



C (11) Patenti- och registerstyrelsen
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 217/48, 317/22, 321/28,
C 07D 295/092, 317/64

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	833150
(22) Hakempäivä - Ansökningsdag	05.09.83
(24) Alkuperä - Löpnummer	05.09.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.03.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
07.09.82 US 415000 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Watthey, Jeffrey W. H., 61 Deepwood Drive, Chappaqua, N.Y., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

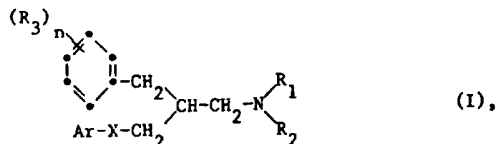
Menetelmä uusien terapeuttisesti vaikuttavien propyylamiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande propylaminderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FR A 2034453 (A 61K 27/00), FR C 2455571 (C 07C 93/14), US A 4018895 (A 61K 31/135),
US A 4194009 (A 61K 31/135), US A 4207343 (A 01N 9/20), US A 4296126 (A 01N 37/30)

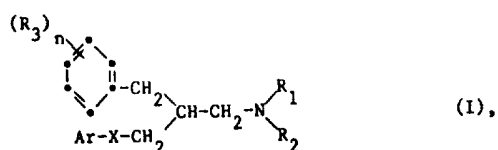
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena ovat kaavan I



mukaiset antidepressiiviset yhdisteet, jossa kaavassa kumpi-kin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä typpiä atomin kanssa piperidi-
noa tai pyrrolidinoa, tai viisi- tai kuusijäsenistä tyydytet-
tyä heterosyklistä rengasta, jossa on NH, N-alempialkyyli, O
tai S; R_3 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia,
halogeenia tai trifluorimetyyliä; Ar merkitsee mahdollisesti
yhdellä...kolmella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä
alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, alempial-
kinyylioksi, alempialkyylimerkaptto, alempialkyylisulfinyyli,
alempialkyylisulfonyyli, halogeeni ja trifluorimetyyli, tai
alempialkyleenidioksilla substituotua fenyyliä; X merkitsee
happiatomia, rikkiatomia tai N-alempialkyyliä, ja n merkitsee
kokonaislukua 1, 2 tai 3. Edelleen keksinnön kohteena ovat
näiden yhdisteiden N-oksidit, happoadditiosuolat ja N-alempi-
alkyyli- tai N-bentsyyli-kvaternääriset suolat lukuunottamat-
ta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa kumpikin symboleista
 R_1 ja R_2 merkitsee etyyliä, R_3 merkitsee vetyä, Ar merkitsee
fenyyliä, X merkitsee happiatomia ja n merkitsee lukua 3 ja
sen suoloja. Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim.
sitien, että pelkistetään kaavan I mukaista yhdistettä vastaava
yhdiste, joka sisältää vähintään yhdessä amino-typpiä atomin vie-
ressä olevassa hiiliatomissa oksoryhmän.

Uppfinningen avser antidepressiva föreningar med formeln I, där var och en av symbolerna R_1 och R_2 betyder väte eller lägrealkyl, eller R_1 och R_2 står tillsammans med kväveatomen för piperidino eller pyrrolidino eller för en mättad heterocyklisk ring med fem eller sex medlemmar, som innehåller NH, N-lägrealkyl, O eller S; R_3 betyder väte, lägrealkyl, lägrealkoxi, halogen eller trifluorimetyl; Ar står för eventuellt genom 1-3 substituenten av gruppen lägrealkyl, lägrealkoxi, lägrealkenyloxi, lägrealkinyloxi, lägrealkylmerkapt, lägrealkylsulfonfyl, lägrealkylsulfonfyl, halogen och trifluorimetyl, eller genom lägrealkylendioxi substituerad fenyl; X betyder en syreatom, svavelatom eller N-lägrealkyl och n står för 1, 2 eller 3; deras N-oxider, deras syraadditionssalter, och deras N-lägrealkyl eller N-benzyl kvaternära salter, med undantag av föreningen med formeln I, där var och en av symbolerna R_1 och R_2 betyder etyl, R_3 står för väte, Ar betyder fenyl, X står för syreatom och n betyder 3, och dess salter. Föreningarna med formeln I kan t.ex. framställas genom att man reducerar en föreningen med formeln I motsvarande förening, som har åtminstone en oxogrupp vid en med amino-kväveatomen bredvidliggande kolatom.

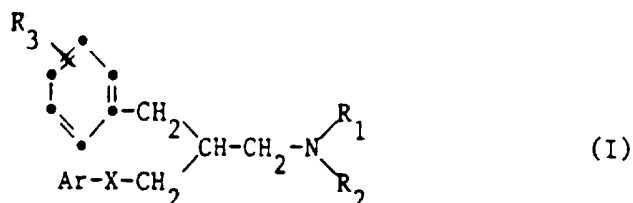


Menetelmä uusien terapeuttisesti vaikuttavien propyyliamiini johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande propylaminderivat

US-patenteista 4,018,895, 4,194,009, 4,296,126 ja 4,207,343 sekä FR-patentista 2,455,571 tai FR-hakemusjulkaisusta 2,034,453 tunnetaan erilaisia 3-aryylioksi-propyyliamiineita, jotka ovat 1-, 2- tai 3-asemassaan substituoituja fenyyllillä tai substituoidulla fenyyllillä.

Ranskalainen patenttihakemus 2,148,001 (ja myös olennaisesti ekvivalentti kanadalainen, belgialainen ja brittiläinen (975 375; 786 450 tai vast. 1 343 527) teksti) koskee sellaisia yhdisteitä, joita on nimitetty määrättyiksi 2-(aryyli, aralkynyli tai aralkyyli)-3-(aryyli tai alk)-oksi-propyyliamiineiksi. Nämä yhdisteet vaikuttavat kardiovaskulaariin järjestelmään. Esimerkissä 60 on esitetty yhdiste, jonka rakenne vastaa 2-bentsyyli-3-fenoksi-N,N-dietyyli-propyyliamiinia. Toistettaessa ranskalaisen patenttihakemuksen 2,148,001 esimerkin 60 mukaista menetelmää on nyt todettu, että esimerkin 60 mukainen tuote koostuu oikeastaan olennaisesti yhdisteestä, jolla ei ole esitettyä rakennetta. Oletetun sijasta tällä yhdisteellä on 3-fenoksimetyyli-3-fenyyli-N,N-dietyyli-propyyliamiinin rakenne (2-fenoksietyyliamiini johdannainen).

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien yleisen kaavan I



mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä typpiä atomin kanssa piperidinoa; R_3 merkitsee vetyä tai halogeenia; Ar merkitsee mahdollisesti yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on

valittu ryhmästä alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, alempialkyylimerkaptto, alempialkyylisulfinyyli, halogeeni ja trifluorimetyyli, tai alempialkyleenidioksilla substituotua fenyyliä ja X merkitsee happiatomia, rikkiatomia tai alempialkyyli-iminoä, ja niiden happoadditiosuolosten, etenkin niiden terapeuttisesti sopivien happoadditiosuolosten valmistamiseksi.

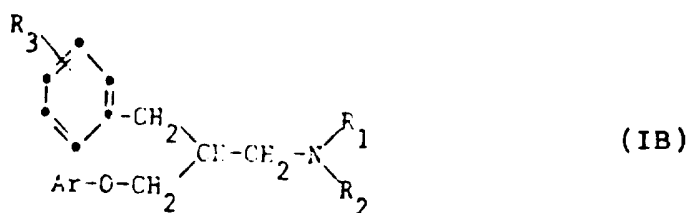
Etenkin keksinnön kohteena on menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden happoadditiosuolosten, etenkin niiden terapeuttisesti käyttökelpoisten happoadditiosuolosten valmistamiseksi, joissa yhdisteissä kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa piperidinoä; R_3 merkitsee vetyä tai halogeeniä; Ar merkitsee mahdollisesti yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, alempialkyylimerkaptto, alempialkyylisulfinyyli, halogeeni ja trifluorimetyyli, tai alempialkyleenidioksilla substituotua fenyyliä; ja X merkitsee rikkiatomia tai alempialkyyli-iminoä.

Parhaimpina pidetään yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa piperidinoä; symboleilla R_3 , Ar ja X on yllä esitetyt merkitykset, ja niiden happoadditiosuoloja, etenkin terapeuttisesti sopivia suoloja, lukuunottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee etyyliä, R_3 merkitsee vetyä, Ar merkitsee fenyyliä ja X merkitsee happiatomia, ja sen suoloja.

Yllä mainittujen parhaimpina pidettyjen yhdisteiden havainnollistamiseksi mainittakoon sellaiset yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, metyyliä tai etyyliä; R_3 merkitsee vetyä, klooria tai trifluorimetyyliä, Ar merkitsee mahdollisesti yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä metyyli, metoksi, allyylioksi, metyyli-tio, metyyli-sulfinyyli, kloori, bromi tai trifluorimetyyli tai metyleenidioksilla substituotua fenyyliä, X on O tai S, ja näiden yhdisteiden happoadditiosuolat, etenkin terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat, lukuunottamatta kaavan I mukaista

yhdistettä, jossa kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee etyyliä, R_3 merkitsee vetyä, Ar merkitsee fenyyliä ja X merkitsee happiatomia sekä sen suoloja.

Erittäin tärkeitä ovat kaavan IB



mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat, etenkin niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä; R_2 merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä; R_3 merkitsee vetyä tai klooria; Ar merkitsee fenyyliä, joka on monosubstituoitu kulloinkin 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyllillä, alkoksilla tai alkyylimerkaptolla, kloorilla tai trifluorimetyyllillä.

Muita sopivia yhdisteitä ovat ne kaavan IB mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat, etenkin niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa R_1 on vety, R_2 merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai klooria; Ar merkitsee fenyyliä, joka on monosubstituoitu kulloinkin 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyllillä, alkoksilla tai alkyylimerkaptolla, kloorilla tai trifluorimetyyllillä.

Kaikissa mainituissa kaavan IB mukaisissa yhdisteissä Ar merkitsee mieluummin fenyyliä, joka on di- tai monosubstituoitu fenyyliarenkaan 3- ja/tai 4-asemassa yllä mainitulla substituentilla.

Esimerkkeinä yllä mainituista parhaimpina pidetyistä yhdisteistä mainittakoon ne kaavan IB mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat, etenkin niiden terapeuttisesti

käyttökelpoiset suolat, joissa R_1 merkitsee vetyä tai metyyliä; R_2 merkitsee metyyliä; R_3 merkitsee vetyä tai klooria 3- tai 4-asemassa; Ar merkitsee fenyyliä, joka on monosubstituoitu metoksilla, metyyllillä, metyyliitiolla, kloorilla tai trifluorimetyyllillä. Sopivia ovat edelleen näistä yhdisteistä ne, joissa Ar merkitsee fenyyliä, joka on substituoitu 3- tai 4-asemassa, mieluummin 4-asemassa metoksilla, metyyliitiolla tai trifluorimetyyllillä, ja niiden happoadditiosuolat, etenkin niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Erittäin arvokas yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee metyyliä; R_3 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, halogeenia tai trifluorimetyyliä; X merkitsee happea ja Ar merkitsee substituoimatonta fenyyliä, ja näiden happoadditiosuolat, etenkin niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Tässä käytetyt yleiset määritelmät merkitsevät esillä olevan keksinnön puitteissa seuraavaa.

Käsite "alempi" määrittelee yllä ja seuraavassa mainituissa orgaanisissa tähteissä ja yhdisteissä sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, mieluummin 4, etenkin 1 tai 2 hiiliatomia.

Alempialkyyli-ryhmä sisältää mieluummin 1-4 hiiliatomia ja merkitsee esimerkiksi etyyliä, propyyliä, butyyliä tai mieluummin metyyliä.

Alempialkoksi on mieluummin etoksi, propoksi, isopropoksi tai etenkin metoksi.

Alempialkyyliiti on mieluummin etyyliiti, propyyliiti tai mieluummin metyyliiti.

Alempialkyylisulfinyyli on etenkin etyylisulfinyyli, propyylisulfinyyli tai mieluummin metyylisulfinyyli.

Alkenyyli-ryhmä, sellaisenaan tai kuten esimerkiksi alkenyylioksissa esiintyvänä, merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkenyyliä, mieluummin sellaista, joka sisältää

korkeintaan 7 hiiliatomia, etenkin korkeintaan 4 hiiliatomia, esim. 2-propenyylimä (allyyli), 2-butenyylimä, 2-metyylimä-2-propenyylimä tai 2-metyyli-2-butenyylimä.

Alkynyylitähde, sellaisenaan tai kuten esimerkiksi alkynyylimäksissä esiintyvänä, merkitsee suoraketjuista tai haurautunutta, mieluummin 7 hiiliatomia, etenkin korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alkynyylimä, esim. 2-propynyylimä (propargyylimä), 2-butynyylimä tai 2-pentynyylimä.

