



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 157975

(51) Int. Cl.⁴ C 07 C 93/06, 149/42

(21) Patentsøknad nr. 833178
(22) Inngivelsesdag 06.09.83
(24) Løpedag 06.09.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel, Sveits.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 08.03.84
(44) Utlegningsdag 14.03.88
(72) Oppfinner JEFFREY W.H. WATTHEY, Chappaqua,
NY, USA.

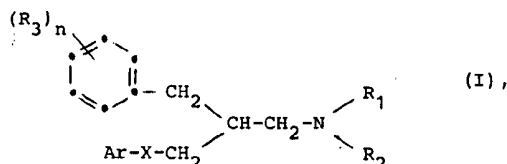
(74) Fullmektig Mag.scient. Knud-Henry Lund,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 07.09.82, US, nr. 415000.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV NYE
TERAPEUTISK AKTIVE PROPYLAMINDERIVATER.

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører antidepressive forbind-
elser med formel I

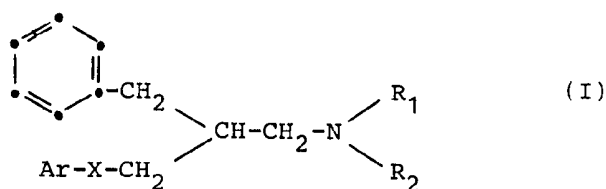


hvor i hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr hydrogen eller laverealkyl, eller R_1 og R_2 står tilsammen med nitrogenatomet for piperidino eller pyrrolidino, eller står for en fem- eller seksleddet mettet heterocyklisk ring, som inneholder NH, N-laverealkyl, O eller S, R_3 betyr hydrogen, laverealkyl, laverealkoksy, halogen eller trifluor-metyl; Ar står for eventuelt med en til tre substituen-ter fra gruppen laverealkyl, laverealkoksy, laverealkenylloxy, laverealkinyloxy, laverealkylmerkapt, laverealkylsulfanyl, laverealkylsulfonyl, halogen og trifluor-metyl, eller med en laverealkylendioksy substituert fe-nyl; X betyr et oksygenatom, svovelatom eller N-lavere-alkyl, og n står for de hele tall 1, 2 eller 3; deres N-oksyfer; deres syreaddisjonssalter og deres kvater-nære salter av N-laverealkyl eller N-benzyl, med unntak av forbindelsen med formel I, hvor i hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr etyl, R_3 står for hydrogen, Ar betyr fe-nyl, X står for et oksygenatom og n betyr 3, og deres salter. De kan f.eks. fremstilles idet man reduserer en til forbindelsen med formel I analog forbindelse, som minst inneholder en oksogruppe på en med amino-nitrogen-atomet naboplasserte karbonatom.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Den franske patentansøkning 2 148 001 [og også de i
 det vesentlige ekvivalente kanadiske, belgiske og britiske
 beskrivelser (975 375, 786 450 henhv. 1 343 527)] vedrører
 slike forbindelser som er betegnet som bestemte 2-(aryl,
 5 aralkinyl eller aralkyl)-3-(aryl eller alk)-oksypropylaminer.
 Disse forbindelser har en virkning på det kardiovaskulære
 system. I eksempel 60 er det blitt vist en forbindelse hvis
 struktur tilsvarende den til 2-benzyl-3-fenoksy-N,N-dietyl-
 propylamin. Ved gjentakelsen av fremgangsmåten fra eksempel
 10 60 i den franske patentsøknad 2 148 001 hadde man nå funnet
 at produktet ifølge eksempel 60 egentlig i det vesentlige
 består av en forbindelse som ikke har den tilskrevne struk-
 tur. Istedenfor den antatte struktur har denne forbindelse
 strukturen til 3-fenoksymetyl-3-fenyl-N,N-dietyl-propyl-
 15 aminer.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte til frem-
 stilling av terapeutisk aktive nye forbindelser med den
 generelle formel I



hvor hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr hydrogen eller lavere-
 alkyl, eller R_1 og R_2 står sammen med nitrogenatomet for
 piperidino, R_3 betyr hydrogen eller halogen, Ar står for
 eventuelt med en eller to substituenten av gruppen lavere-
 30 alkyl, laverealkoksy, laverealkenyloksy, laverealkylalkoksy,
 laverealkenyloksy, laverealkylmerkapt, laverealkylsulfinyl,
 halogen, trifluormetyl, eller med en laverealkylendioksy
 substituert fenyl, X betyr et oksygenatom eller svovelatom,
 35 deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvend-
 bare syreaddisjonssalter, og deres kvaternære salter av N-
 laverealkyl eller N-benzyl.

157975

2

I særdeleshet vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med den generelle formel I, hvori hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr hydrogen eller laverealkyl, eller R_1 og R_2 står tilsammen med nitrogenatomet for piperidino, R_3 betyr
5 hydrogen, halogen, Ar står for eventuelt med en eller to substituenten av gruppen laverealkyl, laverealkoksy, laverealkenyloksy, laverealkylmerkapt, laverealkylsulfinyl, halogen og trifluormetyl, eller med en laverealkylendioksy substituert fenyl, X betyr et svovelatom eller et oksygenatom, deres
10 syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter, og deres N-laverealkyl- eller N-benzylkvaternære salter.

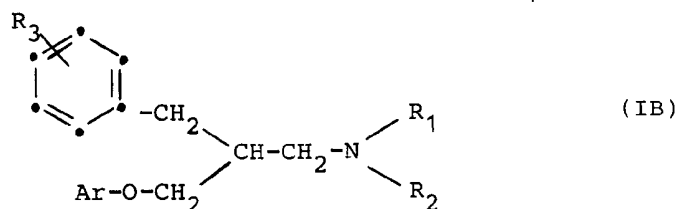
Foretrukket er forbindelser med den generelle formel I, hvori R_1 og R_2 betyr uavhengig fra hverandre hydrogen eller
15 laverealkyl, eller R_1 og R_2 står tilsammen med nitrogenatomet for piperidino, R_3 , Ar og X har de ovenfor angitte betydninger, og deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare salter, med unntak av forbindelsen med formel I, hvori hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr etyl, R_3 står for
20 hydrogen, Ar betyr fenyl, X står for et oksygenatom og n betyr 3, og deres salter.

