



**NORGE**  
**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136191**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 C 97/07

(21) Patentsøknad nr. 1943/73  
(22) Inngitt 10.05.73  
(23) Løpedag 10.05.73

(41) Alment tilgjengelig fra 13.11.73  
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 25.04.77

(30) Prioritet begjært 11.05.72, 22.12.72, Japan, nr. 47047/72, 2613/73

(54) Oppfinnelsens benevnelse. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme cykloheksenonderivater.

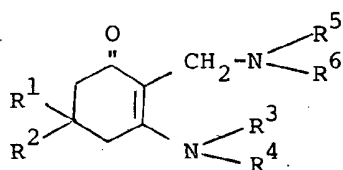
(71)(73) Søker/Patenthaver: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,  
27, Doshomachi 2-chome,  
Higashi-ku, Osaka,  
Japan.

(72) Oppfinner SEIJI MIYANO, Fukuoka, Fukuoka,  
NOBUHIRO ABE, Fukuoka, Fukuoka,  
Japan.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye cykloheksenonderivater med verdifulle terapeutiske egenskaper og med den generelle formel:



I

hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er H, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er H, en lavere alkylgruppe, en eventuelt med en lavere alkyl-, lavere alkoksy-, lavere alkanoyl-, hydroksey-, halogen-

## 136191

eller nitrogruppe substituert fenylgruppe, en fenyllaverealkylgruppe, en cykloheksylgruppe eller en dilavere-alkylamino-laverealkylgruppe, eller  $R^3$  og  $R^4$  sammen med det tilstøtende nitrogenatomet danner en piperidinogruppe,  $R^5$  og  $R^6$  er hydrogen, en lavere alkenyl- eller alkylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe, eller  $R^5$  og  $R^6$  sammen med det tilstøtende nitrogenatomet danner en eventuelt med en hydroksey-, laverealkyl- eller hydroksey-laverealkylgruppe substituert piperidino-, morfolino- eller piperazino-gruppe, samt deres farmasøytisk akseptable salter.

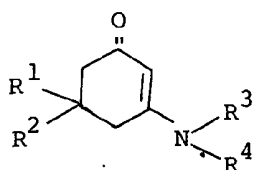
Det er kjent en rekke forskjellige typer smertestillende midler, og flere har vid anvendelse i praksis. Mange av disse smertestillende midler er imidlertid ikke fullt ut tilfredsstillende og har svak virkning.

På bakgrunn av omfattende undersøkelser har man nå syntetisert nye cykloheksenonderivater med formel I. Man har funnet at disse forbindelser har smertestillende virkning samt sedativ, beroligende, feberstillende, krampestillende og hostestillende virkning hos pattedyr, foruten at nevnte forbindelser har evnen til å senke nivået av blodsukker hos pattedyr.

I formel I kan den lavere alkylgruppe være enhver mett, umett, rett, forgrenet eller cyklisk gruppe med fra 1-6 karbonatomer. Typiske eksempler på mettede, umettede, rette eller forgrenede alkylgrupper er metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, allyl-, 1-propenyl-, butyl-, isobutyl-, sek.-butyl-, tert.-butyl, pentyl- eller heksylgruppen, og typiske eksempler på en cykloalkylgruppe kan være cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl- eller cykloheksyl-gruppen. Blant disse alkylgrupper er det av rent praktiske grunner foretrukket å anvende en lavere alkylgruppe med fra 1-4 karbonatomer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved at man

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel:



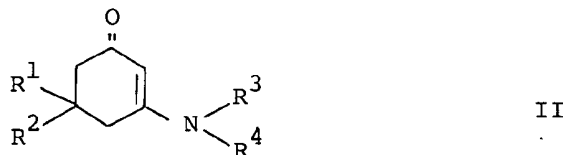
II

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel:

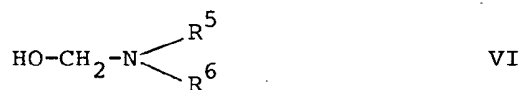


hvor  $R^5$  og  $R^6$  har den ovenfor angitte betydning, og formaldehyd, eller

b) omsetter en forbindelse med den generelle formel:

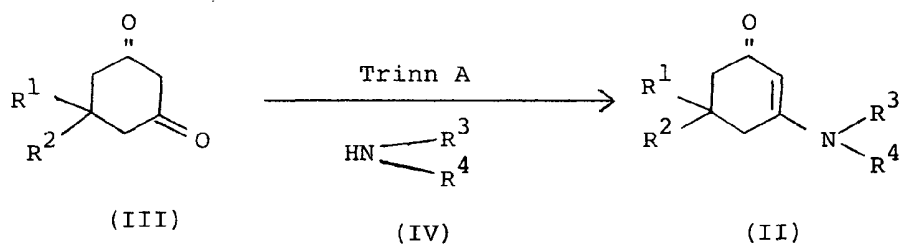


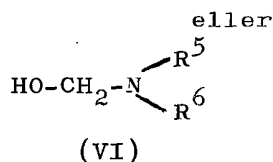
hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R^5$  og  $R^6$  har den ovenfor angitte betydning, hvoretter, om ønsket, de erholdte forbindelser omdannes til deres farmasøytisk akseptable salter.

Synteseveiene kan illustreres som følger:





Fremgangsmåten i trinn (A) utføres ved å omsette en  
 dionforbindelse (III) med en aminforbindelse (IV). Mengden  
 av forbindelse (IV) er et eller flere mol pr. mol av for-  
 bindelsen i formel (III), og det er praktisk talt ingen øvre  
 grense her. Det er imidlertid vanligvis ønskelig å anvende  
 fra ca. 1 til ca. 3 mol, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 1,5 mol  
 av forbindelsen med formel (IV) pr. mol av forbindelsen med  
 formel (III). Reaksjonen i dette trinn (Trinn (A)) utføres  
 vanligvis i et oppløsningsmiddel, og her kan man anvende ethvert  
 oppløsningsmiddel som ikke skader reaksjonen. Av disse oppløs-  
 ningsmidler kan man f.eks. nevne vann, alifatiske hydrokarboner  
 eller halogenerte alifatiske hydrokarboner (f.eks. pentan, heksan,  
 cykloheksan, diklormetan, dikloretan, kloroform, karbontetraklorid  
 etc.), aromatiske hydrokarboner, f.eks. benzen, toluen, xylen,  
 nitrobenzen etc.), etere (f.eks. etyletere, tetrahydrofuran,  
 isopropyleter, dioksan etc.), alkoholer (f.eks. metanol, etanol,  
 propanol, isopropanol, butanol etc.), dimetylformamid og lignende.  
 Reaksjonen kan utføres også i fravær av et oppløsningsmiddel, idet  
 man anvender en overskuddsmengde av forbindelse (IV), ettersom  
 et overskudd av denne forbindelse (IV) kan virke som reaksjons-  
 oppløsningsmiddel i dette trinn. Skjønt reaksjonsbetingelser  
 såsom temperatur og tid ikke er kritiske, så er det vanligvis  
 tilrådelig å utføre reaksjonen ved temperaturer nær kokepunktet  
 for det anvendte oppløsningsmiddel, eller for aminforbindelsen (IV)  
 i tidsrom fra 1,5 til ca. 2 timer. Hvis det imidlertid er nødven-  
 dig, kan man utføre reaksjonen ved høyere temperaturer eller under

kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel eller aminforbindelsen (IV) i lengre tidsrom. Skjønt reaksjonen i dette trinn kan utføres kun ved å la forbindelsen med formel (III) være i kontakt med forbindelsen med (IV), så kan reaksjonen aksellereres og gjennomføres raskere og glattere ved å anvende et egnet kondensasjonsmiddel, såsom vannfritt kaliumkarbonat, vannfritt natriumkarbonat, p-toluensulfonsyre, kalsiumklorid eller eddiksyre, eller alternativt anvende et aromatisk hydrokarbon (f.eks. benzen, toluen eller xylen) som oppløsningsmidlet, og underkaste det bifremstilte vann en azeotropisk destillasjon. Den resulterende forbindelse (II) kan isoleres og renses på vanlige kjente måter (f.eks. ekstraksjon, destillasjon, omkrystallisasjon, kromatografi etc.).

Frengangsmåten i trinn (B) utføres ved å omsette aminocykloheksenonforbindelsen (II), fremstilt i trinn (A) (i) med aminforbindelsen (V) og formaldehyd (heretter er denne reaksjon betegnet som reaksjon i trinn (B) (i)), eller (ii) med aminometanolforbindelsen (VI) (heretter er denne reaksjon betegnet som reaksjonstrinn (B)-(ii)).

I reaksjon trinn (B)-(i) vil mengden av forbindelsen med formel (V) eller formaldehyd vanligvis være fra et eller flere mol pr. mol av forbindelsen med formel (II), og det er i praksis ingen øvre grense. Av rent praktiske hensyn er det imidlertid ønskelig å anvende fra ca. 1 til ca. 2 mol av forbindelsen med formel (V) eller formaldehyd pr. mol av forbindelsen med formel (II). Det formaldehyd som anvendes i denne reaksjonen kan være paraformaldehyd. I denne reaksjonen vil forbindelsen med formel (V) vanligvis anvendes i form av et hydroklorid, så kan forbindelsen også anvendes i form av en fri base med eller uten saltsyre av en egnet konsentrasjon (f.eks. fra ca. 20 til ca. 40 vekt-%. Reaksjonen trinn (B)-(i) utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel og ved en romtemperatur i tidsrom fra 1,5 time til ca. 100 timer. Som oppløsningsmiddel kan man anvende ethvert som ikke skader reaksjonen, og disse oppløsningsmidler kan eksemplifiseres ved de samme oppløsningsmidler som nevnt i forbindelse med reaksjonen i trinn (A). Reaksjonsbetingelser såsom temperatur og tid er ikke kritiske, og hvis det er ønskelig, kan reaksjonen utføres ved en temperatur som enten ligger høyere eller under romtemperatur og i et lengre tidsrom. Skjønt reaksjonen i trinn (B)-(i) kan utføres ved kun å kontakte forbindelsen med formel (II) og forbindelsen med formel (V)

og formaldehyd, så kan reaksjonen aksellereres og gjennomføres glattere ved å anvende kondensasjonsmidler av samme type som nevnt i forbindelse med reaksjonen i trinn (A).

I reaksjonen trinn (B)-(ii) vil mengden av forbindelsen (VI) vanligvis være fra ett til flere mol pr. mol av forbindelsen (II) og det er i praksis ingen øvre grense. Av praktiske grunner vil det imidlertid være ønskelig å anvende fra ca. 1 til ca. 2 mol av forbindelsen med formel (VI) pr. mol av forbindelsen med formel (II). Reaksjonen i trinn (B)-(ii) utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel og ved romtemperatur i et tidsrom fra 1,5 time til ca. 50 timer. Som oppløsningsmiddel kan man anvende ethvert middel som ikke skader reaksjonen, og eksempelvis kan man nevne de samme oppløsningsmidler som nevnt i forbindelse med trinn (A). Reaksjonsbetingelser såsom temperatur og tid er ikke kritiske, og reaksjonen kan, hvis det er nødvendig, utføres ved temperaturer enten høyere eller under romtemperatur i et lengre tidsrom. I visse tilfelle kan reaksjonen aksellereres og gjennomføres glattere ved å anvende et kondensasjonsmiddel av samme type som nevnt i forbindelse med trinn (A).

De fremstilte forbindelse med formel (I) kan isoleres og renses ved vanlige kjente fremgangsmåter (f.eks. ekstraksjon, destillasjon, omkrystallisasjon, kromatografi etc.). Når forbindelsene (II) eller de forenskede forbindelser (I) er frie baser, så kan de omdannes til de tilsvarende syreaddisjonssalter ved hjelp av vanlig kjente fremgangsmåter, noe som kan innbefatte at man anvender en egnet syre, f.eks. en uorganisk syre, (saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, karbonsyre, hydrobromsyre, etc.) eller en organisk syre (eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, tartarsyre, malonsyre, sitronsyre, ec.) (f.eks. ved å kontakte basen med en slik syre i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. av den type som er nevnt ovenfor i forbindelse med trinnene (A) og (B)). Hvis det på den annen side er nødvendig, kan syreaddisjonssalter av forbindelsene (I) omdannes til de tilsvarende frie baser ved hjelp av vanlig kjente fremgangsmåter, f.eks. ved å hydrolysere saltene med egnede basiske forbindelser (f.eks. natriumhydroksyd, natriumkarbonat etc.).

Forbindelser med formel I eller deres salter, har som nevnt verdifulle farmakologiske egenskaper, såsom smertestillende, sedative, beroligende, feberstillende, krampestillende og hostestillende virkning hos pattedyr, og har videre den egenskap at de senker nivået av blodsukker hos pattedyr, og kan derfor brukes som smertestillende, sedative, beroligende, hostestillende, krampestillende og feberstillende midler samt for behandling av sukkersyke. Videre har det vist seg at forbindelsen med nevnte generelle formel II ikke bare kan brukes som mellomprodukt for fremstilling av forskjellige andre forbindelser, heri innbefattet forbindelser med formel I, men nevnte forbindelser II har farmakologiske egenskaper såsom smertestillende og sedative virkninger, slik som forbindelser med formel I og de kan derfor også brukes som smertestillende og sedative midler.