Halogeeni on mieluummin kloori, mutta se voi olla myös bromi, jodi tai fluori.

Mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja, jotka ovat mieluummin sellaisia, jotka on valmistettu terapeuttisesti käyttökelpoisten epäorgaanisten tai orgaanisten happojen, kuten esimerkiksi vahvojen mineraalihappojen, esimerkiksi halogeenivetyhappojen, esim. suolahapon tai bromivetyhapon; rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihapon, alifaattisten tai aromaattisten karboksyylihappojen tai sulfonihappojen, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyylimä, 4-aminosalisyylimä, pamoe-, nikotiini-, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, p-tolueenisulfoni-, naftaliinisulfoni-, sulfaniili-, sykloheksyyliisulfamiinihapon; tai askorbiinihapon kanssa.

Happoadditiosuoloja, esim. sellaisia, jotka on muodostettu muiden vahvojen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen, esim. perkloorihapon tai pikriinihapon kanssa, voidaan käyttää myös kaavan I mukaisten yhdisteiden eristyksessä, puhdistuksessa ja niiden karakterisoinnissa.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, esim. etenkin keskushermostoa säätelevä vaikutus, etenkin sellaisia vaikutuksia, jotka viittaavat antidepressiivisiin vaikutuksiin. Nämä saa-

daan aikaan esimerkiksi aivojen hermosolujen serotoniinin imeytymisen selektiivisellä estolla. Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät myös norepinefriinin (NE) neuronaalista imeytymistä.

Yllä mainitut ominaisuudet voidaan osoittaa in vitro tai in vivo eläinkokeilla, etenkin nisäkkäillä, kuten hiirillä, rotilla, marsuilla, kaniineilla tai apinoilla. Mainitut yhdisteet voidaan antaa niille enteraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti, tai subkutaanisesti, intravenöösisti tai intraperitoneaalisesti, esim. gelatiinikapseleilla tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden tai vesipitoisten liuosten tai vast. suspensioiden muodossa. Käytetty annos voi olla n. 0,1-100 mg/kg/päivä, mieluummin n. 1-50 mg/kg/päivä, etenkin noin 5-30 mg/kg/päivä.

Serotoniinin (5-HT)-imeytyminen, joka osoittaa potentiaalista antidepressiivistä vaikutusta, määritetään in vitro rotan keskiaivojen synaptosomeilla seuraavasti:

Preparoidaan rotan keskiaivojen alueelta synaptosomeja ja määritetään ^3H -5-HT-imeytyminen julkaisun Baumann and Maitre, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 31 (1977) mukaisesti. 5-HT:n konsentraatio inkubointiväliaineessa on $2,5 \times 10^{-9}\text{M}$ ja inkubointi kestää 10 minuuttia. Määritetään keksinnön mukaisen yhdisteen se konsentraatio, joka estää serotoniinin imeytymisen 50 %:lla, so. IC_{50} -arvo.

Esimerkkeinä keksinnön mukaisista yhdisteistä mainittakoon N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyylitiofenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti ja N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, jotka estävät ^3H -5-HT:n imeytymisen rotan keskiaivojen synaptosomeihin IC_{50} -arvoilla n. $3 \times 10^{-8}\text{M}$, $1,5 \times 10^{-8}\text{M}$ tai vast. $1 \times 10^{-8}\text{M}$.

Norepinefriinin (NE)-imeytymisen esto määritetään in vitro rotan keskiaivojen synaptosomeilla seuraavasti:

Preparoidaan rotan keskiaivojen synaptosomeja ja mitataan ^3H -NE-imeytyminen julkaisun Baumann and Maitre, Naynyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 31 (1977) mukaisesti. NE:n konsentraatio inkubointiväliaineessa on $1 \times 10^{-8}\text{M}$ ja inkubointi kestää 20 minuuttia. Määritetään uuden yhdisteen se konsentraatio, joka estää norepinefriinin imeytymisen 50 %:lla, so. IC_{50} -arvo.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden esimerkkeinä mainittakoon N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyylitio-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti ja N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, jotka estävät ^3H -NE:n imeytymisen rotan keskiaivojen synaptosomeihin IC_{50} -arvoilla n. $5 \times 10^{-7}\text{M}$, $3 \times 10^{-6}\text{M}$ tai vast. $2 \times 10^{-6}\text{M}$.

Serotoniinin (5 HT)-imeytymisen esto määritetään myös rotissa, jotka on esikäsitelty esillä olevan hakemuksen mukaisilla yhdisteillä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden esimerkkeinä mainittakoon N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyylitio-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti ja N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, jotka estävät annettaessa oraalisesti 30 mg/kg 80 % tai vast. 60 % ^3H -5HT-imeytymistä. N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti tuottaa n. 50 %:sen ^3H -5HT-imeytymisen eston annettaessa sitä oraalisesti 10 mg/kg.

Serotoniinin imeytymisen esto tai serotoniinin aktivointi-ominaisuus keksinnön mukaisilla yhdisteillä viittaa anti-depressiiviseen vaikutukseen. Tämä määritetään reserpiinillä aiheutetun ptoosin (so. silmäluomen supistuksen) palautumisella kaniinissa.

Kaniinille annetaan intravenöösillä injeksiolla 2 mg/kg 2 mg/kg reserpiiniä 90 minuuttia ennen intravenöösiä 0,2 %:sen vaikuttavan aineen infuusiota korvalaskimosuoneen J.

Mizoule et al.'in menetelmän mukaisesti (J. Pharmacol. 8, 3, 269-285 (1977)). Silmäluomen täydellistä avautumista pidetään kriteerinä reserpiinillä aiheutetun ptoosin palautumiselle. Tulokset ilmaistaan esittämällä testiyhdisteen keskiarvoannos, joka saa aikaan reserpiinillä käsitellyn kaniinin silmäluomen täydellisen avautumisen. Keksinnön mukaisten yhdisteiden esimerkkeinä mainittakoon N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyyllitio-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti ja N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, jotka vaikuttavat esitetyllä tavalla annettaessa niitä i.v. n. 7,7, 12,6 tai vast. 12,9 mg/kg.

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät myös 3-hydroksi-4-metyyli- α -etyylifenetyyliamiinin (H 75/12) serotoniinin erityksen aikaansaavan vaikutuksen rotan aivoissa. Testi suoritetaan olennaisesti julkaisun Carlsson, Corrodi, Fuxe ja Hökfelt, Europ. J. Pharmacol. 5, 357 (1969) mukaisesti.

Testiin valittua yhdistettä annetaan oraalisesti 30 minuuttia ennen H 75/12:n (25 mg/kg s.c.) antamista ja eläimiltä poistetaan pää 4 tunnin kuluttua. Aivot poistetaan heti, serotoniinipitoisuus määritetään yllä esitetyllä tavalla ja lasketaan ED₅₀-arvot. Keksinnön mukaisen yhdisteen vaikuttavuus H 75/12:n vaikutuksen estossa, joka edistää serotoniinin eritystä, on epäsuora mitta kyvystä estää serotoniinin imeytymistä.

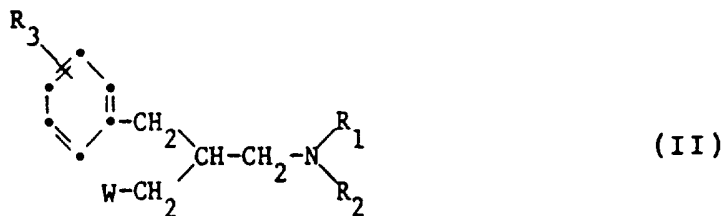
Esimerkkeinä keksinnön mukaisten yhdisteiden serotoniinin imeytymistä estävän vaikutuksen kuvaamiseksi mainittakoon yllä esitetyssä H 75/12-testissä saadut ED₅₀-arvo N,N-dimetyyli-2-(3-klooribentsyyli)-3-(4-metyyllitio-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatille ja N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatille, jotka ovat n. 1,4 tai vast. 1,8 mg/kg p.o. ED₅₀-arvot N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyyllitio-fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatille ja N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-

fenoksi)-propyyliamiini-oksalaatile ovat n. 2,3 vast. 4,5 mg/kg p.o.

Tämän mukaisesti voidaan esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää yksinään tia yhdistelmänä nisäkkäille psykotrooppisten sairauksien, etenkin depressioiden hoitamiseksi. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös keskushermoston muiden aivojen serotoniinin säätelyyn reagoivien häiriöiden, esim. aivojen minimaalisten toimintahäiriöiden, liiallisen ruokahalun, pelkojen, skitsofrenian ja dementian hoitamiseksi. Uusia yhdisteitä voidaan käyttää myös analgeettisina aineina ja muiden arvokkaiden tuotteiden, etenkin farmakologisesti vaikuttavien valmisteiden valmistukseen.

Esillä olevan keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti siten, että

a) kaavan II



mukainen yhdiste tai sen happoadditiosuola kondensoidaan kaavan III



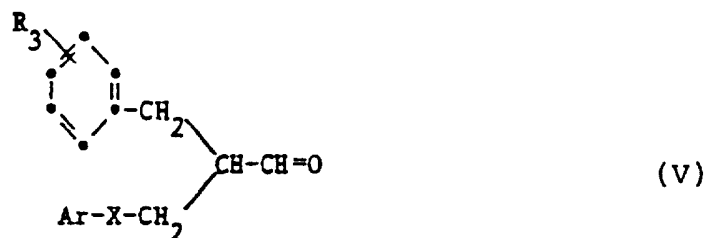
mukaisen yhdisteen kanssa, joissa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 ja Ar on yllä esitetyt merkitykset, toinen symboleista W ja Y merkitsee ryhmää -XH tai XH:ta metallisuolan muodossa, jollain symbolilla X on yllä esitetty merkitys, ja toinen merkitsee reaktiokykyistä esteriryhmää, kuten fluoria tai ryh-

mää XH N,N' -disubstituoituna iso-virtsaa-aine- tai isotio-virtsaa-ainejohdannaisena, tai

b) kaavan IV

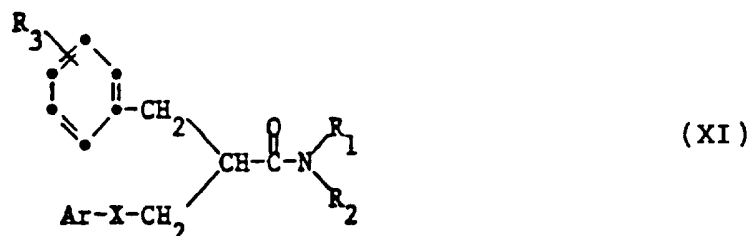


mukainen amiini tai sen happoadditiosuola kondensoidaan pelkistävissä olosuhteissa kaavan V



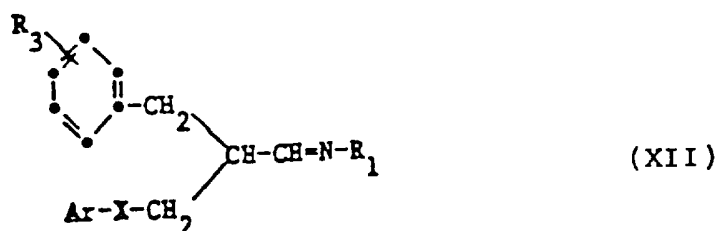
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa symboleilla Ar , X ja R_3 on edellä esitetyt merkitykset, tai

c) pelkistetään kaavan XI mukainen yhdiste,

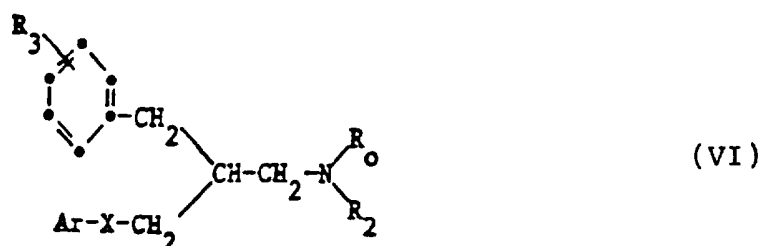


jossa R_1 , R_2 , R_3 , X ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) hydrataan kaavan XII mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_3 , Ar ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
e) kaavan VI



mukaisesta yhdisteestä, jossa symboleilla R_2 , R_3 , X ja Ar on yllä esitetyt merkitykset, ja R_0 merkitsee aminosuojaryhmää, lohkaistaan ryhmä R_0 ja saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety, ja eristetään saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, tai

f) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 tai R_2 tarkoittaa asyyliiryhmää, muutetaan pelkistämällä kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 ja/tai R_2 tarkoittaa alempialkyyliä, jonka jälkeen haluttaessa

saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat alempialkyyliä, muutetaan esim. katalyyttisellä, ilman avulla tapahtuvalla hapetuksella kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyä, tai

saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar tarkoittaa 4-metyylimerkaptofenyylä, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Ar tarkoittaa metyyliisulfinyyliä, ja/tai haluttaessa

saatu vapaa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suo-

Menetelmän a) mukainen kondensaatio suoritetaan alla esitetyllä tavalla. Ryhmä X on hydroksi- tai merkpto-(tio-
li)-ryhmä. Tällaisen ryhmän metallisuolamuoto on johdettu
mieluummin alkalimetallista (esim. kaliumista, litiumista
tai etenkin natriumista), tai merkptoryhmän ollessa
kyseessä myös yksi- tai kaksiarvoisesta kuparista.

$$\begin{array}{c} \text{a} - \text{N} \\ \quad \parallel \\ \text{b} - \text{NH} - \text{C} - \text{X} - \end{array}$$

Menetelmän a) mukainen kondensaatio voidaan suorittaa

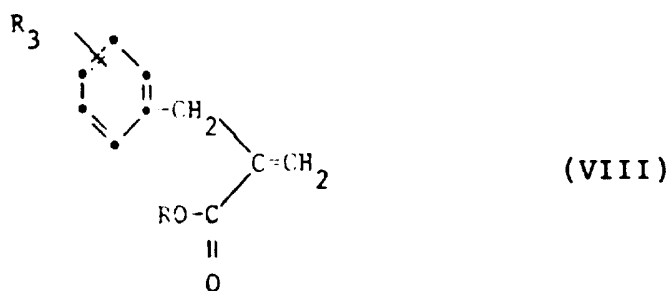
myös toisella tunnetulla menetelmällä. Ryhmän XH reaktiokykyinen esteröity muoto on mieluummin sellainen, missä hydroksi tai vast. tioliryhmä on esteröity vahvalla orgaanisella hapolla, esim. alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla (esim. alempialkaanisulfonihapolla, etenkin metaanisulfoni-, trifluorimetaanisulfoni- ja etaanisulfonihapolla, tai aryyllisulfonihapolla, etenkin bentseenisulfoni-, p-tolueenisulfoni-, p-bromibentseenisulfoni- ja p-nitrobentseenisulfonihapolla) tai vahvalla epäorgaanisella hapolla, esim. etenkin rikkihapolla tai halogeenivetyhapolla, esim. bromivety-, jodivety- tai mieluummin kloorivety-, tai mikäli se on sidottu Ar-tähteeseen, etenkin fluorivetyhapolla. Jos symboli W tai Y merkitsee halogeenivetyhapolla esteröityä ryhmää XH, niin se merkitsee todella vastaavaa halogeeniatomia, nimittäin bromi-, jodi- tai mieluummin kloori-, tähteen Ar yhteydessä fluoriatomia.

Jos lähtöaineessa ArY symboli Y merkitsee halogeeniatomia, etenkin fluoria, niin on edullista, jos orto- tai para-asemassa on aktivoiva ryhmä, esim. trifluorimetyyli tai alkyyllisulfinyyli. Erittäin sopiva lähtöaine on p-fluoribentsotrifluoridi (p-trifluorimetyyli-fluoribentseeni). Jos menetelmän a) mukainen kondensaatio suoritetaan yllä esitetyllä tavalla, niin työskennellään 0°C:n - reaktioseoksen kiehumispisteen, mieluummin huoneen lämpötilan - 100°C:n lämpötiloissa. Mieluummin reaktio suoritetaan reagenssien suhteen inertin liuottimen läsnäollessa, esim. asyklisessä tai sykklisessä eetterissä (kuten dietyylieetterissä, 1,2-dimetoksietaanissa, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa) ja etenkin tert.-amidin (jolla on alhainen molekyylipaino), esim. N,N-dimetyyliformamidin, N-metyylipyrrolidonin, N-etyylipiperidonin ja heksametyylifosforihappo-triamidin läsnäollessa. Jos vahva happo vapautetaan kondensaatiossa, niin se sidotaan mieluummin lisäämällä happoa sitovaa ainetta, esim. alkalimetallikarbonaattia tai -hydroksidia, tai etenkin erittäin vahvaa emästä, esim. alkalimetallihydridiä (esim.

natrium- tai kaliumhydridiä), tai -alkoksidia (esim. natriummetoksidia tai -etoksidia, kalium-tert.-butoksidia) tai -amidia (esim. litium-di-isopropyliamidia). Lähdetettäessä kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa W merkitsee halogeenia (mieluummin klooria), on edullista muuntaa vastaava kaavan III mukainen reaktioon osallistuva aine, tässä tapauksessa fenoli, ensin vastaavaksi fenoksidiksi, etenkin alkalimetallifenoksidiksi (esim. natriumfenoksidiksi). Tällöin työskennellään natriumhydridin ekvivalenttisella määrällä polaarisisä aprottisissa liuottimissa, esim. jossakin yllä mainituissa, ja suoritetaan kondensaatio tämän suolan kanssa. Kondensoitaessa kaavojen II ja III mukaisia lähtöaineita, joissa reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä muodostetaan in situ N,N'-disubstituoidun karbodi-imidin, esim. N,N'-di-sykloheksyylikarbodi-imidin vaikutuksessa, työskennellään sinänsä tunnetuissa olosuhteissa.

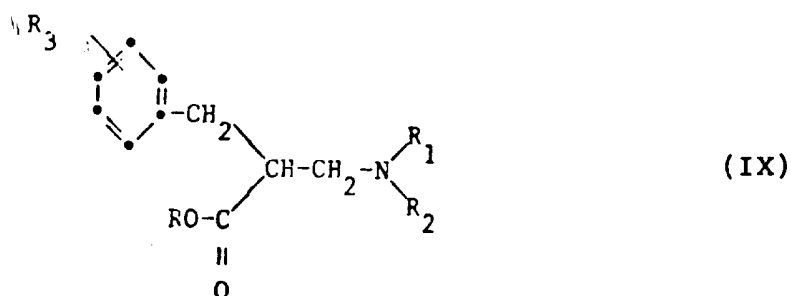
Kaavan III mukaiset lähtöaineet ovat yleensä tunnettuja, tai jos ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa helposti tunnetuille yhdisteille esitettyjen menetelmien mukaisesti.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat yleensä uusia. Ne voidaan valmistaa tavanomaisten, sinänsä tunnettujen orgaanisten synteesien mukaisesti. Näin esim. kaavan VIII



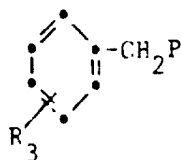
mukainen α -bentsyyli-akryylihapoalempialkyylesteri, jossa symboleilla R_3 on yllä esitetty merkitys ja R on alempialkyyle (valmistuksen suhteen kts. R.B. Miller ja B.F. Smith, Synth. Commun., 3, 359 (1973)) voidaan kondensoida yllä määritellyn, kaavan IV mukaisen amiinin kanssa. Työskennellään

alempialkanolissa Michael-addition olosuhteissa, ja saatu kaavan



mukainen α -bentsyyli- β -amino-propionihappo-alempialkyyliesteri, jossa symboleilla R_1 , R_2 ja R_3 on edellä esitetyt merkitykset ja R on alempialkyyli, pelkistetään kompleksilla hydridillä, mieluummin litiumaluminiumhydridillä tai ekvivalenttisella karbonyylipelkistysaineella vastaavaksi alkoholiksi, nimittäin kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W merkitsee hydroksia. Haluttaessa tämä hydroksiryhmä voidaan muuntaa tavanomaisilla aineilla reaktiokykyiseksi esteröidyksi muodoksi. Esim. parhaimpana pidetyn kloridin ($W = Cl$) valmistamiseksi käytetään tionyylikloridin, fosforitrikloridin, fosforioksikloridin tai vastaavan reagenssin kanssa tapahtuvaa reaktiota.

Kaavan IX mukaiset välituotteet voidaan valmistaa myös a) muuntamalla esim. β -(NR_1R_2)-substituoidun propionihapon alempialkyyliesteri α -metalloiduksi johdannaiseksi, esim. -litio-johdannaiseksi litium-di-isopropyliamidilla ja b) saattamalla tämän jälkeen saatu α -metalloitu johdannainen reagoimaan kaavan IXA



(IXA)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa symbolilla R_3 on yllä esitetty merkitys ja P merkitsee edellä määriteltä reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, etenkin halogeenia, esim. klooria. Työskennellään sopivassa liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa, mahdollisesti toisen solvatoointiaineen, esim. heksametyylifosforiamidin läsnäollessa.

Menetelmä b) suoritetaan sinänsä tunnetun menetelmän mukaisesti, jota nimitetään amiinien alkyloimiseksi. Kaavan V mukaisissa lähtöaineissa voi ryhmä Z (korvattavissa aminol-la) merkitä etenkin vetyatomia yhdessä reaktiokykyisen esteröidyn hydroksiryhmän kanssa tai oksoryhmää. Ensiksi mainitussa tapauksessa tapahtuu amiini-alkylointi yleisissä amiinien substituutioalkyloinnin olosuhteissa, kun taas toisessa tapauksessa käytetään amiinien pelkistävän alkyloinnin olosuhteita.

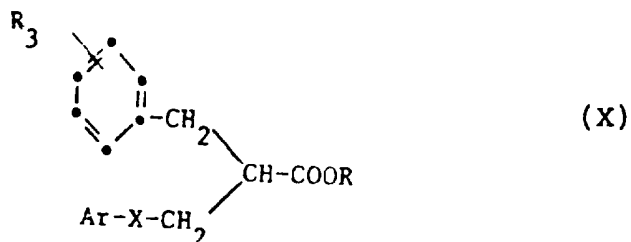
Kaavan IV mukaisten amiinien substituovassa alkyloinnissa on reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä kaavan V mukaisessa yhdisteessä samankaltainen kuin menetelmässä a), etenkin vahvan orgaanisen hapon, esim. alifaattisen tai aromaattisen sulfonihapon (esim. alempialkaanisulfonihapon, etenkin metaanisulfonihapon, trifluorimetaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, p-bromibentseenisulfonihapon ja p-nitrobentseenisulfonihapon) tai vahvan epäorgaanisen hapon, esim. etenkin rikkihapon, tai halogeenivetyhapon, esim. kloorivety- tai mieluimmin jodivety- tai bromivetyhapon avulla esteröity hydroksiryhmä. Alkylointi suoritetaan mieluimmin samankaltaisissa olosuhteissa ja

samojen liuottimien kanssa kuin menetelmässä a). Hyödyllisiä liuottimia ovat kuitenkin myös halogenoidut alkaanit, esim. kloroformi tai metyleenikloridi. Tavanomaisesti käytetään myös miedoimpia happoa neutraloivia aineita kuin menetelmässä a), etenkin orgaanisia kvaternäärisiä emäksiä (esim. tetrabutyyliammoniumsuolaa) tai orgaanisia tertiäärisiä emäksiä, esim. trietyyliamiinia, N-etyylipiperidiiniä, bentsyyli dietyyliamiinia, pyridiiniä tai kinoliiniä.

Menetelmän b) mukainen kondensaatio voidaan suorittaa myös amiinien pelkistävän alkyloinnin olosuhteissa sinänsä tunnetulla ja käytetyllä tavalla. Alkylointiaineena käytetään kaavan V mukaista yhdistettä, jossa Z merkitsee okso-ryhmää ja symboleilla X, Ar, R₃ ja n on yllä esitetyt merkitykset. Tämä saatetaan reagoimaan lähtöineena käytetyn amiinin IV kanssa tai seuraavassa reaktiovaiheessa pelkistysaineen kanssa. Pelkistysaineista, joita käytetään samanaikaisesti alkylointiaineina, mainittakoon kompleksit metallihydrit, kuten natriumsyaaniboorihydridi. Niistä pelkistysaineista, joita käytetään pääasiassa erillisessä seuraavassa vaiheessa, mainittakoon diboraani ja kompleksit metallihydrit, kuten natriumboorihydridi ja natriumsyaaniboorihydridi, joita käytetään mieluummin primäärisessä reaktio-seoksessa, ilman välituotteen eristystä. Tässä tapauksessa alkylointi suoritetaan mieluummin pelkistysaineen suhteen inertissä liuottimessa. Tällaisia ovat alifaattiset tai syklistet eetteri (esim. dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, dioksaani tai tetrahydrofuraani) tai alifaattinen alkoholi (esim. metanoli, etanoli, isopropyyli-alkoholi, glykoli, glykolimonometyylieetteri tai dietyleeniglykoli), jotka käytetään mieluummin n. 0-80°C:ssa. Kuitenkin tärkein pelkistysaine, jota voidaan käyttää sekä simultaanisti että jälkikäteen, on vety, etenkin katalyyttisesti aktivoitu vety. Katalysaattoreita ovat tavanomaisesti käytetyt hydrauskatalysaattorit, mieluummin sellaiset, jotka ovat peräisin jalometallien luokasta (esim. palladium, pla-

tina ja rodium kantomateriaalin päällä (esim. kaasunoki, kalsiumkarbonaatti, aluminiumoksidi tai batriumsulfaatti)), hienoksi dispergoidussa suspensiossa ilman kantomateriaalia, tia kompleksien muodossa, homogeenisessa faasissa. Myös hienoksi dispergoidut siirtymämetallit, esim. Raney-nikkeli, ovat erittäin sopivia katalysaattoreita pelkistävää alkylointia varten. Erityisesti reaktio-olosuhteet riippuvat suuressa määrin kyseisestä hydrauskatalysaattorista ja sen spesifisestä aktiviteetistä. Ne eivät eroa niistä, jotka tunnetaan hydrauksessa. Huoneen lämpötilan ja 150°C:n välistä lämpötila-aluetta ja atmosfäärisen ja n. 300 atmosfäärin välistä vetypainetta voidaan käyttää tavanomaisten vakio menetelmien mukaisesti. Paitsi yllä hydridipelkistyksen yhteydessä mainittuja inerttejä liuottimia voidaan käyttää myös pienimolekyyllisiä amideja, etenkin tertiäärisiä amideja (esim. N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, N-metyylipyrrolidonia, N-etyylipiperidonia ja heksametyyli-fosforihappo-triamidia) sekä formamidia ja setamidia sopivina liuottimina. Erityisiä toimenpiteitä tulee suorittaa kaavan V mukaisten lähtöaineiden kohdalla, joissa X merkitsee rikkiä. Koska useimmat hydrauskatalysaattorit ovat inaktivoituja rikkiyhdisteillä, pidetään parempana muita pelkistysaineita (esim. edellä mainittuja komplekseja metallihydridejä, etenkin natriumsyaaniboorihydridiä) tässä tapauksessa.

Lähtöaineina käytetyt kaavan IV mukaiset amiinit ovat tunnettuja yhdisteitä. Kaavan V mukaiset uudet lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaisten synteettisten menetelmien mukaisesti. Esim. lähdetessä kaavan X mukaisesta yhdisteestä

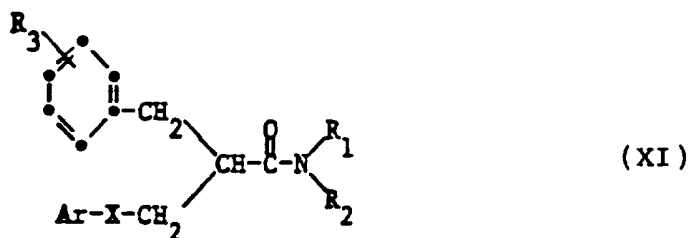


jossa symboleilla R_3 , X ja Ar on edellä esitetyt merkitykset, ja R merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, saadaan kaavan V mukaisia yhdisteitä.

Kaavan X mukaiset välituotteet voidaan valmistaa edullisesti kondensoimalla kaavan VIII mukainen yhdiste kaavan $Ar-XH$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on O , S tai alempialkyyli-imino tai sen alkalimetallisuolojen kanssa Michael-addition yleisissä olosuhteissa. Kaavan X mukaisten yhdisteiden pelkistys esim. di-isobutyyli-alumiinihydridillä tuottaa myös kaavan V mukaisia aldehydejä.

Menetelmä c) voidaan suorittaa myös sinänsä tunnetulla tavalla, kuten on yleensä tavanomaista pelkistettäessä amideja amiineiksi.

Lähtöaineissa voi yksi tai kaksi typpiä atomien vieressä olevaa hiiliatomia sisältää oksoryhmän ja muodostaa amidi- tai imidiryhmän. Tämän menetelmän lähtöaineet voidaan esittää kaavalla XI

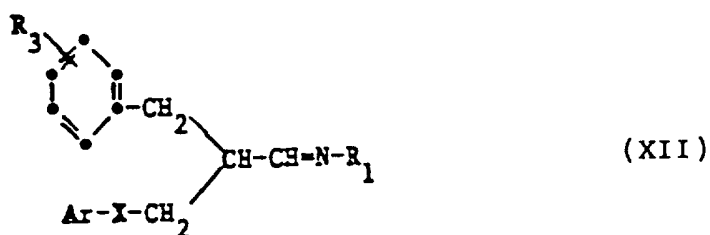


jossa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , X ja Ar on edellä esitetyt

merkitykset. Pelkistys suoritetaan tavanomaisella, sopivalla pelkistysaineella, esim. kompleksilla metallihydridillä, kuten litiumaluminiumhydridillä tai boraanilla.

Kaavan XI mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Näin voidaan valmistaa kaavan XI mukaisia yhdisteitä, R_1 merkitsee alempialkyyliä, amidoimalla yksinkertaisesti kaavan IV mukaiset välituotteet, jotka yhdisteet on määritelty edellä.

Menetelmä d) voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla tavanomaisissa olosuhteissa. Menetelmän d) lähtöaineet voidaan esittää kaavalla XII



Menetelmä e) voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, etenkin aminosuojaryhmän lohkaistun olosuhteissa. Sopivat suojaryhmät sekä menetelmät niiden liittämiseksi ja lohkaistuksi ovat riittävän tunnettuja kirjallisuudesta. Näitä on kehitetty yksityiskohtaisesti etenkin yleisinä menetelminä peptidien synteesiä varten. Viitattakoon esim. julkaisuun Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 4. painos, Vol. 15/I ja II, E. Wunsch (toim.): Synthese von Peptidin (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974).

Sopivia aminosuojaryhmiä (R_0) ovat etenkin sellaiset, jotka voidaan lohkaista pelkistyksellä. Etenkin mainittakoon tällaisina ryhminä esim. bentsyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmät, jotka voivat olla aromaattisessa osassa halogeeneilla, alempialkoksilla, alempialkyyliillä ja mieluummin nitroriämillä substituoituja. Toisessa tapauksessa on

aminosuojaryhmä isonikotinyylioksikarbonyyli.

Bentsyyli-, bentsyylioksikarbonyyli- ja isonikotinyyli-oksikarbonyyli-aminosuojaryhmät voidaan lohkaista tavanomaisella tavalla helposti hydraamalla, etenkin jalometallikatalysaattorin avulla. Tällaiset ryhmät, jotka sisältävät isonikotinyylitähteitä (esim. isonikotinyylioksikarbonyylin) ja etenkin substituoituja bentsyylitähteitä, etenkin kaiken tyyppisiä 4-nitrobentsyylitähteitä, voidaan lohkaista pelkistämällä sinkillä, tavanomaisesti hapon, mieluummin etikkahapon läsnäollessa, tai lisäämällä inerttiä liuotinta tai ilman tätä lisäystä, useimmiten huoneen lämpötilassa.

On myös mahdollista käyttää R_O -ryhmiä, jotka voidaan lohkaista asidolyysillä. Tällaisia ovat syaani, tert.-butyylioksikarbonyyli- ja vastaavat ryhmät, mutta myös aralkyyli-tyyppiset, kuteen bentshydriyli, di-(4-metoksi)-bentshydriyli tai trifenyylimetyyli (trityyli), tai tietyt 2-(p-bifenyyli)-2-propoksikarbonyyli-tyyppiset aralkoksikarbonyyli-ryhmät, joita on esitetty sveitsiläisessä patenttijulkaisussa 509 266. Suojaryhmän lohkaistu hydrolyysillä happamassa väliaineessa (asidolyyli) suoritetaan tert.-butyyli-tyyppisten ryhmien kohdalla hapoilla, kuten kloorivety-, fluorivety- tai trifluorietikkahapolla, happoherkkien suojaryhmien ollessa kyseessä pääasiassa alempialifaattisilla karboksyylihapoilla, kuten muurahaishapolla ja/tai etikkahapolla, veden, ja mahdollisesti polyhalogenoidun alempialkanolin tai alempilkanonin, esim. 1,1,1,3,3,3-heksafluoripropan-2-olin tai heksafluoriasetonin läsnäollessa. Tällä tavalla on mahdollista lohkaista esim. N-trityyliryhmä orgaanisella hapolla, esim. muurahaishapolla, etikkahapolla, kloorietikkahapolla tai trifluorietikkahapolla liuottimena käytetyssä vesipitoisessa liuoksessa tai absoluuttisessa trifluorietanolissa (vrt. saksalainen hakemusjulkaisu DE 23 46 147) tai vesipitoisella etikkahapolla.

Edelleen voidaan esim. tert.-butyylioksikarbonyyliryhmä lohkaista trifluorietikkahapolla tai kloorivetyhapolla; 2-

(p-bifenyyli)-isopropoksikarbonyyliryhmä voidaan lohkaista vesipitoisella etikkahapolla tai esim. jääetikka-, muura-haishappo (82,8 %)-vesi (7:1:2)-seoksella tai julkaisun DE 23 46 147 mukaisella menetelmällä. Edullinen aminosuojaryhmä R_O on myös etoksikarbonyyliryhmä, joka sisältää β -asemassa kolmella hiilivetytähdeellä substituoidun silyyli-ryhmän, esim. trifenyylisilyyli, dimetyyllibutyylisilyyli tai etenkin trimetyylisilyyli, dimetyyllibutyylisilyyli tai etenkin trimetyylisilyyli. Tämän tyyppinen β -(trihydrokarbyyli-silyyli)-etoksikarbonyyliryhmä, esim. β -(tri-alempialkyyli-silyyli)-etoksikarbonyyliryhmä, esim. etenkin β -(trimetyylisilyyli)-etoksikarboyyli muodostaa suojattavan aminoryhmän kanssa vastaavan β -trihydrokarbyylisilyyli-etoksikarbonyyliaminyhmän (esim. β -trimetyylisilyyli-etoksikarbonyyliaminyhmän). Nämä voidaan lohkaista mieluummin reagensseilla, jotka luovuttavat fluoridi-ioneja, esim. kvaternääristen orgaanisten emästen fluorideilla, esim. tetraetyyliammniumfluoridilla. Syaaniryhmä lohkaistaan mieluummin hydrolyysillä vahvoilla mineraalihakolla, esim. konsentroidulla kloorivetyhapolla, julkaisun Chem. Ber. 86, 2291 (1935) mukaisesti.

Menetelmän e) lähtöaineet, nimittäin yllä määritellyt kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat uusia. Ne voidaan valmistaa jo yllä esitetyn menetelmän, mieluummin menetelmän a) mukaisesti. Ainoa ero on, että lähtöaineissa ryhmän NR_1R_2 typpi-atomi sisältää tähden R_1 sijasta aminosuojaryhmän R_O .

Kaavan I mukaisen halutun tuotteen eristys suoritetaan sinänsä tunnettujen erotusmenetelmien mukaisesti, esim. fraktioidulla tislauksella tai kiteyttämällä, ohutkerroskromatografialla tai suurpainenestekromatografialla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka valmistetaan jonkin edellä selitetyn menetelmän mukaisesti voidaan muuntaa toiseksi tavanomaisilla, tekniikan tasoa vastaavilla menetelmillä tai esimerkiksi seuraavassa esitetyllä tavalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja/tai R_2 merkit-

see vetyä, voidaan muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 ja/tai R_2 merkitsee alempialkyyliä, siten, että ne saatetaan reagoimaan alempialkanolin reaktiokykyisen esterin, esim. alempialkyylihalogenidin kanssa. Saatu kaavan I mukainen yhdiste eristetään mieluummin vastaavana happoadditiosuo-

5 lana. Voidaan kuitenkin myös alkyloida pelkistävästi, esim. formaldehydillä tai muurahaishapolla, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 ja/tai R_2 merkitsee metyyliä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät

10 alempialkyyliä, mieluummin metyyliä, voidaan muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 tai R_2 merkitsee vetyä, katalyyttisellä ilmahapetuksella, esim. palladium-hiilellä, käyttämällä liuottimena alkoholia, esim. metanolia, mieluummin huoneen lämpötilassa. Voidaan kuitenkin saattaa myös reagoimaan halogeenimuurahaishappo-alempialkyyliesterin, esim.

15 kloorimuurahaishappo-etyyliesterin kanssa. Saadaan N-asyylijohdannaisia, jotka voidaan hydrolysoida mainituiksi substituomattomiksi yhdisteiksi, joissa R_1 tai R_2 = H, esim. emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, esim. natriumhydroksidiliuoksella vesipitoisessa alkoholissa.