Som illustrasjon av de ovenfor nevnte foretrukne forbindelser er å nevne slike med den generelle formel I, hvori R_1 og R_2 uavhengig av hverandre betyr hydrogen, metyl
25 eller etyl, R_3 står for hydrogen eller klor, Ar betyr eventuelt med en eller to substituenten av gruppen metyl, metoksy, allyloksy, metyltio, metylsulfinyl, klor, brom eller trifluormetyl eller med en metylendioksy substituert fenyl, X står for O eller S, og deres syreaddisjonssalt, spesielt
30 terapeutisk anvendbare salter, med unntak av forbindelsen med formel I, hvori hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr etyl, R_3 står for hydrogen, Ar betyr fenyl, X står for et oksygenatom og n betyr 3, og deres salter.

Meget foretrukket er forbindelser med formel I,
35 hvori R_1 og R_2 uavhengig fra hverandre betyr hydrogen eller laverealkyl, eller R_1 og R_2 betyr tilsammen med nitrogenatomet piperidino, R_3 betyr hydrogen eller halogen eller trifluormetyl, X betyr oksygen, svovel eller N-laverealkyl, Ar står

for en fenylrest, som er substituert med en eller to substituenter fra gruppen laverealkyl, laverealkoksy, laverealkenyl-
 oksy, laverealkylmerkapt, laverealkylsulfinyl, halogen og
 trifluormetyl, eller substituert med en laverealkylendioksy,
 5 og deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter.

Særskilt viktig er forbindelser med formel IB



hvor R_1 og R_2 uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller laverealkyl, R_3 står for hydrogen eller halogen, Ar betyr fenyl som er substituert med en eller to, like eller ulike
 20 substituenten fra gruppen laverealkyl, laverealkoksy, laverealkenyl-
 oksy, laverealkylmerkapt, laverealkylsulfinyl, halogen eller trifluormetyl; og deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare salter.

Meget foretrukket er forbindelser med formel IB,
 25 hvor R_1 betyr hydrogen eller alkyl med 1-4 karbonatomer; R_2 står for alkyl med 1-4 karbonatomer; R_3 betyr hydrogen eller klor; Ar står for fenyl, hvilket er monosubstituert med alkyl, alkoksy eller alkylmerkapt med hver 1-4 karbonatomer, klor
 30 eller trifluormetyl, og deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare salter.

Ytterligere foretrukne forbindelser er slike med formel IB, hvor R_1 er hydrogen, R_2 betyr alkyl med 1-4 karbonatomer; R_3 står for hydrogen eller klor; Ar betyr fenyl
 35 som er monosubstituert med alkyl, alkoksy eller alkylmerkapt med hver 1-4 karbonatomer, klor eller trifluormetyl, og deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare salter.

157975

4

I alle nevnte forbindelser med formel IB betyr Ar fortrinnsvis fenyl, som er di- eller monosubstituert i 3- og/eller 4-stilling i fenylringen med de ovenfor nevnte substituenten.

- 5 Som eksempler for de ovenfor nevnte foretrukne forbindelser skal nevnes slike med formel IB, i hvilke R_1 betyr hydrogen eller metyl; R_2 står for metyl; R_3 betyr hydrogen eller klor i 3- eller 4-stilling; Ar står for fenyl, som er monosubstituert med metoksy, metyl, metyltio, klor eller tri-
10 fluormetyl, og deres syreaddisjonssalter, spesielt terapeutisk anvendbare salter. Foretrukket er videre av disse forbindelser slike hvori Ar betyr fenyl, som er substituert i 3- eller 4-stilling, fortrinnsvis i 4-stilling, med metoksy, metyltio eller trifluormetyl, og deres syreaddisjonssalter,
15 spesielt deres terapeutisk anvendbare salter.

- En særskilt verdifull gruppe av forbindelser er slike med formel I, hvori R_1 er hydrogen eller metyl, R_2 står for metyl; R_3 betyr hydrogen, X betyr oksygen og Ar står for
20 usubstituert fenyl, og deres syreaddisjonssalter, spesielt deres terapeutisk anvendbare salter.

De her anvendte generelle definisjoner har i rammen av foreliggende oppfinnelse den følgende betydning.

- Uttrykket "lavere" defineres i de ovenfor eller etter-
25 følgende nevnte organiske rester eller forbindelser slike med høyst 7, fortrinnsvis 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer.

- En laverealkylgruppe inneholder fortrinnsvis 1-4 karbonatomer og betyr f.eks. etyl, propyl, butyl eller for-
trinnsvis metyl.
30

Laverealkoksy er fortrinnsvis etoksy, propoksy, isopropoksy eller spesielt metoksy.

Laverealkyltio er fortrinnsvis etyltio, propyltio eller fortrinnsvis metyltio.

- 35 Laverealkylsulfinyl er spesielt etylsulfinyl, propylsulfinyl eller fortrinnsvis metylsulfinyl.

Laverealkylsulfonfyl er fortrinnsvis etylsulfonfyl, propylsulfonfyl eller spesielt metylsulfonfyl.

En lavere alkenylgruppe som slik eller som eksempelvis nærværende i alkenyloksy, betyr rettkjedet eller forgrenet alkenyl, fortrinnsvis med inntil 7 karbonatomer, spesielt til og med 4 karbonatomer, f.eks. 2-propenyl (allyl), 2-butenyl, 2-metyl-2-propenyl eller 2-metyl-2-butenyl.

Halogen er fortrinnsvis klor, men kan likeledes være brom, jod eller fluor.

De nevnte forbindelser med formel I danner syreaddisjonssalter som fortrinnsvis er slike av terapeutisk anvendbare uorganiske eller organiske syrer, som eksempelvis av sterke mineralsyrer, f.eks. halogenhydrogensyrer, f.eks. saltsyre eller bromhydrogensyre; svovel-, fosfor-, salpeter- eller perklorisyre; alifatiske eller aromatiske karboksylsyrer eller sulfonsyrer, f.eks. maur-, eddik-, propion-, rav-, glykol-, melke-, eple-, vin-, glukon-, sitron-, malein-, fumar-, pyrodrue-, fenyleddik-, benzo-, 4-aminobenzo-, antranil-, 4-hydroksybenzo-, salicyl-, 4-aminosalicyl-, pamoe-, nikotin-, metansulfon-, etansulfon-, hydroksyetansulfon-, benzensulfon-, p-toluolsulfon-, naftalinsulfon-, sulfanil-, cykloheksylsulfaminsyre; eller av askorbinsyre.

Syreaddisjonssalter, f.eks. slike av andre sterke uorganiske eller organiske syrer, f.eks. perklorisyre eller pikrinsyre, kan også anvendes ved isoleringen, rensningen og karakteriseringen av forbindelsene med formel I.

Forbindelsene fremstilt i henhold til foreliggende oppfinnelse oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, f.eks. spesielt regulerende virkninger på sentralnervesystemet, spesifikt slike effekter som henviser til antidepressive virkninger. Disse kommer bl.a. til syne ved selektiv hemning av serotonin-opptaket av hjernenervecellene. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen hemmer også det neuronale opptak av norepinefrin (NE).

De ovenfor nevnte egenskaper kan påvises ved in vitro eller in vivo dyreforsøk, fortrinnsvis på pattedyr, som mus, rotter, marsvin, kaniner eller aper som testobjekter. De nevnte forbindelser kan administreres disse enteralt eller parenteralt, fortrinnsvis oralt, eller subkutan, intravenøst

157975

6

eller intraperitonealt, f.eks. med gelatin-kapsler eller i form av stivelse inneholdende suspensjoner eller vandige oppløsninger henhv. suspensjoner. Den anvendte dose kan ligge i et område fra ca. mellom 0,1 og 100 mg/kg/dag, fortrinnsvis ca. 1 og 50 mg/kg/dag, spesielt ca. 5 og 30 mg/kg/dag.

Hemmingen av serotonin (5-HT)-opptak som henviser på den potensielle antidepressive virkning, bestemmes in vitro, på synaptosomer til middehjernen av rotten som følgende:

Det blir preparert synaptosomer av middehjerneseksjonen av rotten og man bestemmer ^3H -5-HT-opptaket ifølge Baumann og Maitre, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 31, (1977). Konsentrasjonen av 5-HT i inkubasjonsmediet er $2,5 \times 10^{-9}\text{M}$ og inkubasjonen varer 10 minutter. Det blir bestemt en konsentrasjon av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, som hemmer serotonin-opptaket på 50%, dvs. IC_{50} -verdien.

Som eksempler på forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen skal nevnes N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)-propylamin-oksalatet, N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet og N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet, som hemmer opptaket av ^3H -5-HT i synaptosomet til middehjernen til rotten med IC_{50} -verdier på ca. $3 \times 10^{-8}\text{M}$, $1,5 \times 10^{-8}\text{M}$ henhv. $1 \times 10^{-8}\text{M}$.

Hemmingen av norepinefrinet (NE)-opptaket blir bestemt in vitro på synaptosomer til middehjernen til rotten som følgende:

Det preparerer synaptosomer av middehjernesonen hos rotter og man måler ^3H -NE-opptak ifølge Baumann og Maitre, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 31 (1977). Konsentrasjonen av NE i inkubasjonsmediumet er $1 \times 10^{-8}\text{M}$ og inkubasjonen varer 20 minutter. Det blir bestemt en konsentrasjon av en ny forbindelse som hemmer norepinefrin-opptaket på 50%, dvs. IC_{50} -verdien.

Som eksempler på forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen skal nevnes N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)-propylamin-oksalatet, N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet og N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalat, som hemmer opp-

taket av ^3H -NE i synaptosomet til middelelhjernen til rotten med IC_{50} -verdier på ca. $5 \times 10^{-7}\text{M}$, $3 \times 10^{-6}\text{M}$ henhv. $2 \times 10^{-6}\text{M}$.

Hemmingen av serotonin (5 HT)-opptaket blir også bestemt hos rotter, som man har forbehandlet med forbindelser ifølge foreliggende patentansøkning.

Som eksempler på forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen skal nevnes N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)-propylamin-oksalatet og N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet, som viser ved en oral dose av 30 mg/kg en 80%-ig henhv. 60% hemming av ^3H -5HT-opptak. N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet gir en ca. 50%-ig hemming av ^3H -5HT-opptaket ved en dose av 10 mg/kg p.o.

Hemmingen av serotonin-opptaket eller egenskapen ved aktivering av serotonin ved forbindelsene ifølge oppfinnelsen henviser til den antidepressive virkning. Denne blir bestemt på kaniner ved omvendingen av den av reserpin fremkalte ptosis (dvs. kontraksjon av øyelokket).

Man administrerer kaninene ved intravenøs injeksjon 2 mg/kg reserpin 90 minutter før den intravenøse infusjon av en 0,2%-ig virkestoffoppløsning i ørevenene, ifølge metoden av J. Mizoule et al., [J. Pharmacol., 8, 3, 269-285, (1977)]⁷. Den fullstendige åpningen av øyelokket blir betraktet som kriterium for omvendingen av den av reserpin fremkalte ptosis. Resultatene blir uttrykt ved angivelse av gjennomsnittsdosen av testforbindelsen som fremkaller den fullstendige åpningen av øyelokket av de med reserpin behandlede kaniner. Som eksempler på forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen skal nevnes N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)-propylamin-oksalatet, N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet og N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet, som viser den beskrevne virkning ved en i.v. dose av ca. 7,7, 12,6 henhv. 12,9 mg/kg.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen hemmer også serotonin-avsondringen av den fremkalte virkning av 3-hydrokxy-4-metyl- α -etylphenetylamin (H 75/12) i rottehjernen. Testen

157975

8

gjennomføres i det vesentlige i henhold til Carlsson, Corrodi, Fuxe og Hoekfelt, Europ. J. Pharmacol. 5, 357 (1969).

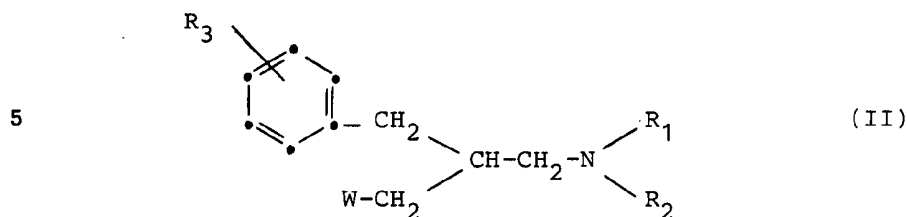
Den for prøvning utvalgte forbindelse administreres oralt 30 minutter før H 75/12 (25 mg/kg s.c.) og dyrene av-
5 kappes hodene 4 timer senere. Hjernene blir straks uttatt, serotonin-innholdet blir bestemt som ovenfor angitt og ED₅₀-verdien blir beregnet. Virkningen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved hemmingen av effekten av H 75/12, som fremmer serotonin-avsondringen, er et indirekte mål på evnen for
10 hemming av serotonin-opptaket.

Som eksempler på illustrasjonen av den hemmende virkning av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen på serotonin-opptaket skal nevnes ED₅₀-verdiene i den ovenfor angitte H 75/12-test for N,N-dimetyl-2-(3-klorbenzyl)-3-(4-metyltio-fenoksy)-
15 propylamin-oksalatet og for N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-oksalatet, som ligger ved ca. 1,4 henhv. 1,8 mg/kg p.o. ED₅₀-verdiene for N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metyltio-fenoksy)-propylamin-oksalatet og for N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)-propylamin-
20 oksalatet er ca. 2,3 henhv. 4,5 mg/kg p.o.

Derfor kan forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes alene eller i kombinasjon hos pattedyr ved behandlingen av psykotropiske sykdommer, spesielt depresjon. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også an-
25 vendes for behandling av andre forstyrrelser i det sentrale nervesystem, hvilke fremmer reguleringen av hjerneserotonin, f.eks. minimale funksjonsforstyrrelser av hjernen, umåtelig appetitt, angst, schizofreni og dementia. De nye forbindelser kan også anvendes som analgetisk og for fremstilling av andre
30 verdifulle produkter, spesielt av farmakologisk virksomme preparater.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles ifølge i og for seg kjente metoder, idet

a) en forbindelse med formel II



eller et syreaddisjonssalt herav, kondenseres med en forbind-
10 else med formel III

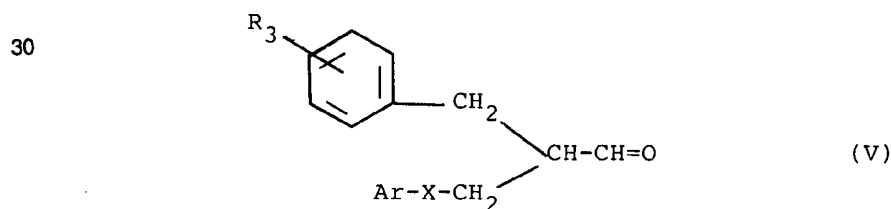


hvor R_1 , R_2 , R_3 og Ar har ovennevnte betydning, et av sym-
15 bolene W og Y betyr gruppen -XH, hvori X har ovennevnte be-
tydning, og den andre betyr gruppen XH i reaksjonsdyktig
forestret form, fortrinnsvis som et N,N'-disubstituert iso-
urinstoff- eller isotiourinstoff-derivat, eller

b) et amin med formel IV



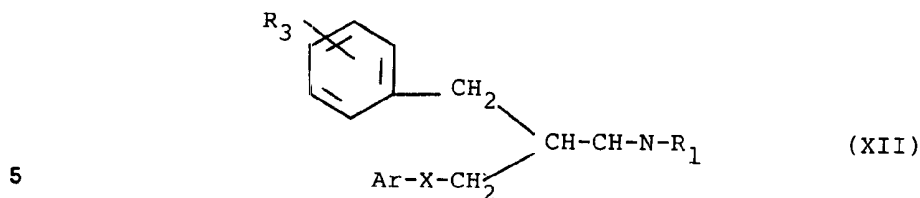
25 eller et syreaddisjonssalt herav, kondenseres under redu-
serende betingelser med en forbindelse med formel V



35
hvor Ar, X og R_3 har ovennevnte betydninger, eller
c) en forbindelse med formel XII

157975

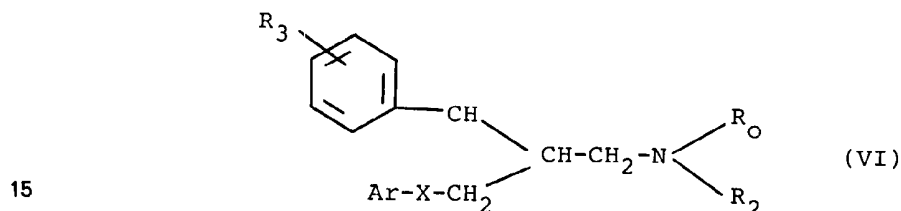
10



hvor R_1 , R_3 , Ar og X har ovennevnte betydning, reduseres eller

d) i en forbindelse med formel VI

10



hvor R_2 , R_3 , X og Ar har ovennevnte betydning, og R_0 betyr en aminobeskyttelsesgruppe, avspaltes gruppen R_0 , og det dannes en forbindelse med formel I, hvor R_1 betyr hydrogen, og de dannede forbindelser med formel I isoleres, og/eller hvis ønsket, omdannes en dannet forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I, og/eller hvis ønsket, overføres en dannet fri forbindelse til et salt eller et dannet salt til den frie forbindelse eller til et annet salt.

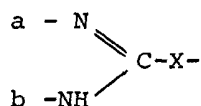
25

Kondensasjonen ifølge fremgangsmåten a) gjennomføres som nedenfor beskrevet. Gruppen XH er en hydrokso- eller merkpto-(tiol)-gruppe. Metallsalt-formen av en slik gruppe er fortrinnsvis avledet av et alkalimetall (f.eks. kalium, litium eller spesielt natrium) eller, ved markaptogruppen, også avledet av en- eller toverdig kobber.

30

Kondensasjonen ifølge fremgangsmåten a) blir fortrinnsvis gjennomført under anvendelse av en reaksjonsdyktig funksjonell omdannet hydroksogruppe eller tiolgruppe, hvilke er avledet fra karbodiimid. Denne gruppen kan være et O- (eller S)-derivat av et N,N'-disubstituert isourinstoff (eller isotiourinstoff) med den karakteristiske formel

35



5

hvor X har den ovenfor angitte betydning og a og b betyr eventuelt substituerte hydrokarbonrester, f.eks. spesielt cykloheksyl. Fortrinnsvis fremstilles den reaksjonsdyktige ester av denne type in situ og omsettes. Det oppvarmes f.eks.

- 10 en blanding av en reagens som skal forestres, spesielt et N,N'-disubstituert derivat av karbodiimid, f.eks. fortrinnsvis N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og utgangsstoffene II og III, hvori W og Y er i form av en fri hydroksy- henhv. tiolgruppe. I andre tilfeller kan et av utgangsstoffene, for-
- 15 trinnvis ved en temperatur mellom 50^o og 200^oC, omsettes med det N,N'-substituerte karbodiimid, fortrinnsvis i nærvær av kobber-I-klorid, og isourinstoff- eller isourinstoffderivatet fremstilles. Deretter tilsettes det andre utgangsstoff og oppvarmes videre til fremstilling av produktblandingen.
- 20

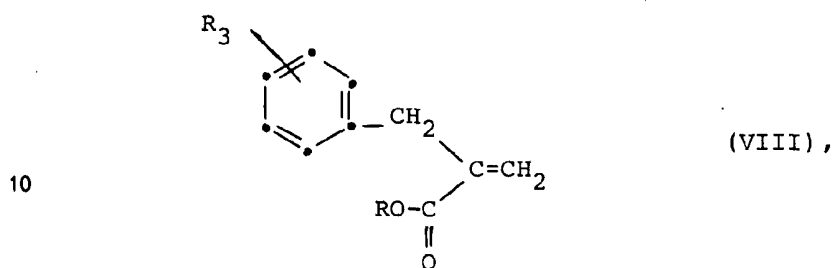
- Kondensasjonen i henhold til fremgangsmåten a) kan også gjennomføres ifølge en ytterligere kjent metode. En reaksjonsdyktig forestret form av en gruppe XH er fortrinnsvis en slik hvori hydroksy-henhv. tiolgruppen er forestret
- 25 med en sterk organisk syre, f.eks. en alifatisk eller aromatisk sulfonsyre (f.eks. en laverealkansulfonsyre, spesielt metansulfon-, trifluormetansulfon- og etansulfonsyre, eller med en arysulfonsyre, spesielt benzensulfon-, p-toluolsulfon-, p-brombenzensulfon- og p-nitrobenzensulfonsyre) eller
- 30 med en sterk uorganisk syre, f.eks. spesielt svovelsyre eller en halogenhydrogensyre, f.eks. bromhydrogen-, jodhydrogen- eller fortrinnsvis klorhydrogensyre, eller dersom den er bundet til en Ar-rest, spesielt med fluorhydrogensyre. Betyr symbolet W eller Y en med en halogenhydrogensyre forestret
- 35 gruppe XH, så står den i virkeligheten for det tilsvarende halogenatom, nemlig for et bromatom, jodatom eller fortrinnsvis kloratom, i forbindelse med en rest Ar, for et fluoratom.

Betyr i et utgangsstoff ArY symbolet Y et halogenatom, spesielt fluor, så er det gunstig når i orto- eller parastilling står en aktiverende gruppe, f.eks. trifluormetyl, alkylsulfonfyl eller alkylsulfinyl. Et særskilt gunstig utgangsstoff er p-fluor-benzotrifluorid (p-trifluormetyl-fluorbenzen). Dersom kondensasjonen ifølge fremgangsmåten a) gjennomføres som ovenfor beskrevet, så arbeider man ved temperaturer mellom 0°C og kokepunktet av reaksjonsblandingen, fortrinnsvis mellom værelsestemperatur og 100°C . Fortrinnsvis gjennomføres reaksjonen i nærvær av et ovenfor reagensene inert oppløsningsmiddel, f.eks. i en acyklisk eller cyklisk eter (som dietyleter, 1,2-dimetoksyetan, dioksan eller tetrahydrofuran), og spesielt i nærvær av et tert.-amid (hvilket har en lav molekylvekt), f.eks. N,N-dimetylformamid, N-metylpyrrolidon, N-etylpiiperidon og heksametylfosforsyre-triamid. Dersom en sterk syre frigjøres ved kondensasjonen, så blir den fortrinnsvis bundet ved tilsetning av et syrebindende middel, f.eks. et alkalimetallkarbonat eller -hydroksyd, eller spesielt en meget sterk base, f.eks. et alkalimetallhydrid (f.eks. natrium- eller kaliumhydrid), eller -alkoksyd (f.eks. natriummetoksyd eller -etoksyd, kalium-tert.-butoksyd) eller -amid (f.eks. litium-diisopropylamid). Utgående fra en forbindelse med formel II, hvori W betyr halogen (fortrinnsvis klor), er det fordelaktig å omdanne den tilsvarende reaksjonsdeltager med formel III, i dette tilfelle fenolet, først i det tilsvarende fenoksyd, spesielt alkalimetallfenoksyd (f.eks. natriumfenoksyd). Man arbeider herved med en ekvivalent mengde av natriumhydrid i et polart, aprotisk oppløsningsmiddel, f.eks. i et av de ovenfor nevnte, og gjennomfører kondensasjonen med dette salt. Ved kondensasjonen av utgangsstoffet med formlene II og III, i hvilke den reaksjonsdyktige forestrede hydroksygruppe blir dannet in situ ved innvirkning av et N,N'-disubstituert karbodiimid, f.eks. N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, arbeider man under i og for seg kjente betingelser.

Utgangsstoffene med formel III er generelt kjente, eller dersom de er nye, kan de lett fremstilles i henhold til de for de kjente forbindelser beskrevne metoder.

Utgangsstoffene med formel II er generelt nye. De kan fremstilles ifølge konvensjonelle i og for seg kjente organiske synteser. Således kan man f.eks. kondensere en α -benzyl-akrylsyre-laverealkylester med formelen VIII

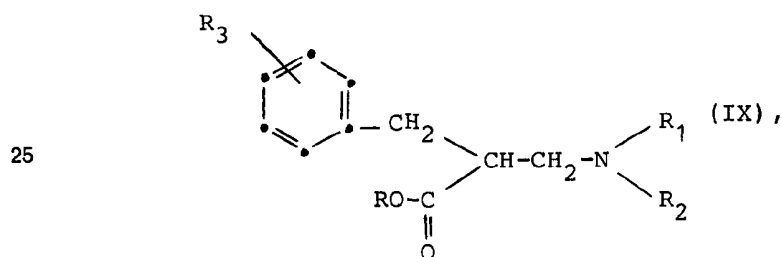
5



10

15 hvori R_3 har den ovenfor angitte betydning og R er laverealkyl [for fremstillingen se R.B. Miller og B.F. Smith, Synth. Commun. 3, 359 (1973)], med et ovenfor definert sekundært amin med formel IV. Man arbeider i en laverealkanol under betingelsene ved Michael-addisjon, og den dannede α -

20 benzyl- β -amino-propionsyre-laverealkylester med formelen



25

30

hvori R_1 , R_2 og R_3 har den ovenfor angitte betydning og R er laverealkyl, reduserer man med et komplekst hydrid, fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid eller et ekvivalent
 35 karbonyl-reduksjonsmiddel, til den tilsvarende alkohol, nemlig til en forbindelse med formel II, hvori W betyr hydroksy. Dersom ønsket kan denne hydroksygruppe omdannes med konvensjonelle midler i en reaksjonsdyktig forestret form. Man an-

157975

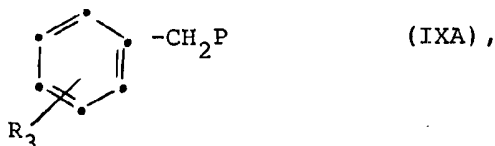
14

vender f.eks. for fremstillingen av det foretrukne klorid (W = Cl) omsetningen med tionylklorid, fosfortriklorid, fosforoksyklorid eller et lignende reagens.

Mellomproduktene med formelen IX kan også dannes ved

- 5 a) overføring av f.eks. en laverealkylester av β -(NR₁R₂)-substituert propionsyre i et α -metallisert derivat, f.eks. i det α -litio-derivat med litium-diisopropylamid og b) etterfølgende omsetning av det dannede α -metalliserte derivat med en forbindelse med formelen IXA

10



15

hvor i R₃ har den ovenfor angitte betydning og P betyr en ovenfor definert reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe, spesielt halogen, f.eks. klor. Man arbeider i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, eventuelt i nærvær av et annet solvatiseringsmiddel, f.eks. heksametylfosforamid.

20

Fremgangsmåten b) gjennomføres ifølge i og for seg kjente metoder, som betegnes som alkylering av aminer. I utgangsstoffene med formelen V kan gruppen Z (utbyttbar med amino) bety spesielt et hydrogenatom tilsammen med en reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe, eller bety oksogruppen. I førstnevnte tilfelle skjer amin-alkyleringen under de generelle betingelser ved substitutiv alkylering av aminer, mens i det andre tilfelle anvendes betingelsene ved reduktiv alkylering av aminer.

30

Kondensasjonen ifølge fremgangsmåten b)

foretas under betingelsene ved den reduktive alkylering av aminer på i og for seg kjent og anvendt måte. Det anvendes en forbindelse med formelen V, hvor i Z betyr oksogruppen og X, Ar, R₃ og n har de ovenfor angitte betydninger, som alkyleringsmiddel. Dette blir omsatt med det som utgangsstoff

35

anvendte amin IV, og i samme eller etterfølgende reaksjonstrinn omsatt med et reduksjonsmiddel. Blant reduksjonsmidlene som anvendes samtidig med alkyleringsmiddelet, skal nevnes de komplekse metallhydrider, som natriumcyanborhydrid.

5 Slike reduksjonsmidler som hovedsakelig anvendes i et separat etterfølgende trinn, skal nevnes diboranet og komplekse metallhydrider, som natriumborhydrid og natriumcyanborhydrid, som fortrinnsvis anvendes i den primære reaksjonsblanding, uten isolering av mellomproduktet. I dette tilfelle foretas

10 alkyleringen fortrinnsvis i et ovenfor reduksjonsmiddelet inert oppløsningsmiddel. Slike er alifatiske eller cykliske etere (f.eks. dietyleter, diisopropyleter, 1,2-dimetoksyetan, dioksan eller tetrahydrofuran) eller en alifatisk alkohol (f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol, glykol,

15 glykolmonometyleter eller dietylglykol), hvilke fortrinnsvis anvendes ved ca. 0° - 80° C. De er dog det viktigste reduksjonsmiddel som kan anvendes såvel simultant som også etterfølgende, hydrogenet, spesielt katalytisk aktivert hydrogen. Katalysatorene er de konvensjonelt anvendte hydreringskatalysatorer, fortrinnsvis slike fra gruppen av edelmetaller (f.eks. palladium, platin og rhodium), på et bærer materiale (f.eks. gass-sot, kalsiumkarbonat, aluminiumoksyd eller bariumsulfat), i en fin dispergert suspensjon uten bærer materiale, eller i form av komplekser, i en homogen fase.

20 Også fint dispergerte overgangsmetaller, f.eks. Raney-nikkel, er meget egnede katalysatorer for den reduktive alkylering. De spesifikke reaksjonsbetingelser er i høy grad avhengig av den aktuelle hydreringskatalysator og av dens spesifikke aktivitet. De adskiller seg ikke fra slike som er kjent for

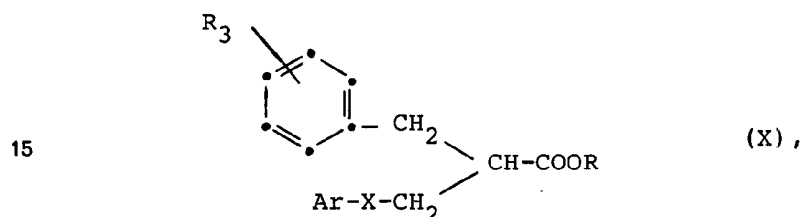
30 hydreringen. Temperaturområdet mellom værelsestemperatur og 150° C og et hydrogentrykk mellom atmosfærisk og ca. 300 atmosfærer kan anvendes ifølge de vanlige standard-metoder. Foruten de ovenfor i forbindelse med hydridreduksjonen nevnte inerte oppløsningsmidler kan også anvendes lavere molekulære amider, spesielt tertiære amider (f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, N-etylpyrrolidon og heksametylfosforsyre-triamid) samt formamid og acetamid, som

157975

16

egnet oppløsningsmiddel. Spesielle forberedelser skal treffes ved utgangsstoffer med formel V, hvori X betyr svovel. Da de fleste hydreringskatalysatorer inaktiveres av svovelforbindelser, skal foretrekkes andre reduksjonsmidler (f.eks. de ovenfor nevnte komplekse metallhydrider, spesielt natriumcyanborhydrid) i dette tilfelle.

De som utgangsstoffer anvendte aminer med formelen IV er kjente forbindelser. De nye utgangsstoffer med formelen V kan fås i henhold til konvensjonelle syntetiske metoder. F.eks. utgående fra en forbindelse med formelen X

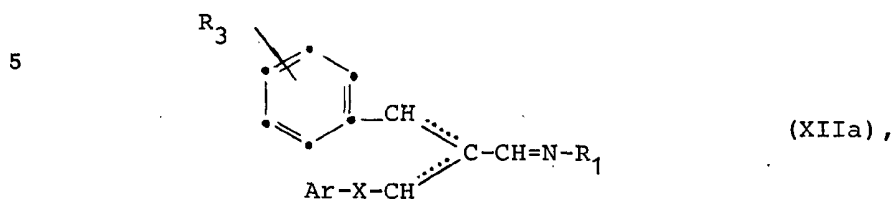


20 hvori R_3 , X og Ar har de ovenfor nevnte betydninger, og R betyr hydrogen eller laverealkyl, får man forbindelser med formel V.

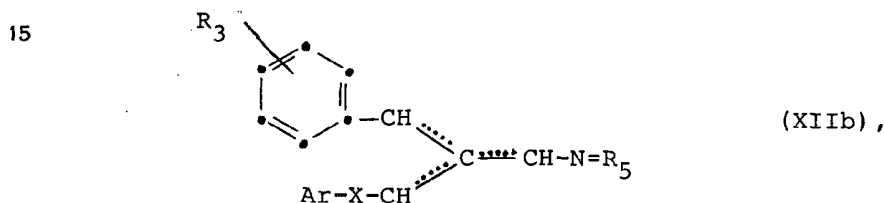
Mellomprodukter med formelen X kan mer fordelaktig fremstilles ved kondensasjon av en forbindelse med formelen VIII med en forbindelse med formelen Ar-XH, hvori X står for O, S eller N-laverealkyl, eller deres alkalimetallsalter, under de generelle betingelser ved Michael.addisjonen.

Fremgangsmåte c) kan også gjennomføres på i og for seg kjent måte, under konvensjonelle betingelser. Dobbeltbindingen i utgangsstoffene ved fremgangsmåten c) kan enten være mellom nitrogenatomet og et naboplassert karbonatom eller mellom to karbonatomer. Således kan en karbonbinding være mellom nitrogenatomet og hvilket som helst av de naboplasserte karbonatomer, mens en ytterligere karbon-karbon-dobbeltbinding kan befinne seg på det sentrale karbonatom. Det kan også anvendes slike utgangsstoffer i hvilke kun en karbon-karbon-dobbeltbinding er tilstede. I disse er dobbeltbindingen mellom det sentrale karbonatom og hvilket som helst

av de naboplasserte karbonatomer. Utgangsstoffene til fremgangsmåten c) kan angis med formelen XIIa



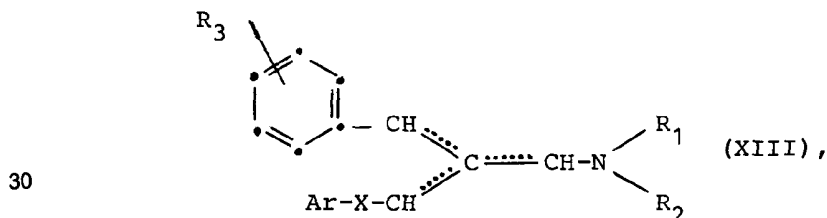
10 hvori R_1 , R_3 , Ar og X har de ovenfor angitte betydninger, og de punkterte linjer betyr en eventuelt tilstedeværende dobbeltbinding, eller med formelen XIIb



20

hvor R_3 , n, Ar og X har de ovenfor angitte betydninger, R_5 betyr en laverealkylidenrest og de punkterte linjer betyr en eventuelt tilstedeværende dobbeltbinding, eller med formelen

25 XIII



hvor R_1 , R_2 , R_3 , Ar og X har de ovenfor angitte betydninger og de punkterte linjer betyr en dobbeltbinding.

35

Fremgangsmåten d) kan gjennomføres på i og for seg kjent måte, spesielt under betingelsene ved avspaltning av en aminobeskyttelsesgruppe. Egnede beskyttelsesgrupper samt fremgangsmåte til deres innføring og avspaltning er tilstrek-

kelig kjent fra litteraturen. Disse er spesielt i detalj blitt utviklet som generelle metoder for syntese av peptider. Det skal henvises f.eks. til Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 4. utgave, vol. 15/I og II, E. Wunsch (utgiver): Synthese von Peptiden (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974).

Egnede amino-beskyttelsesgrupper (R_O) er spesielt slike som kan avspaltes ved reduksjon. Spesielt skal nevnes som slike grupper f.eks. benzyl- eller benzyloksykarbonyl-gruppene som i den aromatiske del kan være substituert med halogen, laverealkoksy, laverealkyl og fortrinnsvis med nitrogrupper. I andre tilfeller er amino-beskyttelsesgruppen isonikotinyloksykarbonyl.

Benzyl-, benzyloksykarbonyl- og isonikotinyloksykarbonyl-aminobeskyttelsesgruppene kan lett avspaltes på vanlig måte ved hydrogenolyse, spesielt over en edelmetallkatalysator. Slike grupper som inneholder isonikotinylorester (f.eks. isonikotinyloksykarbonyl) og spesielt substituerte benzylrester, i første rekke 4-nitrobenzylrester av enhver art, kan fortrinnsvis avspaltes ved reduksjon med zink, vanligvis i nærvær av en syre, fortrinnsvis eddiksyre, og med eller uten tilsetning av et inert oppløsningsmiddel, oftest ved værelsestemperatur.

Anvendelsen av R_O -grupper som er avspaltbare ved acidolyse, er også mulig. Slike er cyan, tert.-butyloksykarbonyl- og analoge grupper, men også slike av aralkyltypen som benzhydryl, di-(4-metoksy)-benzhydryl og trifenylmetyl (trityl), eller bestemte araloksykarbonylgrupper av typen til 2-(p-bifenyl)-2-propoksykarbonyl-typen, hvilke er beskrevet i sveitsisk patentskrift 509 266. Avspaltningen av beskyttelsesgruppen ved hydrolyse i surt medium (acidolyse) gjennomføres ved gruppene av tert.-butyl-type med syrer som klorhydrogen-, fluorhydrogen- eller trifluoreddiksyre, og i tilfelle av syre-følsomme beskyttelsesgrupper hovedsakelig med lavere alifatiske karboksylsyrer som maursyre og/eller eddiksyre, i nærvær av vann, og, eventuelt i nærvær av et polyhalogenert laverealkanol eller laverealkanon, f.eks.

1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-ol eller heksafluoraceton. På denne måte er det mulig f.eks. å avspalte en N-tritylgruppe med en organisk syre, f.eks. maursyre, eddiksyre, kloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, i vandige oppløsninger eller i
5 absolutt trifluoretanol som oppløsningsmiddel (jfr. BRD off.-skrift DT 2 346 147) eller med vandig eddiksyre.