Når forbindelsene I eller deres salter brukes i praksis, kan de tilføres som sådanne eller i form av farmasøytisk akseptable sammensetninger i blanding med et egnet og vanlig kjent fortynningsmiddel eller bæremiddel, enten de brukes oralt eller parenteralt. De farmasøytiske preparater kan være i form av pulvere, granulater, tabletter, kapsler, oppløsninger suppositorier, injeksjoner, osv.

Mens den daglige dose av forbindelser med formel I eller et salt av disse er avhengig av faktorer såsom type av forbindelse, type av sykdom og lidelse som skal behandles, vil den vanligvis ligge i området fra ca. 1 til ca. 1000 mg, mer presist fra ca. 10 til ca. 1000 mg ved oral tilførsel og fra ca. 1 til ca. 300 mg ved parenteral tilførsel pr. voksen pasient.

Man kan anvende vanlige kjente fremgangsmåter for fremstilling av dimedon, en typisk forbindelse som ligger innenfor den generelle formel III, for fremstilling av enhver forbindelse med formel III. Forbindelser med formler IV og V kan på lignende måte fremstilles ved fremgangsmåter som generelt er kjent for fremstilling av slike forbindelser. Videre kan aminosmetanolforbindelsene VI fremstilles, f.eks. ved den fremgangsmåte som er beskrevet av E.R. Alexander et al. i J. Am. Chem. Soc., 71, 4014 (1949).

## 136191

I den etterfølgende beskrivelse betyr "deler" vektdeler, hvis intet annet er angitt, og forholdet mellom deler og volumdeler tilsvarer forholdet mellom gram og milliliter.

I de følgende eksempler kan en omkrystallisasjon av forbindelsene (II) og (I) utføres på vanlig måte ved å bruke egnede organiske oppløsningsmidler, (såsom aceton, metylisopropylketon, metyletylketon), alkoholer, (f.eks. etanol, metanol, isopropanol, propanol, butanol), etere (f.eks. isopropyleter, tetrahydrofuran, dioksan, metyleter, etyleter), hydrokarboner (f.eks. benzen, xylene, toluen), estere (f.eks. etylacetat, metylacetat) eller egnede blandinger av slike oppløsningsmidler.

Reaksjon trinn (A).

Eksempel 1.

(a) En blanding av 12,75 deler 2-kloranilin og 14 deler dimedon ble oppløst i 40 volumdeler etanol under oppvarming, hvorefter man tilsetter 3 dråper iseddik. Oppløsningen ble kokt under tilbakesløp i et vannbad i 2 timer, hvorefter etanolen ble fradestillert og det resulterende residuum avkjølt, noe som førte til en utskillelse av gule krystaller. Disse krystaller ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyleter og omkrystallisert fra aceton. Denne fremgangsmåte ga 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on som fargeløse prizmer, smeltepunkt 150 - 152°C.

Elementæranalyse:  $C_{14}H_{16}NOCl$

Beregnet: C, 67,32, H, 6,45, N, 5,60

Funnet: C, 67,13, H, 6,31, N, 5,82.

(b) En blanding av 40 deler dimedon og 36,4 deler 2-kloranilin ble oppvarmet til 170-175°C i 45 minutter og deretter avkjølt. Det resulterende reaksjonsprodukt ble omkrystallisert, hvorved man fikk gule kuber. Disse kubiske krystaller ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyleter og omkrystallisert fra aceton. Denne fremgangsmåte ga fargeløse prizmer av 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 150-152°C. Ved fremgangsmåter som tilsvarer de som er beskrevet i eksempel 1 (a) og (b), ble følgende forbindelser fremstilt:

| Startforbindelse                                                          | Produkt                                                     | Sm.p. (°C)  |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|
| Dimedon<br>+<br>3-kloranilin                                              | 3-(3-kloranilino)-5,<br>5-dimetyl-2-cykloheksen-<br>1-on    | 147 - 148,5 |
| Dimedon<br>+<br>4-kloranilin                                              | 3-(4-kloranilino)-5,5-<br>dimetyl-2-cykloheksen-1-on        | 211- 212    |
| Dimedon<br>+<br>3-metoksyanilin                                           | 3-(3-metoksyanilino)-5-<br>5-dimetyl-2-cykloheksen-<br>1-on | 118 - 121   |
| Dimedon<br>+<br>4-metoksyanilin                                           | 3-(4-metoksyanilino)-5,5-<br>dimetyl-2-cykloheksen-1-on     | 193         |
| Dimedon<br>+<br>4-etoksyanilin                                            | 3-(4-etoksyanilino)-5,5-<br>dimetyl-2-cykloheksen-1-on      | 165         |
| 1,3-cykloheksan-<br>dion<br>+<br>2-kloranilin                             | 3-(2-kloranilino)-2-<br>cykloheksen-1-on                    | 169 - 170   |
| 1,3-cykloheksan-<br>dion<br>+<br>3-kloranilin                             | 3-(3-kloranilino)-2-<br>cykloheksen-1-on                    | 158 - 159   |
| 5-fenylcyklo-<br>heksan-1,3-dion<br>+<br>vandig oppløsning<br>av etylamin | 3-etyl-amino-5-fenyl-2-<br>cykloheksen-1-on                 | 174-175     |
| 5-fenylcyklo-<br>heksan-1,3-dion<br>+<br>fenetylamin                      | 3-fenetyl-amino-5-fenyl-<br>2-cykloheksen-1-on              | 168         |

136191

| Startforbindelse                                        | Produkt                                                | Sm.p. (°C). |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>Cykloheksylamin | 3-cykloheksylamino-5-<br>fenyl-2-cykloheksen-1-<br>on  | 217 - 218   |
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>anilin          | 3-anilino-5-fenyl-2-<br>cykloheksen-1-on               | 242 - 243   |
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>4-kloranilin    | 3-(4-kloranilin)-5-<br>fenyl-2-cykloheksen-1-<br>on    | 241 - 242   |
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>2-kloranilin    | 3-(2-kloranilino)-5-<br>fenyl-2-cykloheksen-1-<br>on   | 174 p 176   |
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>4-metoksyanilin | 3-(4-metoksyanilino)-5-<br>fenyl-2-cykloheksen-1-on    | 226 - 228   |
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>4-etoksyanilin  | 3-(4-etoksyanilino)-5-<br>fenyl-2-cykloheksen-1-<br>on | 203 - 204   |
| 5-fenylcykloheksan-<br>1,3-dion<br>+<br>2-etoksyanilin  | 3-(2-etoksyanilino)-5-<br>fenyl-2-cykloheksen-1-<br>on | 185 - 186   |
| Cykloheksen-1,3-<br>dion<br>+<br>4-kloranilin           | 3-(4-kloranilino)-2-<br>cykloheksen-1-on               | 192         |