20

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja/tai R_2 merkitsee metyyliä, voidaan muuntaa vastaavista yhdisteistä, joissa R_1 ja/tai R_2 merkitsee vetyä, saattamalla reagoimaan halogeenimuurahaishappo-alempialkyyliestereiden tai -fenyylialempialkyyliestereiden, esim. halogeenimuurahaishappo-etyyliesterin kanssa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 tai R_2 on alkoksikarbonyyli tai fenyylialkoksikarbonyyli. Näiden asyylijohdannaisten pelkistyksen jälkeen yksinkertaisilla tai

25 komplekseilla kevytmetallihydrideilla, esim. litiumaluminiumhydridillä, natrium-tri-tert.-butoksialuminiumhydridillä tai natrium-bis-(2-metoksietoksi)-aluminiumhydridillä saadaan yhdisteitä, joissa R_1 ja/tai R_2 merkitsee metyyliä.

30

Tyydyttymättömät yhdisteet, esim. sellaiset, joissa on alkenyyli- tai alkynyyli- tai alkyylitähde, voidaan muuntaa katalyyttisesti aktivoitavalla vedyllä kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tai välituotteiksi, joissa on vastaava alkyylitähde.

35

Kaikissa yllä mainituissa reaktioissa voi olla edullis-

ta suojata potentiaalisesti reaktiokykyiset, esim. amino-,
karboksi- tai muut häiritsevät substituentit sinänsä tunnet-
tujen suojamenetelmien mukaisesti. Tällöin työskennellään
esim. myöhemmin esitetyllä tavalla häiritsevien reaktioiden
5 välttämiseksi. Tällaiset substituentit suojataan ennen halut-
tua reaktiota ja haluttaessa lohkaistaan tämän jälkeen suoja-
ryhmät, jolloin saadaan halutut yhdisteet, esim. kaavan I mu-
kaisia yhdisteitä tai välituotteita.

Näin voidaan esim. vapaa emäksinen aminoryhmä, ryhmä
10 $-NR_1R_2$, joka sisältää ainakin yhden vetyatomin typpiatomissa,
suojata helposti lohkaistavien amidien muodossa, esim. asyy-
lijohdannaisena, kuten bentsyylioksikarbonyyli (karbobentsyy-
lioksi-) - tai tert.-butyylioksikarbonyyli-johdannaisena tai
muilla helposti lohkaistavilla N-suojaryhmillä, kuten edellä
15 on esitetty.

Vastaavalla tavalla voidaan suojata karboksiryhmä hel-
posti lohkaistavan esterin, esim. bentsyyliesterin, butyyli-
esterin tai muun yleisesti käytetyn esterin muodossa. Saadus-
sa suojatussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä tai välituot-
20 teessa, jossa yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä on suo-
jattu, voidaan suojatut funktionaaliset ryhmät, esim. amino-
tai karboksiryhmät vapauttaa sinänsä tunnettujen menetelmien
mukaisesti, esim. solvolyyysillä, etenkin hydrolyysillä hapon
kanssa, tai pelkistyksellä, etenkin hydraamalla.

25 Yllä mainitut reaktiot suoritetaan sinänsä tunnettujen
menetelmien mukaisesti laimennusaineiden, mieluummin sellais-
ten laimennusaineiden, jotka ovat inerttejä reagenssien suh-
teen ja liuottavat nämä, katalysaattoreiden, kondensointi-
tai muiden yllä mainittujen aineiden läsnäollessa tai ilman
30 niitä ja/tai inertissä atmosfäärissä, jäädyttämällä, huoneen
lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, mieluummin käyte-
tyn liuottimen kiehumispisteessä, normaalissa tai korotetus-
sa paineessa.

Keksinnön kohteena ovat samoin esillä olevan menetelmän
35 muunnelmat, joiden mukaisesti käytetään menetelmän jossakin
vaiheessa saatu välituote lähtömateriaalina ja suoritetaan
jäljellä olevan menetelmävaiheet, tai menetelmä keskeytetään

jossakin vaiheessa, tai joiden mukaisesti muodostetaan lähtö-
tömateriaali reaktio-olosuhteissa, tai joissa lähtöaine käytetään suolan tai optisesti puhtaan antipodin muodossa. Aina haluttaessa suoritetaan yllä mainitut menetelmät vasta sen
5 jälkeen kun kaikki potentiaalisesti häiritsevät reaktiokykyiset funktionaaliset ryhmät on suojattu sopivalla tavalla, kuten edellä ja esimerkeissä on esitetty.

Mainituissa reaktioissa käytetään edullisesti sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat edellä erityisen edullisiksi
10 mainittuihin yhdisteisiin.

Keksinnön kohteena ovat samoin uudet lähtöaineet ja menetelmät niiden valmistamiseksi.

Riippuen valituista lähtöaineista ja menetelmistä voivat uudet yhdisteet esiintyä jonakin mahdollisena isomeerinä tai
15 isomeeriseoksena, esimerkiksi puhtaina geometrisinä isomeereinä (cis tai trans), puhtaina optisina isomeereinä, kuten mahdollisesti antipodeina tai optisten isomeerien, kuten mahdollisesti rasemaattien seoksina tai geometrysten isomeerien seoksina.

20 Saadut geometriset tai diastereomeeriset yllä olevien yhdisteiden tai välituotteiden isomeeriseokset voidaan erottaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti yksittäisiksi raseemisiksi tai optisesti aktiivisiksi isomeereiksi, esim. jakotislauksella, kiteyttämällä ja/tai kromatografialla. Raseemiset tuotteet voidaan lohkaista samoin optisiksi antipodeiksi, esim. erottamalla niiden diastereomeeriset suolat, esim. julkaisun J.Org.Chem. 43, 3803 (1978) mukaisesti, esim. jakokiteyttämällä yhdisteiden d ja l-(tartraatit, mandelaatit, kamferisulfaatit tai 1-naftyyli-1-etyyli-isosyanaatit),
25 joissa on emäksinen, suolanmuodostava ryhmä, tai yhdisteiden d- ja l-(α -metyylibentsyyliamiini, kinkonidiini, kiniini, kinidiini, efedriini, dehydroabietyyliamiini, brusiini tai stryknini)-suolat, joissa on hapon, suolanmuodostava ryhmä.

Edullisesti eristetään kulloinkin keksinnön mukaisten
35 yhdisteiden tehokkaampi isomeeri ja/tai tehokkaampi antipodi.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet saadaan lopulta joko vapaassa muodossa tai niiden suolojen muodossa.

Jokainen saatu emäs voidaan muuntaa vastaavaksi happoaddi-
 tiosuolaksi, mieluummin käyttämällä terapeuttisesti sopivaa
 happoa tai anioninvaihdinta. Saadut suolat voidaan muuntaa
 vastaaviksi vapaiksi emäksiksi, esimerkiksi käyttämällä vah-
 5 venpää emästä, esimerkiksi metalli- tai ammoniumhydroksidia
 tai emäksistä suolaa, esim. alkalimetallihydroksidia tai
 -karbonaattia, tai kationinvaihdinta. Näitä ja muita suoloja,
 esim. pikraatteja voidaan käyttää myös saatujen emästen puh-
 distukseen siten, että muunnetaan emäkset suoloiksi, erote-
 10 taan ja puhdistetaan nämä, ja suoloista vapautetaan puoles-
 taan emäs. Johtuen vapaiden yhdisteiden ja niiden suolojen
 välisestä tiiviistä suhteesta tarkoitetaan tässä yhteydessä
 vapailla yhdisteillä merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti
 mahdollisesti aina myös vastaavia suoloja. Yhdisteet ja nii-
 15 den suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa, tai
 ne voivat sisältää muita kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

Esillä olevan keksinnön mukaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden terapeuttisesti hyväksyttäviä,
 ei-toksisia happoadditiosuoloja voidaan käyttää lääke-
 20 aineina, ja etenkin farmaseuttisten valmisteiden valmistuk-
 sessa, etenkin valmisteiden valmistuksessa, joilla on estävä
 vaikutus serotoniinin imeytymiseen, etenkin antidepressiivi-
 siä vaikutuksia.

Valmisteet on tarkoitettu annettaviksi

25 enteraalisesti, kuten oraalisesti tai rektaalaisesti, sekä
 parenteraalisesti nisäkkäille mukaanlukien ihmiset.
 Farmaseuttiset valmisteet sisältävät vähintään
 yhden kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen jonkin terapeutti-
 sesti hyväksyttävän suolan vaikuttavana aineena, mahdollises-
 30 ti yhdessä yhden tai useamman terapeuttisesti hyväksyttävän
 kantomateriaalin kanssa.

Kaavan I mukaisia farmakologisesti käyt-
 tökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten val-
 misteiden valmistukseen, jotka sisältävät vaikuttavan määrän
 35 aktiivista ainetta yhdessä kantoaineiden kanssa tai seoksena
 tällaisten kantoaineiden kanssa, jotka sopivat annettaviksi
 enteraalisesti tai parenteraalisesti. Mieluummin käytetään

tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, raakasokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, ja voiteluaineiden, esim. piimaan, tal-
5 kin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyeteeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät samoin sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystahnaa, gelatiinia, traganttia, metyy-
10 liselluloosaa, natriumkarboksimeetyyliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agar-agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia, ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptio-
15 aineita, väriaineita, makuaineita ja makeuttimia. Injektoitavat valmisteet ovat mieluummin isotonisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot ovat ensisijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita. Farmakologiset valmisteet voivat olla
steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen sää-
20 tämiseksi, ja/tai puskureita. Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi- tai rakeistusmenetelmien mukaisesti ja ne sisältävät n. 0.1 - n.
25 75 %, etenkin n. 1 - n. 50 % aktiivista ainetta.

Etenkin esillä olevan keksinnön kohteena ovat menetelmät psykotrooppisten häiriöiden, etenkin depression hoitamiseksi. Vaikuttavan aineen annostus riippuu lämmilverisen lajista, ruumiinpainosta, iästä ja yksilöllisestä tilasta sekä antotavasta. N. 50-70 kg painavien nisäkkäiden yksittäisannokset
30 voivat sisältää n. 10-100 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; ne eivät kuitenkaan rajoita sen laajuutta millään tavoin. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina. Mikäli toisin ei ole esitetty, kaikki haihdutustapahtumat suoritetaan alennetussa
35 paineessa, mieluummin n. 15-100 mm Hg.

Esimerkki 1:

Seosta, jossa on 4,2 g 2-bentsyyli-3-dimetyyliaminopropanolia, 4,6 g disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,2 g kupari-(I)-kloridia, pidetään 40 tuntia 80^o:ssa. Sitten lisätään
 5 5,0 g 4-trifluorimetyylifenolia ja annetaan seoksen seistä vielä 12 tuntia 130^o:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja siihen lisätään 100 ml eetteriä. Suodatetaan liukenemattomat aineosat pois ja uutetaan suodos 2-n. suolahapolla (3 x 100 ml). Happamet uutteen yhdistetään ja tehdään emäksiseksi lisää-
 10 mällä konsentroitua vesipitoista ammoniakki-liuosta. Vesipitoinen liuos uutetaan kolme kertaa kulloinkin 150 ml:lla eetteriä, yhdistetyt uutteen kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan haluttu eetteriöljynä. Tämä muunnetaan oksalaatiksi siten, että se liuotetaan eetteriin ja lisätään laskettu määrä oksaali-happodihydraattia, joka on liuotettu eetteriin. Suodattamalla saadaan
 15 N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti. Sp. 147-149^o.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

20 Liuos, jossa on 30,0 g α-bentsyyliakryyli-happometyyli-esteriä, joka on valmistettu R.B.Miller'in ja B.F.Smith'in (Synth.Comm. 3, 359 (1973)) menetelmän mukaisesti, 50 ml:ssa metanolia, lisätään 71,0 g:aan dimetyyliamiinia, joka on liuotettu 210 ml:aan metanolia, ja seosta sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan tyhjössä, ja
 25 saadaan 2-bentsyyli-3-dimetyyliaminopropionihappometyyli-esteri keltaisena öljynä, joka käytetään edelleen ilman puhdistusta; NMR: δ 7,14 (s, 5H), 3m52 (s, 3H), 2,82 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,63-2,17 (m, muut H).

30 Liuos, jossa on 60,0 g 2-bentsyyli-3-dimetyyliaminopropionihappometyyli-esteriä 300 ml:ssa eetteriä, lisätään ti-poittain typpi-atmosfäärissä sekoittaen hitaasti suspensioon, jossa on 28,0 g litiumaluminiumhydridiä 700 ml:ssa eetteriä. Reaktioseosta keitetään 4 tuntia palautusjäädyttämällä ja sit-
 35 ten sitä sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos jäädytetään 0^o:n lämpötilaan ja lisätään varovasti, ensin ti-poittain 30 ml vettä ja sitten 60 ml 10 %:sta vesipitoista

natronlipeää. Kiinteät epäorgaaniset aineosat suodatetaan pois ja suodos kuivataan magnesiumsulfaatin päällä. Tyhjössä suoritettun liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 2-bentsyyli-3-dimetyyliaminopropanoli öljynä, joka käytetään edelleen ilman lisäpuhdistusta; NMR (CDCl_3): δ 7,12 (m, 5H), 5,62 (leveä s, 1H), 3m57 (m, 2H).

Esimerkki 2:

Seosta, jossa on 5,0 g 2-(3-klooribentsyyli)-3-dimetyyliaminopropanolia, 3,3 g 4-metyylimerkaptofenolia ja 4,5 g disykloheksyylikarbodi-imidiä, pidetään 72 tuntia 180° :ssa. Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja siihen lisätään 100 ml eetteriä sekä 120 ml 1-n. suolahappoa. Vesipitoisen faasi erotetaan, pestään 100 ml:lla eetteriä, sitten se tehdään emäksiseksi lisäämällä konsentroitua vesipitoista ammoniakiliuosta ja uutetaan 2 x 100 ml:lla eetteriä. Nämä viimeksi mainitut eetteriuutteet yhdistetään, kuivataan kalsiumkarbonaatin päällä ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Käsittelemällä saatu öljy oksaalihapolla, joka on liuotettu eetteriin, saadaan N,N-dimetyyli-2-(3-klooribentsyyli)-3-(4-metyylimerkaptofenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, sp. $122-124^\circ$.

Esimerkki 3:

Vastaavalla tavalla saadaan esimerkeissä 1 ja 2 esitettyjen menetelmien mukaisesti seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka erotetaan ja karakterisoidaan niiden oksalaattien muodossa (Me = metyyli; Ph = fenyyli):

Esim.	R ₁	R ₂	(R ₃) _n	Ar	x	Oksalaatin sp (°C)
5	3/1 Me	Me	H	3-OMe-Ph	0	85-88 (haj.)
	3/2 Me	Me	H	4-SMe-Ph	0	128-130
	3/3 Me	Me	H	2-Cl-Ph	0	91-93 (haj.)
	3/4 Me	Me	H	4-Cl-Ph	0	133-136 (haj.)
	3/5 -(CH ₂) ₅ -		H	4-OMe-Ph	0	139-141
10	3/6 Me	Me	H	3-Cl-Ph	0	112-114
	3/7 Me	Me	H	4-Me-Ph	0	115-117
	3/8 Me	Me	H	3-Me-Ph	0	94-97
	3/9 Me	Me	H	4-OMe-Ph	S	124-127
	3/10 Me	Me	H	3-CF ₃ -Ph	0	97-99
15	3/11 Me	Me	H	3-OMe-Ph	S	94-97
	3/12 Me	Me	H	3,5-di-OMe-Ph	0	106-108
	3/13 Me	Me	H	3-(OCH ₂ CH=CH ₂)-Ph	0	110-112
	3/14 Me	Me	4-Cl	4-SMe-Ph	0	114-116
	3/15 Me	Me	3-Cl	4-CF ₃ -Ph	0	138-140
	3/16 Me	Me	H	4-OMe-Ph	0	108-111

((haj.) = hajoaminen)

20 Uudet lähtöaineet valmistetaan seuraavasti:

a) α-(klooribentsyyli)-akryylihappoetyyliesteri valmistetaan seuraavasti:

25 Liuos, jossa on 26 g kaliumhydroksidia 375 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisätään 30 minuutin kuluessa jäällä jäähdyttään liuokseen, jossa on 112 g 3-klooribentsyylimalonihappodietyyliesteriä 375 ml:ssa absoluuttista etanolia. Liuosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 1200 ml:aan vettä ja näin saatu liuos jäähdytetään jääkylvyssä. Lisätään 29 ml

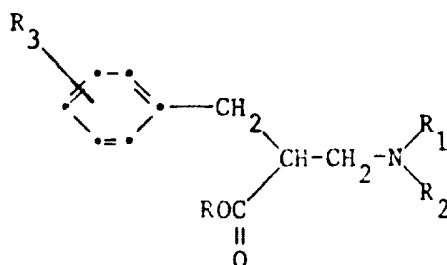
30 konsentroitu suolahappoa ja uutetaan liuos 2 x 350 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestään 250 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 3-klooribentsyylimalonihappomonoetyyliesteri öljynä; NMR (CDCl₃): δ 10,13 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 4,15 (q,

2H), 3,5 (m, 3H), 1,21 (t, 3H).

Keittopullossa, joka jäädytetään vesikylvyllä, lisätään 27,6 g (39 ml) dietyyliamiinia tipoittain ravistaen 90,0 g:aan 3-klooribentsyylimalonihappomonoetyyliesteriä (Chem.Ber. 92, 203 (1959)). Ylläpitämällä jäädytys lisätään tipoittain 38 ml vesipitoista formaldehydiliuosta (37 %) samoin varovasti ravistaen. Tarkastellaan kaasunkehitystä, ja reaktioseoksen väri vaalenee. Seosta sekoitetaan 65 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten siihen lisätään 500 ml vettä, minkä jälkeen liuos uutetaan 2 x 350 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteri-
 10 uutteen pestään ensin 300 ml:lla vettä, sitten 2 x kulloinkin 200 ml:lla 3-n. suolahappoa ja vielä kerran 300 ml:lla vettä. Eetteriliuos kuivataan magnesiumsulfaati päällä ja liuotin poistetaan tyhjössä, jolloin saadaan α-(3-klooribentsyyli)-
 15 akryylihapoetyyliesteri keltaisena öljynä. NMR (CDCl₃): δ 7,15 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,23 (t, 3H).

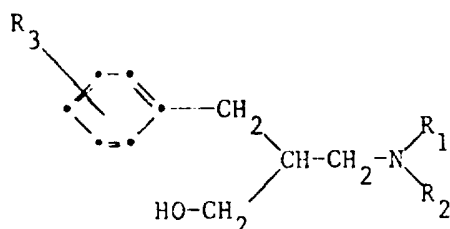
α-(4-klooribentsyyli)-akryylihapoetyyliesteri valmistetaan samankaltaisen menetelmän mukaisesti, jolloin lähdetään 4-klooribentsyylimalonihappodietyyliesteristä (J.Med.Chem. 17, 732 (1974)); NMR (CDCl₃): δ 7,15 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,20 (t, 3H).

b) Seuraavasti esterit voidaan valmistaa esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti seuraavassa esitetyissä reaktio-
 25 olosuhteissa:



	R ₁	R ₂	R ₃	R	Reaktio-olosuhteet		
	-(CH ₂) ₅ -		H	Me	metanoli, palautusjäähdytys, 18 h		
	Et	Me	H	Me	"	"	6 h
	PhCH ₂	Me	H	Me	"	"	4 vk
5	Me	Me	4-Cl	Et	"	huoneen lämpötila, 18 h	
	Me	Me	3-Cl	Et	"	"	24 h
	H	Me	H	Me	"	"	48 h

c) Seuraavat alkoholit valmistetaan esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti:



	R ₁	R ₂	R ₃	NMR (δ, OH:lle)
10	-(CH ₂) ₅ -		H	5,8
	Et	Me	H	6,1
	PhCH ₂	Me	H	5,0
	Me	Me	4-Cl	5,6
15	Me	Me	3-Cl	5,6

Esimerkki 4:

Liuosta, jossa on 25,0 g N-etoksikarbonyyli-N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-propyyliamiinia ja 25,0 g kaliumhydroksidia 200 ml:ssa isopropanolia, keitetään 48 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Lisätään 250 ml vettä ja uutetaan seos 2 x 150 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet pestään 150 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan öljy. Tämä liuotetaan 500 ml:aan eetteriä, ja johdetaan niin kauan kuivaa kloorivetyä tähän, kunnes yhtään kiintoainetta ei enää saostu. Suodatetaan kiintoaine pois, pestään se 250 ml:lla eetteriä, kuivataan se ja saadaan N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-

propyyliamiini-hydrokloridi, sp. 161-162^o, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ merkitsee metyyliä, R₂ ja R₃ merkitsevät vetyä, Ar merkitsee 4-trifluorimetyylifenyyliä ja X merkitsee happiatomia. Oksalaatilla, joka valmistetaan tavanomaisella tavalla on sp. 173-175^o.

5 Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

 Liuosta, jossa on 22,0 g N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-propyyliamiinia ja 34,1 g (30,0 ml) kloorimuuraishaishappoetyyliesteriä 200 ml:ssa kuivaa tolueenia, keitetään 72 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos
10 jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. 200 ml vettä lisätään, ja seos uutetaan 2 x 150 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet pestään 200 ml:lla 2-n. suolahappoa ja 200 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutetaan tyhjössä, ja
15 saadaan N-karbetoksi-N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-propyyliamiini öljynä, joka käytetään edelleen ilman puhdistusta.

Esimerkki 5:

 Liuos, jossa on 7,0 g N-bentsyyli-N-metyyli-2-bentsyyli-
20 3-(3-metoksifenoksi)-propyyliamiinia 100 ml:ssa etanolia, hydrataan huoneen lämpötilassa ja atmosfäärissä paineessa vedyn imeytymisen loppuun asti, jolloin katalysaattorina tetään 2,0 g 10 %:sta palladium-hiili-katalysaattoria. Katalysaattori suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan tyhjössä,
25 jolloin saadaan N-metyyli-2-bentsyyli-3-(3-metoksifenoksi)-propyyliamiini öljynä, joka saatetaan reagoimaan oksaalihaapon kanssa, joka on liuotettu eetteriin, N-metyyli-2-bentsyyli-3-(3-metoksifenoksi)-propyyliamiini-oksalaatiksi, sp. 127-129^o.

30 Lähtöaineella on oksalaattina, joka valmistetaan esimerkiksi 2 menetelmän mukaisesti, sulamispiste 79-81^o.

Esimerkki 6:

 Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R₂ on vety ja X on happi, ja jotka eristetään ja karakterisoidaan oksalaatteina, valmistetaan vastaavalla tavalla kuin esimerk-
35 kien 4 ja 5 mukaiset yhdisteet niiden yhteydessä esitettyjen menetelmien mukaisesti (Me = metyyli; Ph = fenyyli):

Esim.	R ₁	(R ₃) _n	Ar	Oksalaatin sp. (°C)
6/1	Me	H	3-OMe-Ph	142-144
6/2	Me	H	4-SMe-Ph	172-174
5 6/3	Me	3-Cl	4-SMe-Ph	177-179

Lähtöaine esimerkissä 6/1 on N,2-dibentsyyli-N-metyyli-3-(4-metoksifenoksi)-propyyliamiini-oksalaatti, sp. 147-149°.

Esimerkki 7:

4,2 g mineraaliöljyssä olevaa 50 %:sta natriumhydridi-
 10 dispersiota pestään 3 x kulloinkin 100 ml:lla petrolieetteriä ja kuivataan kuivassa typpivirrassa. Lisätään 65 ml dimetyyliformamidia, joka on kuivattu molekyyliseulalla (4A). Edelleen lisätään sekoittaen liuos, jossa on 14 g 2-bentsyyli-3-dimetyyliaminopropanolia 30 ml:ssa kuivaa dimetyyliform-
 15 amidia. Sekoittamista jatketaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa, ja sitten vielä tunnin ajan 55°:ssa. Sitten lisätään tiipoittain varovasti liuosta, jossa on 12,0 g 4-fluoribentso-
 trifluoridia 25 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, reaktio-
 seosta sekoitetaan 6 tuntia 60°:ssa ja sitten 18 tuntia huone-
 20 neen lämpötilassa. Lisätään 300 ml vettä ja liuos uutetaan 2 x 200 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet uutetaan 2 x kulloinkin 150 ml:lla 3-n. suolahappoa. Yhdistetyt happamet uutteen pestään 200 ml:lla eetteriä ja tehdään emäksiseksi lisäämällä konsentroitua vesipitoista ammoniakki-
 25 Vesipitoinen liuos uutetaan 2 x 250 ml:lla eetteriä, yhdistetyt eetteriuutteet pestään 100 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutetaan tyhjössä, ja saadaan N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-propyyliamiini, joka on identtinen esimerkin 1 yhdisteen
 30 kanssa ja joka voidaan saattaa reagoimaan N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyylifenoksi)-propyyliamiini-oksalaatiksi, kuten esimerkissä 1 on esitetty.

Esimerkki 8:

Seosta, jossa on 2,0 g 10 %:sta palladium-hiili-kataly-
 35 saattoria ja N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(2-metoksifenoksi)-propyyliamiinia - käytetään 2 g oksalaattia, joka sulaa 76-

79^o:ssa hajoten - 300 ml:ssa metanolia, sekoitetaan avoimes-
sa keittopullossa 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Katalysaat-
tori suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäl-
jelle jäävä öljy saatetaan reagoimaan oksaalihapon ekvivalent-
5 tisen määrän kanssa, joka on liuotettu eetteriin, N-metyyli-
2-bentsyyli-3-(2-metoksifenoksi)-propyyliamiini-oksalaatik-
si, sp. 135-139^o.

