuran og anbringes i et tør-
is/isopropanolbad under N_2 . 69,0 ml 1,6 M n-butyllithium
(0,11 mol) tilsættes dråbevis i løbet af 30 minutter, og
blandingen omrøres ved -78°C i 1 time. Nitrilets lithium-
salt fældes som et gult fast stof i løbet af dette tids-
rum. Derpå tilsættes 71,0 g (0,50 mol) methyliodid, og om-
røringen ved -78°C fortsættes i yderligere 1 time. Blan-
dingen hældes derpå i mættet ammoniumchlorid, og produktet
ekstraheres over i diethylether, vaskes med mættet natrium-
chlorid og tørres over natriumsulfid. Der filtreres og ind-
dampes, genopløses i methylenchlorid og sendes gennem
"Florisel"[®] (filterhjælpemiddel). Inddampning giver 15,0 g
 α -(p-methoxyphenyl)propionitril som en orangeolie.

30

Det således som ovenfor fremstillede α -(p-methoxyphenyl)propionitril genopløses i 250 ml tetrahydrofuran og afkøles til -78°C i tør is/isopropanol. 69,0 ml 1,6 M

35

0

n-butyllithium tilsættes i løbet af 30 minutter, og blandingen omrøres i 1 time under nitrogen. 20 ml cyclohexanon tilsættes dernæst, og omrøringen ved -78°C fortsættes i yderligere 1 time. Blandingen hældes i mættet ammoniumchlorid-

5 opløsning, og produktet ekstraheres med diethylether. Det vaskes med vand, mættet natriumchlorid og tørres over natriumsulfat. Filtrering og inddampning giver 21,5 g hvidt fast stof. En prøve omkrystalliseret to gange fra benzen har smeltepunkt 129°C og følgende analyse:

10

Analyse for: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

Beregnet: C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40

Fundet: C, 73,95; H, 8,04; N, 5,29.

15

4,0 g (15 mmol) af et således som ovenfor beskrevet fremstillet β -hydroxynitril opløses i 200 ml tetrahydrofuran, og der tilsættes 50 ml 1 M boran-tetrahydrofurankompleks.

Blandingen holdes under tilbagesvaling i 2 timer og tillades at afkøle. Der tilsættes 200 ml 2 N HCl, og tetrahydrofuranet fjernes i vakuum. Den vandige opløsning gøres basisk ved til-

20 sætning af fast kaliumcarbonat, og produktet ekstraheres med 500 ml ethylacetat, vaskes med mættet natriumchlorid og tørres over natriumsulfat. Det herved opnåede produkt filtreres og inddampes og behandles med isopropanolisk HCl og diethylether, hvorved fås et udbytte på 3,3 g af den primære amin

25

med et smeltepunkt på 209°C .

Analyse for: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Cl}$

Beregnet: C, 64,09; H, 8,74; N, 4,67

Fundet: C, 63,70; H, 8,60; N, 4,59.

30

3,0 g (10 mmol) af hydrochloridet af den primære amin opløses i 200 ml absolut ethanol. 5,0 ml 37%'s formaldehyd og 1,0 g 10%'s palladium på carbon tilsættes, og blandingen behandles ved et tryk på 3,5 atmosfærer med hydrogen i et Parr-rysteapparat i 3 dage. Blandingen filtreres

35 derefter og inddampes, og opløsningsmidlet udskiftes med

0

300 ml vand og vaskes med 300 ml ethylacetat. Den vandige opløsning gøres derpå basisk med fast natriumcarbonat og ekstraheres igen med ethylacetat. Den organiske ekstrakt vaskes med mættet saltvand og tørres over natriumsulfat. Der filtreres og inddampes, og den i overskriften anførte forbindelse fældes som sit hydrochlorid fra isopropanol/ether ved tilsætning af isopropanolisk HCl. Endnu en omkrystallisation fra isopropanol giver 2,0 g hvidt fast stof med smp. 271°C .

Analyse for: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Cl}$

10 Beregnet: C, 65,93; H, 9,22; N, 4,27

Fundet: C, 65,73; H, 8,93; N, 4,20.

15

20

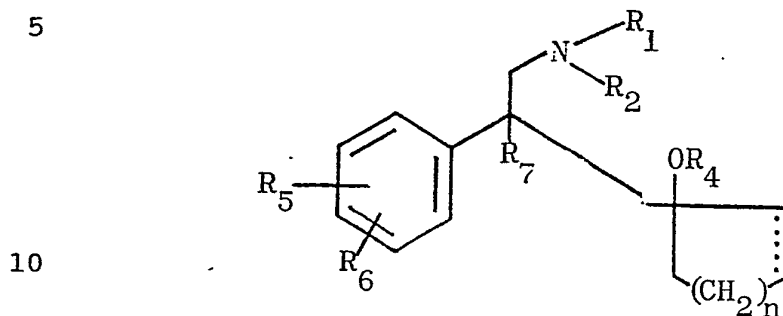
25

30

35

P A T E N T K R A V.

1. Phenethylaminderivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



hvor den prikkede linie betegner en eventuelt tilstedeværende umættethed,

- 15 R_1 er hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer,
 R_2 er alkyl med 1-6 carbonatomer,
 R_4 er hydrogen eller alkanoyl med 2-7 carbonatomer,
 R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt er hydrogen, hydroxy, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, nitro,
 20 amino, halogen eller trifluormethyl,
 R_7 er hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer,
 n er et af de hele tal 0, 1, 2, 3 eller 4,

eller er pharmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-
 25 -ethyl]-cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-dimethylaminoethyl]-
 30 -cyclohexen eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[1-(4-chlorphenyl)-2-(dimethylamino)-ethyl]-
 -cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[1-(4-bromphenyl)-2-(dimethylamino)-ethyl]-
 35 -cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[1-(3-bromphenyl)-2-(dimethylamino)-ethyl]-cyclohexanol eller pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[1-(3-chlorphenyl)-2-(dimethylamino)-ethyl]-cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

8. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-2-(dimethylamino)-ethyl]-cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

9. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohex-2-en-1-ol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

10. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-brom-4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.

11. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf.