

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 152755 B



(21) Patentansøgning nr.: 0230/78

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 253/06

(22) Indleveringsdag: 17 jan 1978

(41) Alm. tilgængelig: 22 jul 1978

(44) Fremlagt: 09 maj 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 jan 1977 US 761177 06 jun 1977 US 803927

(71) Ansøger: THE *DOW CHEMICAL COMPANY; 2030 Abbott Road; Midland; County of Midland; Michigan, US

(72) Opfinder: Albert Joseph *Schuster; US, John *Martin; US, David Mark *Spatz; US, Paul James *Widner; US

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 3-substituerede tetrahydro-1,2,4-triaziner eller farmaceutisk acceptable salte heraf

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3428635, 3471486, 3497509
Andre Publikationer : Journal Medical Chemistry
12 (1969) side 257-60.

DK 152755 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 3-substituerede tetrahydro-1,2,4-triaziner med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R, R¹, A, B, m og n har de sammesteds angivne betydninger. Fremgangsmåden er ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Visse af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er hidtil ukendte, nemlig 3-(1,2-diarylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triaziner med den almene formel I, hvor m er nul, n er 1, R er hydrogen eller metyl, R¹ er hydrogen eller metyl, og A og B er uafhængigt af hinanden naftyl, 1,3-benzodioxol-5-yl, fenyl eller substitueret fenyl med en eller to dele valgt blandt lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen og naftyl med det forbehold at A kan ikke være fenyl når B er fenyl eller naftyl. Disse hidtil ukendte forbindelser har vist sig at have både anti-depressiv og angstlindrende virkning ved indvortes indgift til et pattedyr. I nærværende beskrivelse og i kravene vil udtrykket "psykoaktivt middel" referere til en forbindelse som har såvel angstlindrende som antidepressante egenskaber.

Opfindelsen sigter også på fremstilling af farmaceutisk acceptable salte af de omhandlede, hidtil ukendte 3-(1,2-diarylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triaziner og i nærværende beskrivelse og i kravene angiver betegnelsen "farmaceutisk acceptable salte" forbindelsernes ikke-toxiske syreadditionssalte, hvis anioner er forholdsvis uskadelige for dyr i doser der svarer til en god psykoaktiv virkning således at den frie bases gunstige virkninger ikke forvanskes af bivirkninger som kan tilskrives anionerne. Farmaceutisk acceptable salte indbefatter dem der afledes fra mineralsyrer såsom saltsyre og svovlsyre og fra organiske syrer såsom mælkesyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre, glutarsyre, citronsyre, æblesyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre og vinsyre og lignende.

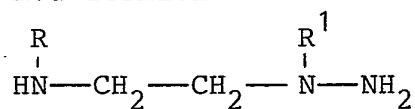
En foretrukket gruppe af de omhandlede, hidtil ukendte forbindelser omfatter sådanne med den almene formel I, hvor m er nul, n er 1, R og R¹ er hydrogen, og den ene af grupperne A og B er en substitueret fenylgruppe og den anden er en fenylgruppe

eller en substitueret fenyylgruppe, hvor substituenterne på fenyylgrupperne er valgt blandt lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, samt farmaceutisk acceptable salte deraf.

Såvel i US patentskrift nr. 3.428.635 som i Journ. Med. Chem. 12, 257-260 (1969) er der beskrevet en fremgangs-
 5 måde til fremstilling af et 1,4,5,6-tetrahydrotriazin ved anvendelse af et nitril. Ved den kendte fremgangsmåde anvendes der desuden et β -hydroxyalkylhydrazin med formlen



mens der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen benyttes et
 15 2-aminoætylhydrazin med formlen



Dette indebærer en forskel i reaktionsmekanismen, således at der ikke ved den kendte fremgangsmåde direkte kan fremstilles 1,4,5,6-tetrahydrotriaziner, hvor nitrogenatomet i 4-stillingen er substitueret, mens der ved fremgangsmåden ifølge nærværende opfindelse fremstilles både 4-usubstitue-
 20 rede og 4-substituerede tetrahydrotriaziner. Desuden anvendes der ved den kendte fremgangsmåde koncentreret svovlsyre, hvis toxicitet er velkendt, mens der ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kun kræves nærværelse af en katalytisk mængde svovl eller et overgangsmetalsalt. Ved den nye fremgangsmåde undgår man således anvendelse af kon-
 25 centreret svovlsyre, hvilket er særlig vigtigt, når der arbejdes i industriel målestok. Endelig skal det nævnes, at der ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse opnås udbytter, som i det mindste er ca. dobbelt så store som ved den kendte teknik.