Esimerkki 9:

Liuos, jossa on 12,6 g N-metyyli-N-asetyyli-2-bentsyy-
10 li-3-(4-metyyllitiofenoksi)-propyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa
eetteriä, lisätään tipoittain varovasti sekoitettuun suspen-
sioon, jossa on 4,0 g litiumaluminiumhydridiä 250 ml:ssa
kuivaa eetteriä. Reaktioseosta keitetään 18 tuntia palautus-
jäähdyttään ja sitten se jäähdytetään 0^o:n lämpötilaan. Li-
15 sätään varovasti 3 ml vettä, sitten 3 ml 15 %:sta natronli-
peää ja vielä kerran 9 ml vettä. Epäorgaaniset suolat suoda-
tetaan pois, pestään 150 ml:lla eetteriä ja yhdistetyt eet-
teriuutteet kuivataan magnesiumsulfaatin päällä. Liuotin haih-
dutetaan tyhjössä ja saadaan N-metyyli-N-etyyli-2-bentsyyli-
20 3-(4-metyyllitiofenoksi)-propyyliamiini, sp. 98-100^o.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyyllitiofenok-
si)-propyyliamiini reagoimaan asetyylikloridin kanssa dikloo-
rimetaanissa huoneen lämpötilassa trietyyliamiinin läsnäol-
25 lessa saadaan N-metyyli-N-asetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyyli-
tiofenoksi)-propyyliamiini.

Esimerkki 10:

Liuos, jossa on 3,0 g N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-
metyyllitiofenoksi)-propyyliamiinia 350 ml:ssa metanolia, li-
30 sätään tipoittain typpiatmosfäärissä 30 minuutin kuluessa
liuokseen, jossa on 4,8 g natriumperjodaattia 160 ml:ssa vet-
tä. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia huo-
neen lämpötilassa, lisätään se 500 ml:aan vettä ja uutetaan
2 x 250 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan
35 kaliumkarbonaatin päällä ja liuotin haihdutetaan tyhjössä,
jolloin saadaan öljy. Saattamalla reagoimaan ekvivalenttisen
määrän kanssa oksaaliappoa, joka on liuotettu eetteriin, ja

kiteyttämällä 3 kertaa muodostunut suola metanoli/eetteristä saadaan N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metyylisulfinyyli)-noksi)-propyyliamiini-oksalaatti, sp. 112-155°.

Esimerkki 11:

- 5 Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan olen-
naisesti edellä olevien esimerkkien mukaisesti:

Yhdiste	NR ₁ R ₂	X	(R ₃) _n	Ar	Suola	sp.°C
11/1	N(CH ₃) ₂	O	H	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	oksalaatti	76-79 haj.
11/2	N(CH ₃) ₂	O	H	C ₆ H ₅	oksalaatti	120-122
10 11/3	N(CH ₃) ₂	O	H	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	oksalaatti	118-120
11/4	N(CH ₃) ₂	O	H	3-CH ₃ SC ₆ H ₄	oksalaatti	125-127
11/5	N(CH ₃)C ₂ H ₅	O	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	oksalaatti	56-58
11/6	N(CH ₃) ₂	O	3-Cl	4-CH ₃ -S-C ₆ H ₄	oksalaatti	106-108
11/7	NHCH ₃	O	H	C ₆ H ₅	HCl	136-138
15 11/8	N(CH ₃) ₂	N-CH ₃	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	oksalaatti	118-120
11/9	N(C ₂ H ₅) ₂	O	H	C ₆ H ₅	HCl	122-124

Lähtöaineet valmistetaan edellisten esimerkkien mukai-
sesti:

- 20 2-bentsyyli-3-dimetyyliamino-propionihappo-metyylieste-
ri (kts. esimerkki 1) valmistetaan edullisesti myös seuraa-
valla tavalla:

- 25 Jäähdytetään 1800 ml metanolia -35°:n lämpötilaan ja li-
sätään siihen 500 g nestemäistä dimetyyliamiinia. Sitten li-
sätään liuos, jossa on 500 g akryylihappometyyliesteriä 850
ml:ssa metanolia, jolloin lämpötila pidetään -50 - -60°:ssa.
Reaktioseos pidetään 2½ tuntia -50 - -60°:ssa ja sitten yön
yli huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan pois tyhjös-
sä ja jäännös tislataan alennetussa paineessa. Saadaan 3-di-
metyyliamino-propionihappo-metyyliesteri, joka kiehuu 60-70°:
30 ssa/16 mm Hg.

Liuos, jossa on 101 g di-isopropyliamiinia 200 ml:ssa
tetrahydrofuraania, jäähdytetään typpiatmosfäärissä -78°:n
lämpötilaan ja tässä lämpötilassa siihen lisätään tipoittain
2,1M n-butyylilitiumia tetrahydrofuraanissa (470 ml). Reak-

tioseosta sekoitetaan tässä lämpötilassa $\frac{1}{2}$ tuntia, siihen lisätään liuos, jossa on 179 g heksametyylifosforiamidia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan -78° :ssa puoli tuntia edelleen.

- 5 Samassa lämpötilassa siihen lisätään tipoittain liuos, jossa on 125 g N,N-dimetyyliamino-propionihappo-metyyliesteriä 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan edelleen 20 minuuttia. -78° :ssa lisätään sitten liuos, jossa on 171 g bentsyylibromidia 300 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta se-
- 10 koitetaan tässä lämpötilassa 2 tuntia, sitten se hajotetaan ensin 250 ml:lla kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta ja tämän jälkeen 250 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumkloridiliuosta. Seokseen lisätään 1500 ml eetteriä. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros uutetaan 4 x 200
- 15 ml:lla eetteriä. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi. Saatu öljy liuotetaan jälleen 300 ml:aan eetteriä, eetteriliuos pestään 100 ml:lla vettä ja vesipitoinen kerros uutetaan jälleen 3 x 100 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteriliuokset kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi. Saadaan öljy, joka
- 20 puhdistetaan fraktioidun tislauksen avulla. Saadaan 2-bentsyyli-3-dimetyyliamino-propionihappo-metyyliesteri, joka kiehyy 104° :ssa/0,2-0,4 mm Hg.

Esimerkki 12:

- 25 Edellä olevien esimerkkien yhdisteet testataan niiden kelpoisuuden suhteen estää tritium-merkityn serotoniinin imeytyminen rotan isojen aivojen synaptosomaalisissa hermopäissä in vitro, jolloin olennaisesti menetellään Thornburg'in ja Moore'n julkaisussa Res.Comm.Pathol.Pharmacol. 5, 81 (1973)
- 30 esittämän menetelmän mukaisesti. Testiyhdisteen esi-inkubointijakso (yhdiste käytetään etanolisessa liuoksessa) isojen aivojen synaptosomi-suspensiolla syöpäpuskuriliuoksessa on 5 minuuttia. Inkubointiaika tritium-merkityn serotoniini (^3H -5-HT) lisäyksen jälkeen n. 1×10^{-7} M:n loppukonsentraatioon on
- 35 4 minuuttia. Testiyhdisteen konsentraatio, joka tarvitaan vähentämään serotoniinin imeytymistä 50 %:lla kontrolloiarvosta, so. IC_{50} -arvo, määritetään graafisesti ja esitetään mikromo-

laarisena konsentraationa. Testiyhdisteen konsentraatio, joka tarvitaan vähentämään norepinefriinin (NE)-imeytymistä 50 %:lla kontrolloiarvosta, so. IC_{50} -arvo, määritetään vastavalla tavalla siten, että käytetään tritiumilla merkittyä norepinefriiniä (3H -NE) ja arvo ilmaistaan samoin mikromolaarisena konsentraationa.

Yhdisteet esimerkistä		5-HT-imeytymisen esto IC_{50} (μM)	NE-imeytymisen esto IC_{50} (μM)
10	1	0,49	15,25
	2	0,03	5,0
	3/1	0,43	4,3
	3/2	0,27	10,8
	3/3	1,3	5,3
15	3/4	1,49	12,0
	3/5	6,1	39,5
	3/6	2,7	16,1
	3/7	1,22	12,5
	3/8	1,25	3,25
20	3/9	1,53	8,1
	3/10	2,25	6,9
	3/11	1,95	7,6
	3/12	1,52	4,3
	3/13	0,59	1,44
25	4/14	0,67	7,1
	3/15	6,0	32,0
	3/16	0,56	0,57
	4	0,39	12,6
	5	0,94	1,39
30	6/1	0,44	1,25
	6/2	0,14	2,5
	6/3	2,7	11,0
	8	5,4	8,9

Esimerkki 13:

10 000 tabletin valmistus, joista jokainen sisältää 10 mg esimerkin 4 mukaista aktiivista ainetta:

Aineosat:

35	N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-hydrokloridia	100,00 g
	maitosokeria	1157,00 g
40	maissitärkkelystä	75,00 g
	polyetyleeniglykoli 6000	75,00 g
	talkkijauhoa	75,00 g
	magnesiumstearaattia	18,00 g
	puhdistettua vettä	q.s.

Menetelmä:

Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine sekoitetaan maitosokerin, talkin, magnesiumstearaatin ja puolen tärkkelysmäärän kanssa sopivassa sekoittimessa. Tärkkelyksen loppuosa suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyetyleeniglykolin 150 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu tahna lisätään jauheisiin ja granuloidaan mahdollisesti lisäämällä vielä vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35^o:ssa, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja purettetaan tableteiksi, joiden läpimitta on 6,4 mm ja joissa on murtoura.

Esimerkki 14:

10 000 kapselin valmistus, joista jokainen sisältää 25 mg esimerkin 4 mukaista aktiivista ainetta:

Aineosat:

N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyli-fenoksi)-propyyliamiini-hydrokloridia	250,0 g
maitosokeria	1650,0 g
20 talkkijauhetta	100,0 g

Menetelmä:

Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine homogenoidaan ensin talkin kanssa ja tämän jälkeen maitosokerin kanssa sopivassa sekoittimessa. Kapselit n:o 3 täytetään kulloinkin 200 mg:lla seosta täyttökoneella.

Vastaavalla tavalla valmistetaan tabletteja tai kapsleita, jotka sisältävät jotakin toista keksinnön mukaista yhdistettä, esimerkiksi jotakin edellä olevien esimerkkien mukaista yhdistettä.

Esimerkki 15: N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli-
tio)-propyyliamiinioksaatti

Liuos, jossa on 2,7 g dimetyyliamiinia ja 5,52 g 2-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli-*tio*)propionaldehydiä etanolissa, hydrataan täydellisesti käyttäen 10%:ista palladium-hiiltä (0,5 g) katalysaattorina. Katalysaattori suodatetaan pois ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 2-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli-*tio*)-N,N-dimetyyli-propyyliamiini, joka puhdistetaan oksalaattisuolana, sul.p. 124-127 °C.

Ylläolevan valmisteon lähtöaine saadaan seuraavasti:

Seosta, jossa on p-metoksitiofenolia (14,0 g), 2-bentsyyli-*prop*-2-enaalia (15,0 g) [M. Brink ja E. Schjanberg, J. Prakt. Chem., 323, 836 (1981)] ja trietyyliamiinia (1 g), pidetään 80 °C:ssa 24 tuntia typpi-atmosfäärissä. Reaktioseos uutetaan vesi/eetteriseokseen (300 ml/300 ml). Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (200 ml) ja vedellä (200 ml), kuivataan (natriumsulfaatti) ja haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 2-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli-*tio*)-propionaldehydi öljynä, joka käytetään ilman enempää puhdistamista propyyliamiinijohdannaisen valmistuksessa.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ($X = 0$) voidaan saada samalla tavalla, mutta Michael-additio suoritetaan 1 mooliekvivalentin natriummetoksidia läsnäollessa.

Esimerkki 16: N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-
propyyliamiinioksaatti

Liuos, jossa on N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-propionamidia (3,1 g) eetterissä (240 ml), lisätään tiipoittain sekoittaen 30 min aikana litiumaluminiumhydridiin (1,2 g) eetterissä (150 ml) kuivan typen atmosfäärissä. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan ja jäähdytetään sitten 0 °C:seen. Reaktioseos sekoitetaan ja liuo-

tin poistetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-N,N-dimetyyli-propyyli-amiini, joka puhdistetaan oksalaattisuolana, sul.p. 120-121 °C.

Ylläolevan valmisteen lähtöaine saadaan seuraavasti:

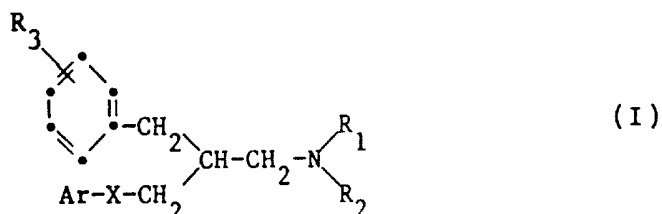
Liuos, jossa on 2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-propionaldehydiä (12,0 g, valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 16) asetonissa (200 ml) ja rikkihapossa (25 ml) käsitellään kromitrioksidilla (7 g) sekoittaen huoneenlämmössä 24 tuntia. Reaktioseos kaadetaan jään (500 g) ja eetterin (500 ml) päälle ja eetterikerros pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (2 x 200 ml) ja vedellä (200 ml). Eetteriliuos haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös muunnetaan suoraan happokloridiksi.