| Startforbindelse                                    | Produkt                                         | Sm.p. (°C)           |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>4-hydroksyanilin       | 3-(4-hydroksyanilino)-2-cykloheksen-1-on        | 230-233<br>(dekomp.) |
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>3-metoksyanilin        | 3-(3-metoksyanilino)-2-cykloheksen-1-on         | 120                  |
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>4-metoksyanilin        | 3-(4-metoksyanilino)-2-cykloheksen-1-on         | 159-160              |
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>2-etoksyanilin         | 3-(2-etoksyanilino)-2-cykloheksen-1-on          | 97 - 98              |
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>3-etoksyanilin         | 3-(3-etoksyanilino)-2-cykloheksen-1-on          | 132 - 133            |
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>3-metylanilin          | 3-(3-metylanilino)-2-cykloheksen-1-on           | 139-141              |
| Cykloheksan-1,3-dion<br>+<br>4-metylanilin          | 3-(4-metylanilino)-2-cykloheksen-1-on           | 133 - 134            |
| 5-metylcykloheksan-1,3-dion<br>+<br>3-metoksyanilin | 3-(3-metoksyanilino)-5-metyl-3-cykloheksen-1-on | 149 - 150            |
| 5-metylcykloheksan-1,3-dion<br>+<br>2-metylanilin   | 3-(2-metylanilino)-5-metyl-2-cykloheksen-1-on   | 175 - 176            |

Reaksjon trinn (B).(i) Reaksjon trinn (B)-(i).Eksempel 2.

I 10 volumdeler metanol ble det oppløst 2,15 deler 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on under oppvarming, og den resulterende oppløsning ble tilsatt 0,9 deler av en 37 vekt-%'s vandig oppløsning av formaldehyd, 1,12 deler av en 40 vekt-%'s vandig oppløsning av dimetylamin og 1 dråpe iseddik. Hele blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, hvorefter metanolen ble avdestillert under redusert trykk. En mindre mengde isopropanol ble tilsatt det resulterende residuum, og hele blandingen ble avkjølt, noe som førte til en utskillelse av fargeløse krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra isopropyleter, hvorved man fikk fargeløse prismer av 3-anilino-5,5-dimetyl-2-dimetyl-aminometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt 111-112°C. Elementæranalyse

$C_{17}H_{24}N_2O$ :

Beregnet: C, 74,95, H, 8,88, N, 10,28

Funnet: C, 75,28, H, 8,96, N, 10,50.

Ved fremgangsmåter som tilsvarende de som er beskrevet i eksempel 2, ble følgende forbindelser fremstilt:

| Startforbindelse                                                                | Produkt                                                     | Sm.p. (°C) |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on<br>+<br>dietylamin<br>+<br>formaldehyd | 3-anilino-5,5-dimetyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on | 110 - 111  |
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on +<br>piperidin<br>+<br>formaldehyd     | 3-anilino-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on  | 134 - 136  |
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on +<br>morfolin<br>+<br>formaldehyd      | 3-anilino-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on   | 161 - 162  |

| Startforbindelse                                                                   | Produkt                                                                        | Sm.p. (°C)   |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on + 4β-hydroksyetyl-piperazin + formaldehyd | 3-anilino-5,5-dimetyl-2-(4-β-hydroksyetyl-piperazino)-metyl-2-cykloheksen-1-on | 135 -<br>136 |

3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt 123 - 124°C.

3-(2-metylanilino)-5-fenyl-2-(3-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 125 - 128°C.

3-(2-etoksyanilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 144-145°C.

3-(2-etoksyanilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 160 - 162°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 168 - 170°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 200-203°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 179 - 181°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(4-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 165 - 167°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(3-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 164 - 166°C.

#### Eksempel 3.

2,15 deler 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on ble oppløst i 10 volumdeler metanol under oppvarming, og den resulterende oppløsning ble tilsatt 0,9 deler av en 37 vekt-%'s vandig oppløsning av formaldehyd, 0,81 deler dimetylaminhydroklorid og 1 dråpe iseddik. Hele blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, hvorefter metanolen ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble tilsatt en mindre mengde isopropyleter fulgt av avkjøling, hvorved man fikk utskilt fargeløse krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra aceton. Denne fremgangsmåte ga fargeløse nåler av 3-anilino-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 169-170°C.

136191

14

Elementæranalyse:  $C_{17}H_{25}N_2OCl$ 

Beregnet: C, 66,10, H, 8,15, N, 9,07

Funnet: C, 66,09, H, 8,21, N, 8,97

Eksempel 4.

12,5 deler 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on oppløstes i 30 volumdeler metanol under oppvarming, og den resulterende oppløsning ble tilsatt 4,5 deler av en 37 vekt-%'s vandig oppløsning av formaldehyd, 6,05 deler piperidinhydroklorid og 2 dråper iseddik. Hele blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, hvorved man oppnådde en gul, klar oppløsning. Metanolen ble avdestillert under redusert trykk, og en mindre mengde isopropyleter ble tilsatt residuet, det hele avkjølt, hvorved man fikk utskilt fargeløse krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra aceton. Denne fremgangsmåte ga fargeløse prismer av 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt  $105-106^{\circ}C$ .

Elementæranalyse:  $C_{20}H_{28}N_2OCl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ .

Beregnet: C, 61,21, H, 7,45, N, 7,14

Funnet: C, 60,91, H, 7,60, N, 7,25.

Ved fremgangsmåter som tilsvare de, som er beskrevet i eksempel 3 og 4, ble følgende forbindelser fremstilt.

| Startforbindelse                                                                        | Produkt                                                                          | Sm.p. ( $^{\circ}C$ ) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on + dimetylaminhydroklorid + formaldehyd | 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid | 172 - 173             |
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on + dimetylaminhydroklorid + formaldehyd | 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid | 188 - 205<br>(dekom.) |
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on + piperidinhydroklorid + formaldehyd   | 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid   | 142 (dekom.)          |

| Startforbindelse                                                                                          | Produkt                                                                                           | Sm.p. (°C)             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 3-(3-metoksyanilino)-<br>5,5-dimetyl-2-cyklo-<br>heksen-1-on +<br>dimetylaminhydroklorid<br>+ formaldehyd | 3-(3-metoksyanilino)-5,5-<br>dimetyl-2-dimetyl-amino-<br>metyl-2-cykloheksen-1-<br>on-hydroklorid | 115 - 160<br>(dekomp.) |
| 3-metyl-amino-5,5-<br>dimetyl-2-cykloheksen-<br>1-on + piperidinhydro-<br>klorid +<br>formaldehyd         | 3-metyl-amino-5,5-dimetyl-<br>2-piperidinometyl-2-cyklo-<br>heksen-1-on-hydroklorid               | 189                    |
| 3-(2-kloranilino)-<br>2-cykloheksen-1-on +<br>piperidinhydroklorid +<br>formaldehyd                       | 3-(2-kloranilino)-2-<br>piperidinometyl-2-cyklo-<br>heksen-1-on-hydroklorid                       | 176-177,5<br>(dekomp.) |
| 3-(4-metoksyanilino)-<br>5,5-dimetyl-2-cyklo-<br>heksen-1-on +<br>dimetylaminhydroklorid +<br>formaldehyd | 3-(4-metoksyanilino)-5,5-<br>dimetyl-2-dimetyl-amino-<br>metyl-2-cykloheksen-1-on-<br>hydroklorid | 160 - 165              |

Eksempel 5.

2,15 deler 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on ble oppløst i 10 volumdeler metanol under oppvarming, og den resulterende oppløsning ble tilsatt 0,9 deler av en 37 vekt-%'s vandig oppløsning av formaldehyd, 0,87 deler morfolin og 1,6 deler av en 20 vekt-%'s saltsyre. Blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, hvorefter metanolen ble avdestillert under redusert trykk, og dette frembrakte en utskillelse av gule krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyleter og omkrystallisert fra aceton. Denne fremgangsmåte ga fargeløse flak av 3-anilino-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 172 - 173°C.

Elementæranalyse:  $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl \cdot H_2O$

Beregnet: C, 61,85, H, 7,92, N, 7,59:

Funnet: C, 61,88, H, 7,87, N, 7,67.

Eksempel 6.

2,15 deler 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on ble oppløst i 10 volumdeler metanol under oppvarming, og den resulterende oppløsning ble tilsatt 0,9 deler av en 37 vekt-%'s vandig oppløsning av formaldehyd, 1,3 deler N-( $\beta$ -hydroksyetyl)-piperazin og 1,6 deler 20 vekt-%'s saltsyre. Hele blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble metanolen avdestillert under redusert trykk, hvorefter isopropyleter ble tilsatt det resulterende residuum, dette ble avkjølt, slik at man fikk utfelt blekt gule krystaller. Disse ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra aceton. Fremgangsmåten gir fargeløse pulveraktige krystaller av 3-anilino-2-(4- $\beta$ -hydroksypiperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 172 - 173°C. Elementæranalyse:  $C_{21}H_{32}N_3O_2Cl$

Beregnet: C, 64,02, H, 8,18, N, 10,66

Funnet: C, 64,18, H, 8,28, N, 10,95

(ii) Reaksjon til trinn (B)-(ii).

Eksempel 7.

I 20 volumdeler metanol ble det oppløst 4,3 deler 3-anilino-5,5-dimetyl-2-cykloheksen-1-on, hvorefter man tilsatte 2,3 deler dimetylaminometanol. Den resulterende blanding ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, hvorefter metanolen ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble utkrystallisert ved å tilsette isopropyleter. Den isopropyleter-oppløselige fraksjon ble utskilt fra de uoppløselige faste stoffer, og den oppløselige fraksjon ble konsentrert til et råprodukt av 3-anilino-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on. Dette råprodukt ble omkrystallisert fra isopropyleter til fargeløse prizmer med smeltepunkt 118-119°C.

Elementæranalyse:  $C_{17}H_{24}N_2O$

Beregnet: C, 74,95, H, 8,88, N, 10,28

Funnet: C, 75,12, H, 8,98, N, 10,16.

Ved fremgangsmåter tilsvarende de som er beskrevet i dette eksempel, ble de følgende forbindelser fremstilt fra de tilsvarende aminocykloheksenonforbindelser (II) og aminometanolforbindelser (VI).

3-anilino-5,5-dimetyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 110,111°C.

3-anilino-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 134-136°C.

3-anilino-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 161-162°C.

3-anilino-5,5-dimetyl-2-(4-β-hydroksyetyl-piperazino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 135-136°C.

3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 123-124°C.

3-(2-metylanilino)-5-fenyl-2-(3-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 125-128°C.

3-(2-etoksyanilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 144-145°C.

3-(2-etoksyanilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 160-162°C.

2-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 168 - 170°C.

2-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 200-203°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 179 - 181°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(4-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 165-167°C.

3-(2-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(3-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on. Smeltepunkt: 164 - 166°C.

#### Eksempel 8.

I 20 volumdeler metanol ble det oppløst 4,6 deler 3-(4-etoksyanilino)-2-cykloheksen-1-on, hvorefter man tilsatte 3,2 deler dietylaminometanol. Den resulterende blanding ble hensatt ved romtemperatur i 2 timer, hvorefter metanolen ble avdestillert. Residuet ble tilsatt isopropyleter, og det resulterende harpiksaktige bunnfall ble frafiltrert. Filtratet ble konsentrert, og konsentratet ble tilsatt 6,6 volumdeler 10 % etanolisk saltsyre, fulgt av ytterligere konsentrasjon. Etylacetat ble tilsatt det resulterende konsentrat, og de utskilte krystaller ble oppsamlet ved filtrering. En omkrystallisasjon fra en blanding av etylacetat og metanol gir fargeløse prizmer av 3-(4-etoksyanilino)-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-

1-on-hydroklorid, smeltepunkt ved 127-130°C (dekomp.).

Elementæranalyse:  $C_{19}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$

Beregnet: C, 64,67, H, 8,28, N, 7,94

Funnet: C, 64,69 H, 8,50, N, 8,11.

Ved fremgangsmåter tilsvarende de som er beskrevet i esemplene 3 - 6 (dvs. ved reaksjon trinn (B)-(i)) eller eksemplene 7 til 8 (dvs. ved reaksjon trinn (B)-(ii)), ble de følgende forbindelser fremstilt fra de tilsvarende amino-cykloheksenon-forbindelser (II), aminforbindelser (V) og formaldehyd, eller fra de tilsvarende aminocykloheksenon-forbindelser (II) og aminometanolforbindelsen (VI).

| Forbindelse                                                                                                       | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 169-170°C                  | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 172-173°C(dekomp.)            | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-anilino-5,5-dimetyl-2-(4-β-hydroksyetyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 172-173°C | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 172-173°C.         | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 105-106°C            | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 189°C (Dekomp.)       | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

| Forbindelse                                                                                                                                  | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-(4- $\beta$ -hydroksyetyl)piperazino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 131°C | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 176°C                                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 140°C.                                      | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 182-183,5°C (dekomp.)                         | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 188-205°C (dekomp.)                        | Reaksjonen trinn(B)-(ii)                         |
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 141°C (dekomp.).                 | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 142°C (dekomp.)                              | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 141°C (dekomp.)                         | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

| Forbindelse                                                                                                                          | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(4-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 186°C (dekomp.)         | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-hydroksyanilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 177-178°C (dekomp.)            | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 160-165°C (dekomp.)            | Reaksjon trinn(B)-(ii)                           |
| 3-(2-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 162-164°C (dekomp.)              | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 129-132°C (dekomp.)             | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 107-109°C.                 | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 134-137°C.                  | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 160-161°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksy-anilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-fenetyl-amino)metyl-2-                                                                | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

|                                                                                                                                     |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 112-118°C (dekomp.)                                                                   | Reaksjonene trinn(B)-(i)<br>og (ii)  |
| 3-(4-metoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 160-165°C                      | Reaksjon trinn(B)-(ii)               |
| 3-(4-metoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 110-117°C                  | Reaksjonene trinn (B)-(i)<br>og (ii) |
| 3-(4-metoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2 hydrat.<br>Smeltepunkt: 134-137°C              | Reaksjonene trinn(B)-(i)<br>(ii)     |
| 3-(2-etoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 147-149°C (dekomp.)         | Reaksjonene trinn (B)-(i)<br>og (ii) |
| 3-(4-etoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 179-180°C.                      | Reaksjonene trinn (B)-(i)<br>og (ii) |
| 3-(4-etoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 185°C                              | Reaksjonene trinn(B)-(i)<br>og (ii)  |
| 3-(4-etoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 152-157°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn(B)-(i)<br>og (ii)  |
| 3-(4-etoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-fenetylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat<br>Smeltepunkt: 160-165°C.    | Reaksjonene trinn (B)-(i)<br>og (ii) |

| Forbindelse                                                                                                                            | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-metylanilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/4-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 167-168°C (dekomp.)</u> | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-metylamino-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 186°C.</u>                  | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-metylamino-5,5-dimetyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. <u>Smeltepunkt: 191°C</u>                                  | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-metylamino-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 189°C</u>                                | Reaksjon trinn (B)-(ii)                          |
| 3-metylamino-5,5-dimetyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br><u>Smeltepunkt: 178°C</u>                           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-anilino-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 140-143°C (dekomp.)</u>                               | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-anilino-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 128-131°C (dekomp.)</u>                                | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-anilino-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 163-166°C (dekomp.)</u>                                 | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-anilino-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 141-143°C (dekomp.)</u>                                  | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-kloranilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. <u>Sm.p.: 142-144°C (dekomp.)</u>                               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                 | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-kloranilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 176-177,5°C.                            | Reaksjonen trinn(B)-(ii)                         |
| 3-(2-kloranilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 164-165°C (dekomp.)                      | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-kloranilino)-2-(4-β-hydroksy-ethylpiperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 165-167°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-kloranilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 152-153°C (dekomp.)        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-kloranilino)-2-(4-metyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 173-175°C (dekomp.)           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-kloranilino)-2-(4-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 163-165°C                     | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-kloranilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 162°C (dekomp.)                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-kloranilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 184°C (dekomp.)                         | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-kloranilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 172°C (dekomp.)                          | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-kloranilino)-2-(4-β-hydroksyethylpiperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Sm.p.: 173°C (dekomp.)               | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

| Forbindelse                                                                                                                 | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(4-kloranilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 167°C (dekomp.)                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-kloranilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 135-136°C (dekomp.)          | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-kloranilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 170-172°C (dekomp.)                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-kloranilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 184-185°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-kloranilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 149-150°C (dekomp.)        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-hydroksyanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 170-173°C (dekomp.)   | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-hydroksyanilino)-2-dietylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 166-169°C (dekomp.)               | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-hydroksyanilino)-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 177-180°C (dekomp.)                | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-hydroksyanilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 154-156°C (dekomp.)    | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-metoksy-anilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Sm.p.: 166°C (dekomp.)                           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

| Forbindelse                                                                                                                       | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 3-(2-metoksyanilino)-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/4-hydrat.<br>Smeltepunkt: 187-188°C (dekom.)             | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                  |
| 3-(2-metoksyanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 176°C (dekom.)                   | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                  |
| 3-(2-metoksyanilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 169-170°C (dekom.)     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-metoksyanilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/3-hydrat.<br>Smeltepunkt: 160-161°C (dekom.) | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                  |
| 3-(3-metoksyanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 120-121°C (dekom.)                      | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksyanilino)-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 148-151°C (dekom.)                        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                  |
| 3-(3-metoksyanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 147°C (dekom.)                              | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                  |
| 3-(3-metoksyanilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 141-143°C (dekom.)     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-metoksyanilino)-2-(4-metyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 152-153°C (dekom.)    | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                  |

| Forbindelse                                                                                                                     | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(3-metoksyanilino)-2-(4-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 150-151°C (dekomp.)            | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 166-167°C (dekomp.)                   | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-dietylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 95-96°C (dekomp.)           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 170-171°C (dekomp.)                     | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-morfolino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 168-169°C (dekomp.)                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 78-81°C (dekomp.)           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-(4-metyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 156-157°C (dekomp.)            | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-(2-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 120-121°C (dekomp.)            | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-metoksyanilino)-2-(4-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/3-hydrat.<br>Smeltepunkt: 105-106°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

| Forbindelse                                                                                                                            | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(4-metoksyanilino)-2-(3-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 131-132°C (dekomp.)</u> | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-etoksyanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 149-151°C (dekomp.)</u>                    | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-etoksyanilino)-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 110-112°C (dekomp.)</u>               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-etoksyanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 143-145°C (dekomp.)</u>                        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-etoksyanilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 168-169°C (dekomp.)</u>   | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-etoksyanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br><u>Smeltepunkt: 108-110°C (dekomp.)</u>              | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-etoksyanilino)-2-dietylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 140-142°C (dekomp.)</u>                     | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-etoksyanilino)-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 134-136°C (dekomp.)</u>                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-etoksyanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 145-148°C (dekomp.)</u>                        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-etoksyanilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Sm.p.: 144-146°C (dekomp.)                          | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