35 US patentskrifterne nr. 3.497.509 og 3.471.486 beskriver en fremgangsmåde til fremstilling af et 1,4,5,6-te-

i reaktionsskemaet har m , n , R , R^1 , A og B de tidligere angivne betydninger.

Omsætningen mellem nitrilet og 2-aminoætylhydrazinet kan gennemføres i et passende opløsningsmiddelsystem, sædvanligvis i en højtkogende alkohol, men reaktionen kan også gennemføres i fravær af opløsningsmiddel ved simpelt hen at blande reaktanterne sammen med en katalytisk mængde af et overgangsmetalsalt eller elementært svovl. Reaktionen forløber sædvanligvis hurtigere i fravær af opløsningsmiddel, men når produktet fremstilles i store portioner er det ofte ønskeligt at anvende noget opløsningsmiddel for at nedsætte reaktanternes viskositet for at lette sammenblandingen. I nærværende beskrivelse angiver betegnelsen katalytisk mængde den mængde af overgangsmetalsalt eller elementært svovl der kræves til at omdanne ækvimolære mængder af hydrazinet og nitrilet til 1,2,4-triazinproduktet. Overgangsmetalsaltene ferriklorid og zinkacetat viste sig at give tilfredsstillende resultater. Elementært svovl foretrakkes særligt på grund af dets lette tilgængelighed, og det afgives fra reaktionsmassen idet det kun efterlader spormængder i slutproduktet.

Som nævnt ovenfor har svovl vist sig at være en foretrukket katalysator ved gennemførelse af fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Reaktionen gennemføres almindeligvis ved en temperatur på mellem 70 og 100°C, fortrinsvis fra 85 til 95°C. Der kan arbejdes ved lavere temperaturer, men reaktionshastigheden nedsættes. Temperaturer over ca. 120°C får hydrazin/svovl-komplekset til at fordampe ud af reaktionsblandingen og fører til nedsatte udbytter og dannelse af urenheder.

De forskellige nitrilmellemprodukter fremstilles ved kendte metoder som er beskrevet i litteraturen. Se fx Synthesis 441-456, august 1973, J. Org. Chem. 36, 2948(1971) og Tetrahedron Letters nr. 14, side 1509-1511(1966). Også 2-aminoætylhydrazinerne fremstilles ifølge metoder der er beskrevet i litteraturen.

Tetrahydrotriazinprodukterne vundet ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde kan om ønsket let omdannes til hydrohalogenidsalte ved syrning med et i forvejen udvalgt hydrohalogenid.

Forbindelser med formel I, hvor R^1 er metyl og R er

hydrogen eller metyl, kan også let vindes ud fra de tilsvarende N-usubstituerede forbindelser ved almindelige procedurer til metylering.

Som en udførelsesform for opfindelsen er fremstilling af 3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin gennemført i eksperimentelle udviklingsundersøgelser både i små laboratorieportioner og i store produktionsportioner, og de herved vundne resultater er sammenfattet i det følgende.

Forbindelsen 3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin fremstilles mest hensigtsmæssigt ved en totrinssyntese, hvoraf det sidste trin udgør fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. I det første trin fremstilles mellemproduktet 2,3-difenylpropionitril ved en faseoverføringskatalysereaktion som involverer benzylcyanid og benzylchlorid i nærværelse af vandigt natriumhydroxyd. Reaktionen af denne almene type er veldokumenterede i litteraturen. I det andet trin ringsluttet 2,3-difenylpropionitril og 2-aminoætylhydrazin i nærværelse af svovl til dannelse af 3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin. Triazinet kan om ønsket let omdannes til hydrogenhalogenidsaltet ved syrning med et i forvejen udvalgt hydrogenhalogenid.