2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-propionihapon (7 g) liuosta tionyylikloridissa (100 ml) keitetään palautusjähdyttään 4 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan alennetussa paineessa ja happokloridi käytetään puhdistamatta.

Liuosta, jossa on dimetyyliamiinia (3,0 g) ja 2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-propionyylikloridia (6,1 g) dikloorimetaanissa (350 ml), sekoitetaan huoneenlämmössä 18 tuntia ja kaadetaan sitten kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen (350 ml). Orgaaninen faasi pestään vedellä (150 ml), kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-metoksifenoksi)-propionamidi kiteisenä, kun on trituroitu eetterin kanssa.

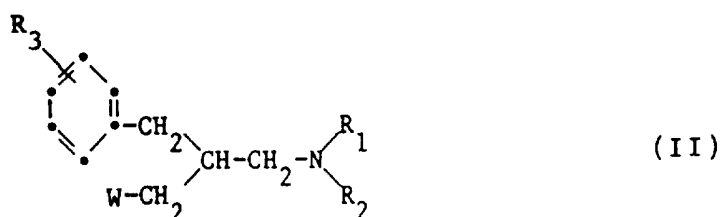
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti aktiivisten, yleisen kaavan I

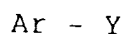


mukaisten propyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, missä kaavassa kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä typpiatomin kanssa piperidinoa; R_3 merkitsee vetyä tai halogeenia; Ar merkitsee mahdollisesti yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, alempialkyylimerkaptto, alempialkyyli-sulfinyyli, halogeeni ja trifluorimetyyli, tai alempialkyleenidioksilla substituoitua fenyyliä ja X merkitsee happiatomia, rikkiatomia tai alempialkyyli-iminoa, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II



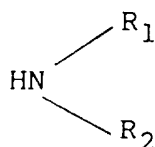
mukainen yhdiste tai sen happoadditiosuola kondensoidaan kaavan III



(III)

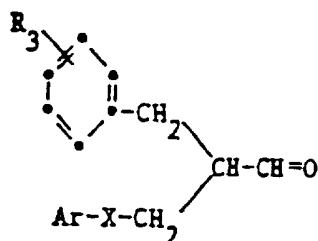
mukaisen yhdisteen kanssa, joissa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 ja Ar on yllä esitetyt merkitykset, toinen symboleista W ja Y merkitsee ryhmää -XH tai XH:ta metallisuolan muodossa, jolloin symbolilla X on yllä esitetty merkitys, ja toinen merkitsee reaktiokkyistä esteriryhmää, kuten fluoria tai ryhmää XH N,N'-disubstituoituna iso-virtsaa-aine- tai isotio-virtsaa-ainejohdannaisena, tai

b) kaavan IV



(IV)

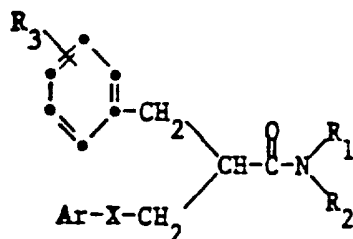
mukainen amiini tai sen happoadditiosuola kondensoidaan pelkistävissä olosuhteissa kaavan V



(V)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa symboleilla Ar, X ja R_3 on edellä esitetyt merkitykset, tai

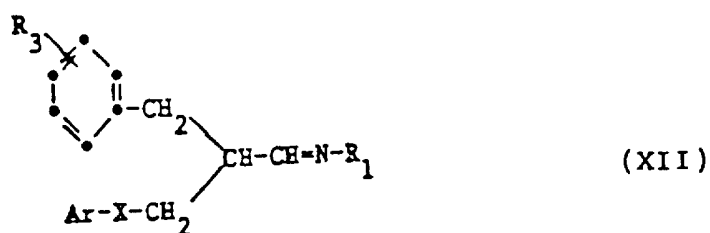
c) pelkistetään kaavan XI mukainen yhdiste,



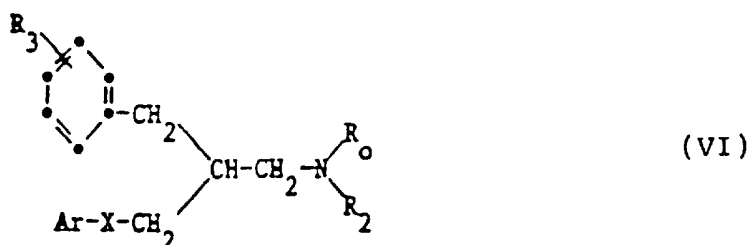
(XI)

jossa R_1 , R_2 , R_3 , X ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) hydrataan kaavan XII mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_3 , Ar ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
e) kaavan VI



mukaisesta yhdisteestä, jossa symboleilla R_2 , R_3 , X ja Ar on yllä esitetyt merkitykset, ja R_0 merkitsee aminosuojaryhmää, lohkaistaan ryhmä R_0 ja saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety, ja eristetään saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, tai

f) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 tai R_2 tarkoittaa asyyliiryhmää, muutetaan pelkistämällä kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 ja/tai R_2 tarkoittaa alempialkyyliä, jonka jälkeen haluttaessa

saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat alempialkyyliä, muutetaan esim. katalyyttisellä ilmahapetuksella kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyä, tai

saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar tarkoittaa 4-metyylimerkaptofenyylä, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Ar tarkoittaa metyyli-sulfinyyli-fenyylä, ja/tai haluttaessa

saatu vapaa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi tai saatu suola vapaaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tai

toiseksi suolaksi.

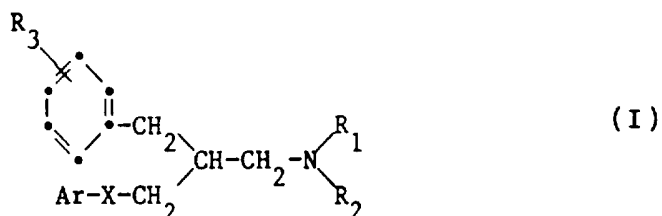
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan N,N-dimetyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyllifenoksi)propyyliamiini tai jokin sen happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan N,N-dimetyyli-2-(3-klooribentsyyli)-3-(4-metyylimerkaptofenoksi)propyyliamiini tai jokin sen happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan N-metyyli-2-bentsyyli-3-(4-trifluorimetyyllifenoksi)propyyliamiini tai jokin sen happoadditiosuola.

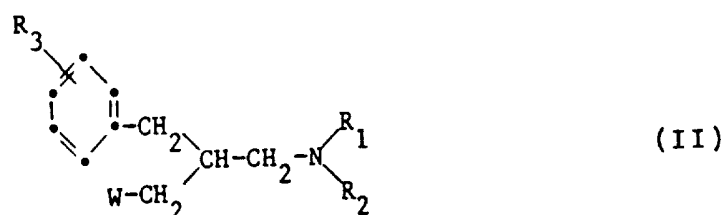
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt aktiva propylaminderivat med den allmänna formeln I



i vilken formel var och en av symbolerna R_1 och R_2 betecknar väte eller lågalkyl, eller R_1 och R_2 betecknar tillsammans med kväveatomen piperidino; R_3 betecknar väte eller halogen, Ar betecknar fenyl, som är eventuellt substituerad med en eller två substituenten valda av lågalkyl, lågalkoxi, lågalkenyloxi, lågalkylmerkapt, lågalkylsulfinyl, halogen och trifluormetyl, eller med en lågalkenyldioxi och X betecknar en syreatom, en svavelatom eller lågalkylimino, och syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln II



eller ett syraadditionssalt därav kondenseras med en förening med formeln III

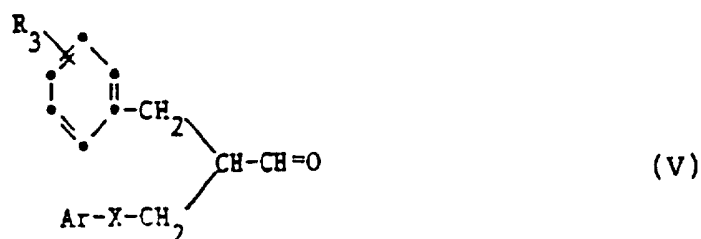


i vilka symbolerna R_1 , R_2 , R_3 och Ar har de ovan angivna beteckningarna, en av symbolerna W och Y betecknar gruppen -XH eller XH i form av ett metallsalt, varvid symbolen X har den ovan angivna beteckningen, och den andra betecknar en reaktionsduglig estergrupp, såsom fluor eller gruppen XH såsom ett N,N'-disubstituerat iso-urinämne- eller iso-tio-urinämnederivat, eller

b) en amin med formeln IV



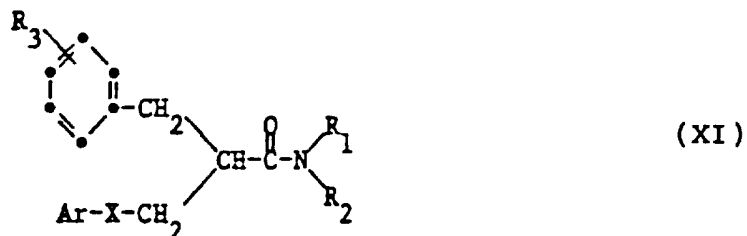
eller ett syraadditionssalt därav kondenseras i reducerande förhållanden med en förening med formeln V



i vilken symbolerna Ar, X och R_3 har de ovan angivna beteck-

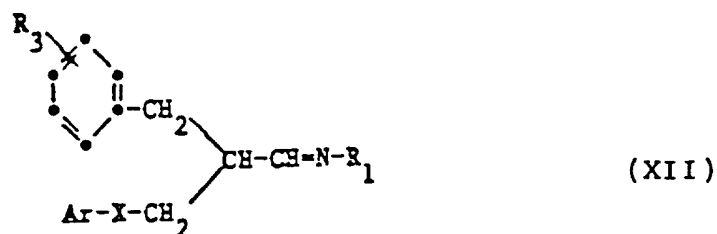
ningarna, eller

c) en förening med formeln XI



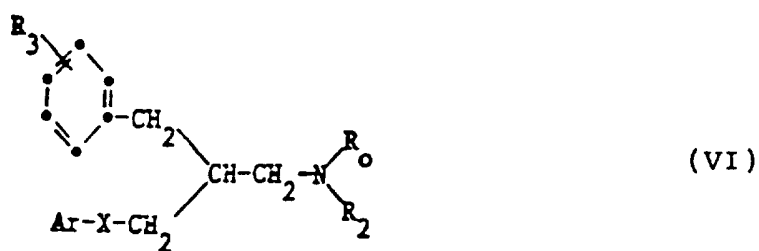
i vilken R_1 , R_2 , R_3 , X och Ar betecknar detsamma som ovan, reduceras, eller

d) en förening med formeln XII



i vilken R_1 , R_3 , Ar och X betecknar detsamma som ovan, hyd-
reras, eller

e) från en förening med formeln VI



i vilken symbolerna R_2 , R_3 , X och Ar har de ovan angivna be-
teckningarna och R_0 betecknar en aminoskyddsgrupp, avspaltas
gruppen R_0 och erhålls en förening med formeln I, i vilken
 R_1 är väte, och isoleras de erhållna föreningarna med for-
meln I, eller

f) en förening med formeln I, vari R_1 eller R_2 betecknar

en acylgrupp, omvandlas genom reducering till en förening med formeln I, i vilken R_1 och/eller R_2 betecknar lågalkyl, varefter, om så önskas,

en erhållen förening med formeln I, vari R_1 och R_2 betecknar lågalkyl, omvandlas, t.ex. med katalytisk luftoxidering, till en förening med formeln I, vari R_1 och R_2 betecknar väte, eller

en erhållen förening med formeln I, vari Ar betecknar 4-metylmerkaptofenyl, oxideras till en förening med formeln I, vari Ar betecknar metylsulfinylfenyl, och/eller, om så önskas,

en erhållen fri förening med formeln I överförs i ett salt eller ett erhållet salt till en fri förening med formeln I eller ett annat salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N,N-dimetyl-2-bensyl-3-(4-trifluormetylfenoxi)propylamin eller ett syraadditionssalt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N,N-dimetyl-2-(3-klorbensyl)-3-(4-metylmerkaptofenoxi)propylamin eller ett syraadditionssalt därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-metyl-2-bensyl-3-(4-trifluormetylfenoxi)propylamin eller ett syraadditionssalt därav.