136191

| Forbindelse                                                                                                                      | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(3-etoksyanilino)-2-(4-metyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2 hydrat.<br>Smeltepunkt: 153 - 155°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(3-etoksyanilino)-2-(4-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 154-155°C (dekomp.)              | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 109-111°C (dekomp.)                     | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-dietylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 127-130°C (dekomp.)                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 145-147°C (dekomp.)                        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 130-132°C (dekomp.)                         | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 160-161°C (dekomp.)    | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 134-135°C (dekomp.)           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-2-(2-metyl-piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 130-133°C (dekomp.)              | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

| Forbindelse                                                                                                                         | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-metylanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 157-158°C (dekomp.)</u>                  | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-metylanilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 164-165°C (dekomp.)</u>                     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-metylanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 154-155°C (dekomp.)</u>                      | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-metylanilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 170-171°C (dekomp.)</u> | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-metylanilino)-2-(4-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 160-161,5°C (dekomp.)</u>        | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metylanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 133-135°C (dekomp.)</u>                  | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metylanilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 142-144°C (dekomp.)</u>                     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metylanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 164-165°C (dekomp.)</u>                      | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metylanilino)-2-(4-β-hydroksy-etyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 162-163°C (dekomp.)</u> | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metylanilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 132-133°C (dekomp.)</u>        | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                        | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(4-metylanilino)-2-dimetylamino-metyl-2-cykloheksan-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 190-192°C (dekomp.)        | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metylanilino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 140-141°C (dekomp.)           | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metylanilino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 162-164°C (dekomp.)            | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metylanilino)-2-(4-metyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 182-185°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-benzylamino-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 169-170°C (dekomp.)              | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-benzylamino-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 174°C (dekomp.)                    | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-benzylamino-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 167°C (dekomp.)                     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-benzylamino-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 164-165°C (dekomp.)  | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-isopropylamino-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/3-hydrat.<br>Smeltepunkt: 152-154°C (dekomp.)  | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetylamino-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 134-137°C (dekomp.)             | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                     | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-fenetyl amino-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-dihydroklorid.<br>Smeltepunkt: 122-124°C (dekomp.)                         | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-fenetyl amino-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 112-115°C (dekomp.)                            | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-cykloheksyl amino-2-dimetyl amino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 169-171°C (dekomp.)                   | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-cykloheksyl amino-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 150-152°C (dekomp.)                       | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-dimetylaminopropyl amino)-2-dimetyl aminometyl-2-cykloheksen-1-on-dihydroklorid.<br>Smeltepunkt: 155-158°C (dekomp.)       | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-dimetylaminopropyl amino)-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-dihydroklorid.<br>Smeltepunkt: 163-165°C (dekomp.)          | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-dimetylaminopropyl amino)-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-dihydroklorid.<br>Smeltepunkt: 160-162°C (dekomp.)           | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-kloranilino)-5-metyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 167-168°C (dekomp.)                 | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-kloranilino)-5-metyl-2-(4-metyl piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 175-177°C (dekomp.) | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-kloranilino)-5-metyl-2-(4-metyl piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 135-136°C.                | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                            | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-metoksyanilino)-5-metyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 142-143°C (dekomp.)</u>   | Reaksjonene (B)-(i) og (ii)                      |
| 3-(3-metoksyanilino)-5-metyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 167-169°C (dekomp.)</u>            | Reaksjonene (B)-(i) og (ii)                      |
| 3-(3-metoksyanilino)-5-metyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 145-147°C (dekomp.)</u>             | Reaksjonene (B)-(i) og (ii)                      |
| 3-(3-metoksyanilino)-5-metyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 160-163°C (dekomp.)</u>              | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metoksyanilino)-5-metyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 124-125°C (dekomp.)</u>    | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metoksyanilino)-5-metyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 153-154°C (dekomp.)</u> | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-etoksyanilino)-5-metyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 164-166°C (dekomp.)</u>               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-metylanilino)-5-metyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 162-164°C (dekomp.)</u>                | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-anilino-5-fenyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2 hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 144-145°C</u>                      | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                     | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-anilino-5-fenyl-2-dietyl-amino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-hydrat.<br>Smeltepunkt: 113-114°C.                        | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-anilino-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2-hydrat. Smeltepunkt: 139-140°C                           | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-anilino-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-hydrat.<br>Smeltepunkt: 147-149°C                             | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-anilino-5-fenyl-2-(4-β-hydroksy-etyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-etanoladdukt.<br>Smeltepunkt: 110-112°C. | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-anilino-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzyl-amino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 79-80°C                       | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-kloranilino)-5-fenyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 158-160°C.                        | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-kloranilino)-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 153-154°C.                          | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-kloranilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 178-179°C (decomp.)       | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-kloranilino)-5-fenyl-2-(4-metyl-piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 187-189°C.                | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |

136191

34

| Forbindelse                                                                                                                          | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-kloranilino)-5-fenyl-2-(4-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 165-167°C.                    | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii).               |
| 3-(2-kloranilino)-5-fenyl-2-(3-metyl-piperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 141-143°C               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5-fenyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 183-184°C                              | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5-fenyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 73-74°C                           | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5-fenyl-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 135-137°C                         | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5-fenyl-2-morfolino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 159-161°C                          | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5-fenyl-2-(4-β-hydroksyetyl-piperazino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 133-134°C | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-kloranilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br>Smeltepunkt: 136-137°C            | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metoksyanilino)-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Smeltepunkt: 140-141°C                                | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                            | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(4-metoksyanilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 146-148°C                                | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metoksyanilino)-5-fenyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 170-171°C                             | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metoksyanilino)-5-fenyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 141-142°C                              | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(4-β-hydroksyetyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid 1/2 hydrat.<br>Smeltepunkt: 118-120°C | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-metoksyanilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridmetanoladdukt.<br>Smeltepunkt: 115-120°C     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-etoksyanilino)-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 170-171°C                                | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-etoksyanilino)-5-fenyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 161-162°C                              | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-etoksyanilino)-5-fenyl-2-dietylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 131-133°C                               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(4-etoksyanilino)-5-fenyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Sm.p.: 175-176°C (dekomp.)                               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                                         | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(4-etoksyanilino)-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridhydrat.<br><u>Smeltepunkt: 160,5-162°C (dekomp.)</u>                     | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-5-fenyl-2-(4-β-hydroksyetyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-dihydrokloridhydrat.<br><u>Smeltepunkt: 170-172°C (dekomp.)</u> | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(4-etoksyanilino)-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 110-111°C (dekomp.)</u>    | Reaksjonene trinn(B)-(i) og (ii)                 |
| 3-(2-metylanilino)-5-fenyl-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-etanoladdukt.<br><u>Smeltepunkt: 136-138°C</u>                     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-metylanilino)-5-fenyl-2-(4-metyl)piperazino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 195-198°C (dekomp.)</u>                   | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-metylanilino)-5-fenyl-2-(2-metyl)piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydrokloridacetoneaddukt.<br><u>Smeltepunkt: 115-118°C</u>                | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(2-metylanilino)-5-fenyl-2-(4-metyl)piperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 171-173°C (dekomp.)</u>                   | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-etyl-amino-5-fenyl-2-dimetyl-amino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 149-150°C</u>                                         | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-etyl-amino-5-fenyl-2-morfolinometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 113°C</u>                                                  | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |

| Forbindelse                                                                                                                        | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-etyl-amino-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 140-142°C.          | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetyl-amino-5-fenyl-2-dimetyl-amino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 132°C                     | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetyl-amino-5-fenyl-2-dietyl-aminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 124-125°C                              | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetyl-amino-5-fenyl-2-piperidino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 113-114°C                               | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetyl-amino-5-fenyl-2-morfolino-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-hydrat.<br>Smeltepunkt: 120°C                             | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetyl-amino-5-fenyl-2-(5-β-hydroksyetyl-piperazino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-1/2-hydrat.<br>Smeltepunkt: 132-135°C | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-fenetyl-amino-5-fenyl-2-(N-metyl-N-benzylamino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 142°C                      | Reaksjonene trinn (B)-(i) og (ii)                |
| 3-(3-metoksy-anilino)-2-(N-metyl-N-benzylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br>Smeltepunkt: 136-138°C (dekomp.)           | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(2-metyl-amino)-2-(N-metyl-N-benzyl-amino)-metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid. Sm.p.:166-167 (dekomp.)                         | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |

| Forbindelse                                                                                                                   | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(2-metoksyanilino)-2-pyrrolidino-metyl-5-fenyl-2-cykloheksen-1-on.<br><u>Smeltepunkt: 150 - 151°C</u>                       | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(2-kloranilino)-2-pyrrolidinometyl-5-fenyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid-hydrat.<br><u>Smeltepunkt: 165-166°C</u>          | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(2-metylanilino)-2-pyrrolidino-metyl-5-fenyl-2-cykloheksen-1-on.<br><u>Smeltepunkt: 140-141°C</u>                           | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(3-metoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-allylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 88-91°C</u> | Reaksjonen trinn(B)-(i)                          |
| 3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-allylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 106-109°C</u>  | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(2-metylanilino)-5,5-dimetyl-2-benzylaminometyl-2-cykloheksen-1-on-hydroklorid.<br><u>Smeltepunkt: 195-197°C (decomp.)</u>  | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-piperidino-5,5-dimetyl-2-morfolino-metyl-2-cykloheksen-1-on.<br><u>Smeltepunkt: 99-101°C</u>                                | Reaksjonen trinn(B)-(i)                          |
| 3-(3-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-(N-metyl-N-fenetylamino)metyl-2-cykloheksen-1-on.<br><u>Smeltepunkt: 105-165°C (decomp.)</u>  | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(N-dimetylamino)-5,5-dimetyl-2-butylaminometyl-2-cykloheksen-1-on.                                                          | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(N-metyl-N-benzylamino)-5,5-dimetyl-2-propylaminometyl-2-cykloheksen-1-on                                                   | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(3-nitroanilino)-5,5-dimetyl-2-piperidinometyl-2-cykloheksen-1-on                                                           | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |

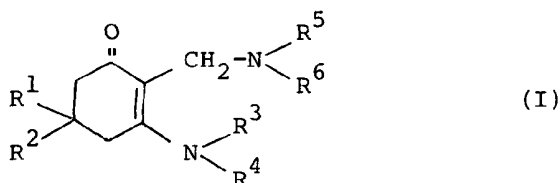
| Forbindelse                                                                       | Reaksjoner ved hvilke forbindelsen ble fremstilt |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3-(3-acetylaminoanilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on       | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(3-metylaminoanilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on        | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(3-dimetylaminoanilino)-5,5-dimetyl-2-dimetylaminometyl-2-cykloheksen-1-on      | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(2-kloranilino)-5,5-dimetyl-2-(4-hydroksypiperidino)-metyl-2-cykloheksen-1-on   | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(3-metoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-(4-klorpiperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on     | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |
| 3-(3-metoksyanilino)-5,5-dimetyl-2-(4-metoksyypiperidino)metyl-2-cykloheksen-1-on | Reaksjonen trinn (B)-(i)                         |

#### Referanseeksempel

16,2 deler av en 37 %'s vandig oppløsning av formaldehyd ble avkjølt ved hjelp av et kjølemiddel, og mens den indre temperatur ble holdt på en temperatur som ikke oversteg 5°C, ble 14,6 deler dietylamin tilsatt dråpevis under omrøring. Ved temperaturer som ikke overskred 5°C ble hele blandingen omrørt i 2½ time. Deretter ble vannfritt kaliumkarbonat tilsatt den resulterende reaksjonsblanding slik at man fikk en utskillelse av det fremstilte dietylaminometanol. Den utskilte olje ble oppsamlet og tørket over vannfritt kaliumkarbonat, hvorefter man oppnådde en fargeløs, klar oppløsning av dietylaminometanol. Den resulterende forbindelse ble identifisert ved hjelp av magnetisk kjerneresonansspektrum og infrarødt absorpsjonsspektrum.

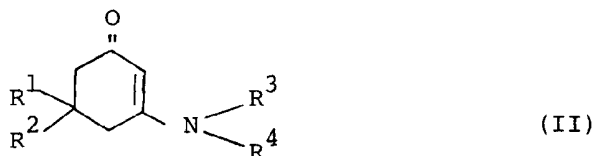
## P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme cykloheksenonderivater med den generelle formel:



hvor  $R^1$  og  $R^2$  er H, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe,  $R^3$  og  $R^4$  er H, en lavere alkylgruppe, en eventuelt med en lavere alkyl-, lavere alkoksy-, lavere alkanoyl-, hydroksy-, halogen eller nitrogruppe substituert fenylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe, en cykloheksylgruppe eller en dilavere-alkylaminolaverealkylgruppe, eller  $R^3$  og  $R^4$  sammen med det tilstøtende nitrogenatomet danner en piperidinogruppe,  $R^5$  og  $R^6$  er hydrogen, en lavere alkenyl- eller alkylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe, eller  $R^5$  og  $R^6$  sammen med det tilstøtende nitrogenatomet danner en eventuelt med en hydroksy-, laverealkyl- eller hydroksy-laverealkylgruppe substituert piperidino-, morfolino- eller piperazino-gruppe, samt deres f rmas ytisk akseptable salter, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel:

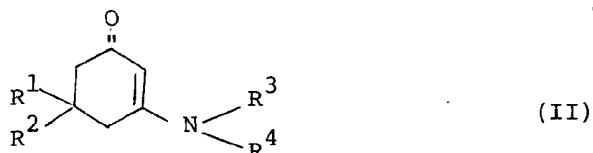


hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R^5$  og  $R^6$  har den ovenfor angitte betydning, og formaldehyd, eller

b) omsetter en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R^5$  og  $R^6$  har den ovenfor angitte betydning, hvorefter, om ønsket, de erholdte forbindelser omdannes til deres farmasøytisk akseptable salter.