Som nævnt ovenfor kan man ved den samme generelle procedure som er beskrevet ovenfor let fremstille de hidtil ukendte substituerede 3-diarylætyl-tetrahydro-1,2,4-triazinforbindelser som har angstlindrende virkning.

De omhandlede, hidtil ukendte substituerede 3-diarylætyl-tetrahydro-triaziners angstdæmpende og antidepressive egenskaber eftervistest ved hjælp af farmakologiske forsøg.

Forbindelser med angstdæmpende egenskaber blokerer den stressfremkaldte forøgelse af serum-corticosteroid-niveauer. Se British Medical Journal, 1971 (2), side 310-313. corticosteroidniveauer hos stressede hanrotter der var behandlet med 20 mg/kg af den aktive forbindelse indgivet ved intraperitoneal indsprøjtning sammenlignedes med corticosteroid-niveauer hos stressede hanrotter forbehandlet med saltvand. 3 ml blod opsamledes ved hjælp af hjertepunktur efter metoxyfluran-anæstesi. Efter størkning centrifugeredes blodet for at fraskil-

le serummet til anvendelse i corticosteroidanalysen.

Analysen gennemførtes ved at sætte 5 ml metylenklorid til 300 µl af serumprøven og sammenhvirvle prøven i 15-20 sekunder. Prøverne centrifugeredes derpå ved 41 x g i ca. 5 minutter. Lipidlaget fjernedes ved opsugning og 3 ml af metylenkloridfraktionen overførtes til et rent reagensglas. Til denne prøve 5 sattes 3 ml fluoresensreagens (25% ætanol og 75% koncentreret svovlsyre) og der sammenhvirvledes i 5 sekunder. Fluoresensfremkaldelsen var tilendebragt på 20 minutter og aflæstes på et 10 Perkin-Elmer^(R) fluormeter model 204 ved en anslagsbølglængde på 470 mµ og en analyseringsbølglængde på 530 mµ. Denne prøve måler fri cortisol og corticosterol. Corticosteroidværdierne beregnedes på følgende måde:

15
$$\text{corticosteroid } (\mu\text{g}\%) =$$

$$\frac{\text{prøvens fluoresens} - \text{blindprøves fluoresens}}{\text{fluoresens af standardprøve} - \text{blindprøves fluoresens}} \times 25 \mu\text{g}\%.$$

20 Ved anvendelse af den ovenfor beskrevne metode viste de omhandlede forbindelser sig at have antiangstvirkning. Resultaterne er vist i tabel I nedenfor. Værdier under 100% er betegnende for virkning.

25 Antidepressantvirkningen afprøvedes ved hjælp af reserpin-ptosis-prøven. Grupper på fire mus fik indgivet 30 mg/kg af 3-(1,2-diaryletyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazinforbindelserne ved intraperitoneal indsprøjtning ved hjælp af en vandig 30 bærer. En tilsvarende gruppe mus, der tjente som kontroldyr, fik kun indsprøjtet bæreren. Efter 30 minutter fik begge grupper mus indsprøjtet 2,5 mg/kg reserpin subkutan. Indgiften af reserpin til kontrolmusene gav en klassisk fremadskriden af symptomer som 35 begynder med en sænkning af øjenlågene (ptosis) og senere kulminerer de i en depression som er udbredt over hele organismen med formindsket spontan motorisk aktivitet og formindsket reaktion over for auditive og berøringssmæssige stimuli. De dyr som har fået indsprøjtet triazinforbindelsen blev efter 45 minutter gra-

dueret på følgende grundlag: ingen ptosis = 0, delvis ptosis = 1, fuldstændig ptosis = 2. Fuldstændig beskyttelse mod reserpin-fremkaldt ptosis giver en værdi på 0 eller 100%. Den procentuelle beskyttelse for hver af forbindelserne er vist i tabel I.

5

TABEL I

	<u>Forbindelse fremstillet ifølge eksempel nr.</u>	<u>% inhibering af reserpin-ptosis</u>	<u>serum-corticosteroid-niveauer $\mu\text{g } \%$</u>
	13	63	25
10	14	88	13
	15	38	82
	16	38	67
	17	25	32
	18	50	62
15	19	88	75
	20	38	52
	21	50	33
	22	25	33
	23	88	39
20	24	63	79
	25	13	72
	26	42	39
	27	25	62
	28	50	77
25	29	13	77
	Saltvand (kontrol)	0	100

30

Det fremgår af tabel I at forbindelserne ifølge eksempel 13, 14, 21, 22 og 26 er særligt aktive som antiangstmidler. Selvom de andre forbindelser som er vist i tabellen er mindre aktive end forbindelserne ifølge eksempel 13, 14, 21, 22 og 26 viser de også en signifikant virkning som antiangstmidler. Ud over de angstlindrende

35

egenskaber som allerede er omtalt viste følgende forbindelser sig også at være højaktive som antidepressanter og som sådanne er de

derfor særligt foretrukne som psykoaktive midler, dvs. midler der både har angstlindrende og antidepressante egenskaber:

3-(2-(4-klorofenyl)-1-fenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydroklorid (eksempel 14);

5 3-(1-(4-metylfenyl)-2-fenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydroklorid (eksempel 16);

3-(2-(2,6-diklorfenyl)-1-fenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydroklorid (eksempel 23).

10

Eksempel 1

3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydroklorid

Trin 1: En reaktionsbeholder bestående af en 2 liters rundbundet kolbe forsynet med en mekanisk omrører, termometer, nitrogenindføring og tilbagesvalingskondensator fyldtes med 585 g (574 ml, 5,0 mol) benzylcyanid, 250 ml 50% natriumhydroxyd og 12,5 g (0,055 mol, 4,4 mol %) benzyltriætylammoniumklorid. Mens temperaturen holdtes på ca. 50°C i et koldt vandbad tilsattes langsomt 224,4 g (1,77 mol) benzylklorid dråbevis i løbet af en periode på ca. en

15

20

25

time. Reaktionsmassen omrørtes i yderligere en time hvorefter 400 ml deioniseret vand tilsattes for at opløse natriumkloridet og der fremkaldtes en adskillelse af det vandige og det organiske lag. Hvis der dannedes en emulsion i dette trin tilsattes metylenklorid. Det organiske lag destilleredes for at fraskille 2,3-difenypropionitrilet fra de øvrige reaktanter og urenheder. Forbindelsens identitet blev fastslået ved elementæranalyse og ved kernemagnetisk resonans-, infrarøde og massespektrofotometriske resultater.

Trin to: 35,0 g (0,169 mol) af det i trin 1 fremstillede nitrilmellemprodukt opvarmedes under nitrogen med 0,379 g (0,012 gramatom, 7 mol %) svovl til ca. 70°C i en 100 ml rundbundet kolbe indtil svovlet opløstes (ca. 2 timer). Reaktionsbeholderen fyldtes med 25,4 g (0,338 mol, 2 ækvivalenter) 2-aminoætylhydrazin. Temperaturen hævedes til ca. 100°C og holdtes der i ca. 5 timer.

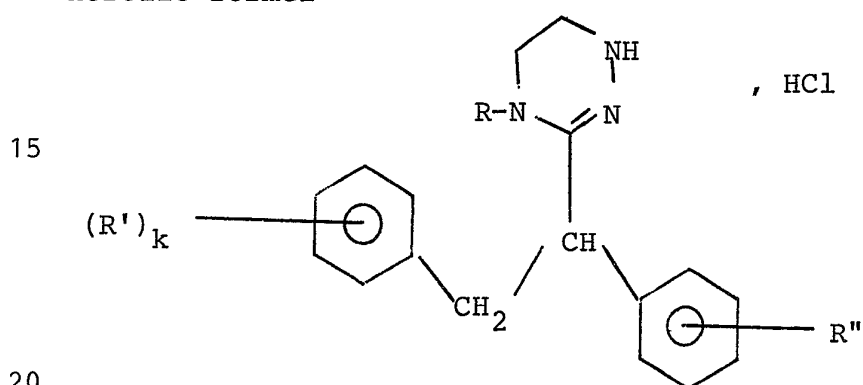
30

35

Reaktionsmassen afkøledes til ca. 50°C hvorefter der tilsattes 75 ml toluen efterfulgt af ekstrahering med 75 ml vand.

Der tilsattes 35 ml absolut alkohol og blandingen kogtes tilbagesvaling mens der bobledes hydrogenklorid ind i kolben. 3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydrokloridet udkrystalliseredes og filtreredes fra og vaskedes derpå med en blanding af toluen og ætanol i forholdet 90/10. Produktet tørredes under vakuum. Elementæranalyse, røntgenstrålekristallografi, kernemagnetisk resonansspektrum og massespektrofotometri anvendes til at bekræfte strukturen.

Under anvendelse af den ovenfor beskrevne generelle procedure fremstilledes et antal beslægtede forbindelser med den generelle formel



hvor k er et helt tal 1 eller 2. Disse forbindelser er vist i tabel II.

25

TABEL II

Eksempel nr.	R	R'	R''
2	CH ₃	H	H
3	H	H	4-OCH ₃
4	H	4-NO ₂	H
5	H	3,4-di-OCH ₃	H
6	H	2-pyridyl	H
7	H	4-pyridyl	H
8	H	2-naftyl	2-naftyl
9	H	H	2-naftyl
10	H	H	1-naftyl
11	H	1-naftyl	H

30

35

Foruden de ovenfor viste forbindelser fremstilledes forbindelser som ikke har den almene formel i tabel II under anvendelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Forbindelserne indbefatter:

- 5 1,4,5,6-tetrahydro-3-(naftalenylmetyl)-1,2,4-triazin-monohydroklorid og
 3-(2-(4-klorfenyl)-1-((metylfenyl)-sulfonyl)-ætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin.

10 Eksempel 12

Under anvendelse af i det væsentlige samme procedure som angivet ovenfor fremstilledes to portioner indeholdende 25,5 kg og 26,5 kg 3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydroklorid. Det rå udbytte viste sig at være henholdsvis
 15 65,1% og 70,0%. Efter omkrystallisation fra ætanol var udbyttet af det rensede produkt henholdsvis 42,5 % og 53,1 %.

Det viste sig at svovlkatalysatoren kunne sættes direkte til det smeltede nitril uden at det var nødvendigt med langvarig opvarmning for at opløse svovlet i reaktionens trin to. Således
 20 nedsattes den samlede portionstid væsentlig i forhold til det der er angivet i eksempel 1.

Eksempel 13

25 3-(2-(4-fluorfenyl)-1-fenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydroklorid

En blanding indeholdende 5,0 g 1-fenyl-2-p-fluorfenylpropionitril og 0,5 g elementært svovl anbragtes i en 50 ml rundbundet kolbe forsynet med en kondensator, magnetisk omrører
 30 og opretholdt under en nitrogenatmosfære. En minimal mængde 2-metoxyætanol (5 ml) tilsattes og blandingen opvarmedes til 90°C i to timer for at opløse svovlet. Til den opvarmede opløsning indsprøjtedes langsomt 3,3 g 2-aminoætylhydrazin og den resulterende blågrønne reaktionsmasse opvarmedes til 90°C i 18 timer.

35 Reaktionsmassen bratkøledes ved tilsætning af 30 ml toluen, overførtes til en skilletragt hvor der tilsattes yderligere 70 ml toluen.

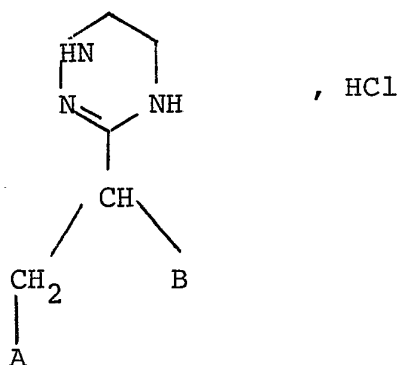
Toluenen vaskedes med vand og mættet natriumkloridopløsning. Det organiske lag skiltes fra, tørredes med natriumsulfat og filtreredes. Der bobledes tørt hydrogenkloridgas ind i toluenopløsningen til dannelse af 3-(2-(4-fluorfenyl)-1-fenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-monohydrokloridet som et bundfald. Det rå produkt tørredes under vakuum og omkrystalliseredes fra isopropanol. Saltet viste sig at have smeltepunkt på 220-222°C.

Beregnet:	C 63,84	H 5,79	og	N 13,14
Fundet:	C 63,95	H 6,02	og	N 13,09 %.

Under anvendelse af i det væsentlige samme procedure som beskrevet i eksempel 13 fremstilledes andre 3-(1,2-diarylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triaziner med den almene formel

15

20



25 Forbindelserne er beskrevet i tabel III nedenfor:

30

35

TABEL III

Eksempel nr.	A	B	Smeltepunkt °C
	p-klorofenyl	fenyl	212-213
5	p-fluorfenyl	p-metoxifenyl	145-147
	fenyl	p-metylfenyl	217-219
	m-metylfenyl	fenyl	184-186
	p-metylfenyl	fenyl	141-143
	m-klorofenyl	fenyl	144-146
10	fenyl	m-metylfenyl	177-178,5
	fenyl	1,3-benzodioxol-5-yl	95-98
	3,4-dimetylfenyl	fenyl	211-213
	2,6-diklorofenyl	fenyl	135-138
	3,4-diklorofenyl	fenyl	224-225
15	1-naftyl	fenyl	248-249
	2-naftyl	fenyl	219-220
	m-fluorfenyl	fenyl	233-235

20

Foruden de i tabel III viste forbindelser fremstilledes to forbindelser som har substituenter i triazinringen. Disse forbindelser er:

25 Eksempel 28

 3-(2-(4-klorofenyl)-1-fenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-metyl-1,2,4-triazin-monohydroklorid.

30 Eksempel 29

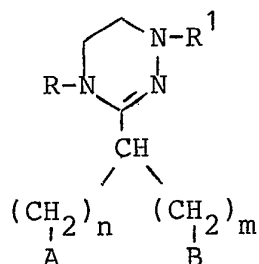
 4-acetyl-3-(1,2-difenylætyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-metyl-1,2,4-triazin-monohydroklorid.

35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et 3-substitueret tetrahydro-1,2,4-triazin med den almene formel

5

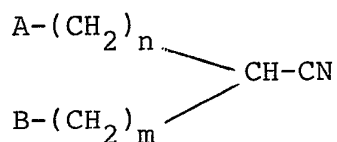


I

10

hvor m og n uafhængigt af hinanden er nul eller 1, R er hydrogen eller metyl, R¹ er hydrogen eller metyl og A og B uafhængigt af hinanden er naftyl, 1,3-benzodioxol-5-yl, fenylyl, substitueret fenylyl, idet substituenterne på fenylylringen kan vælges blandt halogen, alkyl med 1-3 kulstofatomer, alkoxy med 1-3 kulstofatomer, nitro, naftyl og pyridyl, eller et syreadditionssalt deraf, k e n d e t e g n e t ved at man ved en temperatur på 70-100°C omsætter et nitril med den almene formel

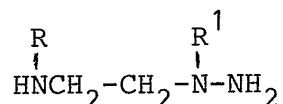
20



25

hvor A, B, n og m har de ovenfor angivne betydninger, med et 2-aminoætylhydrazin med den almene formel

30



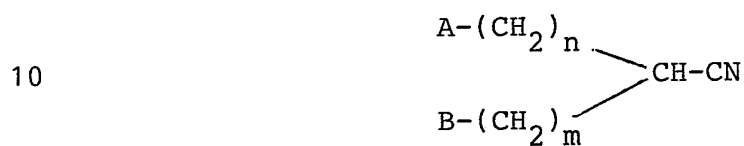
hvor R og R¹ har de ovenfor angivne betydninger, i nærværelse af en katalytisk mængde af et overgangsmetalsalt eller elementært svovl, hvorefter den vundne forbindelse om ønsket omdannes til et syreadditionssalt deraf og isoleres.

35

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved at 2-aminoætylhydrazinet har formelen



og at nitrilet har formelen

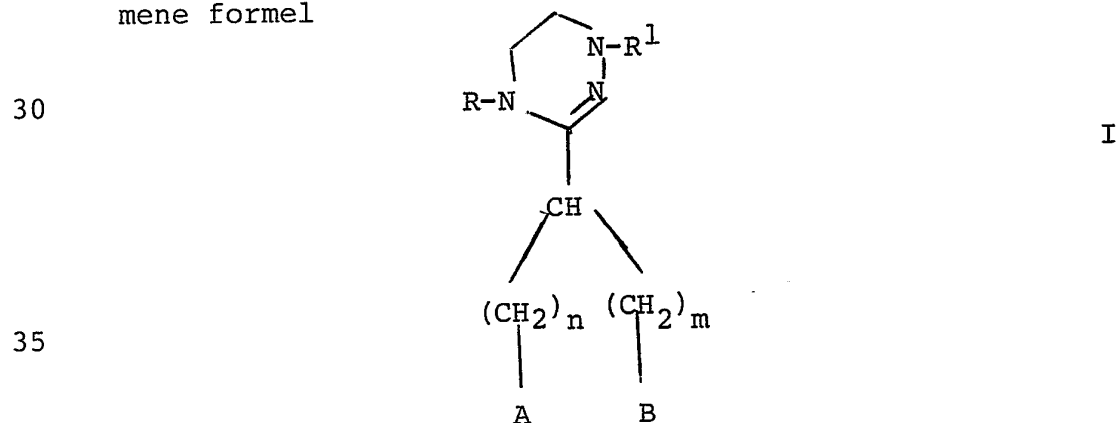


15 hvor m og n uafhængigt af hinanden er nul eller 1, R er hydrogen eller metyl, R¹ er hydrogen, A og B uafhængigt af hinanden er fenyl eller substitueret fenyl, idet substituenterne på fenylgruppen er valgt blandt halogen, alkyl med 1-3 kulstofatomer, alkoxy med 1-3 kulstofatomer, nitro, naftyl og pyridyl.

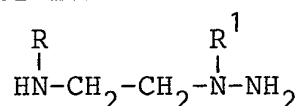
20 3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g- n e t ved at R og R¹ er hydrogen, m er nul, n er 1, A er fenyl eller substitueret fenyl, og B er fenyl eller substitueret fenyl.

25 4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g- n e t ved at man omsætter 2,3-difenylpropionitril med 2-aminoætylhydrazin.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af en hidtil ukendt angstlindrende forbindelse med den al-
mene formel



hvor m er nul, n er 1, R er hydrogen eller metyl, R¹
 er hydrogen eller metyl, A og B er uafhængigt af hinan-
 den naftyl, 1,3-benzodioxol-5-yl, fenyl eller substi-
 5 tueret fenyl, substitueret med en eller to substituen-
 ter valgt blandt alkyl med 1-3 kulstofatomer, alkoxy
 med 1-3 kulstofatomer, halogen og naftyl, med det for-
 behold at A kan ikke være fenyl når B er fenyl eller
 naftyl, eller farmaceutisk acceptable salte deraf,
 k e n d e t e g n e t ved at man omsætter et 2-amino-
 10 ætylhydrazin med formlen



med et nitril med formlen



i hvilke formler R er hydrogen eller metyl, R¹ er hy-
 20 drogen eller metyl og A og B har de ovenfor angivne be-
 tydninger.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g-
 n e t ved at R og R¹ er hydrogen, og at den ene af
 grupperne A og B er en substitueret fenylgruppe og at
 25 den anden er fenyl eller substitueret fenyl, hvor sub-
 stituenterne på fenylringen er valgt blandt alkyl med
 1-3 kulstofatomer, alkoxy med 1-3 kulstofatomer og ha-
 logen.

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de
 30 foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at omsæt-
 ningen mellem 2-aminoætylhydrazinet og nitrilet gennem-
 føres ved en temperatur mellem 85 og 95°C.