Videre kan f.eks. tert.-butoksykarbonylgruppen avspaltes med trifluoreddiksyre eller klorhydrogensyre; 2-(p-bifenyl)-isopropoksykarbonylgruppen kan avspaltes med
10 vandig eddiksyre eller f.eks. med en blanding av eddiksyre-maursyre (82,8%)-vann (7:1:2) eller i henhold til fremgangsmåten ifølge DT 2 346 147. En fordelaktig amino-beskyttelsesgruppe R_O er også etoksykarbonylgruppen, hvilken i β -stilling bærer en med tre hydrokarbonrester substituert silylgruppe,
15 f.eks. trifenylsilyl, dimetylbutylsilyl eller spesielt trimetylsilyl. En β -(trihydrokarbyl-silyl)-etoksykarbonylgruppe av denne type, f.eks. en β -(tri-laverealkyl-silyl)-etoksykarbonylgruppe, f.eks. spesielt β -(trimetylsilyl)-etoksykarbonyllet danner med aminogruppen som skal beskyttes, en
20 tilsvarende β -trihydrokarbylsilyl-etoksykarbonylaminogruppe (f.eks. β -trimetylsilyl-etoksykarbonylaminogruppen). Disse kan fortrinnsvis avspaltes med reagenser som avgir fluoridioner, f.eks. med fluorider av kvaternære organiske baser, f.eks. tetraetylammoniumfluorid. Cyan-
25 gruppen blir fortrinnsvis avspaltet ved hydrolyse med en sterk mineralsyre, f.eks. konsentrert klorhydrogensyre, ifølge Chem. Ber. 68, 2291 (1935).

Utgangsstoffene til fremgangsmåte d), nemlig de ovenfor definerte forbindelser med formel VI, er
30 nye. De kan fås ifølge en allerede ovenfor beskrevet metode, fortrinnsvis fremgangsmåte a). Den eneste forskjell er at i utgangsstoffene bærer nitrogenatomet gruppen $-NR_1R_2$ istedenfor resten R_1 bærer aminobeskyttelsesgruppen R_O .
35

Isoleringen av det ønskede produkt med formelen I gjennomføres ifølge i og for seg kjente adskillelsesfremgangsmåter, f.eks. ved fraksjonert

157975

destillasjon eller krystallisasjon, tynnsjikt-kromatografi eller høytrykk-væske-kromatografi.

Forbindelser i henhold til oppfinnelsen, hvilke fås ifølge hvilken som helst av de ovenfor
5 beskrevne fremgangsmåter, kan omdannes i en annen ifølge konvensjonelle, den til teknikkens stand tilsvarende metode eller eksempelvis som beskrevet i det følgende.

Forbindelser med formelen I, hvori R_1 og/eller R_2
10 betyr hydrogen, kan omdannes i forbindelser med formelen I, hvori R_1 og/eller R_2 står for laverealkyl, idet de omsettes med en reaksjonsdyktig ester av en laverealkanol, f.eks. med et laverealkylhalogenid. Man isolerer den dannede forbind-
15 else med formel I fortrinnsvis som tilsvarende syreaddisjons-salt. Men man kan også alkylere reduktivt, f.eks. med formaldehyd og maursyre, hvorved man får forbindelser med formelen I, hvori R_1 og/eller R_2 betyr metyl.

Forbindelser med formel I, hvori R_1 og R_2 betyr laverealkyl, fortrinnsvis metyl, kan omdannes i forbindelser
20 med formel I, hvori R_1 eller R_2 står for hydrogen, ved katalytisk luft-oksydasjon, f.eks. med palladium-på-kull, under anvendelse av en alkohol som oppløsningsmiddel, f.eks. metanol, fortrinnsvis ved værelsestemperatur. Men man kan også omsette med halogenmaursyre-laverealkylester, f.eks. klor-
25 maursyre-etylester. Det fås N-acylderivater, hvilke kan hydrolyseres til de nevnte usubstituerte forbindelser, slike med R_1 eller $R_2 = H$, f.eks. med en base, som et alkalimetallhydroksyd, f.eks. med en natriumhydroksyduppløsning i vandig
30 alkohol.

Forbindelser med formelen I, hvori R_1 og/eller R_2 betyr metyl, kan av de tilsvarende forbindelser, i hvilke R_1
og/eller R_2 står for hydrogen, ved omsetning med halogen-
maursyre-laverealkylestere eller -fenyllaverealkylestere, f.eks. halogenmaursyre-etylester, omdannes i forbindelser med
35 formelen I, hvori R_1 eller R_2 er alkoksykarbonyl eller fenylalkoksykarbonyl. Etter reduksjon av dette acylderivat med

enkle eller komplekse lettmetylhydrid, f.eks. litium-aluminiumhydrid, natrium-tri-tert.-butoksy-aluminiumhydrid eller natrium-bis-(2-metoksyetoksy)-aluminiumhydrid, får man forbindelsene, hvori R_1 og/eller R_2 betyr metyl.

- 5 Umettede forbindelser, f.eks. slike hvilke inneholder en alkenyl- eller alkinyrest, kan omdannes med katalytisk aktivert hydrogen i forbindelsene med formel I eller mellomprodukter, hvilke har den tilsvarende alkylrest.

- I alle ovenfor angitte reaksjoner kan det være fordelaktig å beskytte de potensielle reaksjonsdyktige, f.eks. amino-, karboksy- eller andre forstyrrende substituent, ifølge de i og for seg kjente beskyttelsesmetoder. Det blir arbeidet f.eks. som nedenfor illustrert, for å unngå de forstyrrende reaksjoner. Man beskytter slike substituent før den ønskede reaksjon og, dersom ønsket, avspalter senere beskyttelsesgruppene, hvorved man får de ønskede forbindelser, f.eks. slike med formel I eller mellomprodukter.

- Således kan f.eks. en fri basisk aminogruppe, gruppen $-NR_1R_2$, som minst inneholder et hydrogenatom på nitrogenatomet, beskyttes i form av lett spaltbare amider, f.eks. som acylderivat som benzyloksykarbonyl(karbobenzyloksy)- eller som tert.-butyloksykarbonyl-derivat eller med andre lett avspaltbare N-beskyttelsesgrupper som ovenfor beskrevet.

- På analog måte kan en karboksygruppe beskyttes i form av en lett spaltbar ester, f.eks. benzylester, butylester, eller en annen vanlig anvendt ester. I en dannet beskyttet forbindelse med formel I eller i et mellomprodukt, hvori en eller flere funksjonelle grupper er beskyttet, kan de beskyttede funksjonelle grupper, f.eks. amino- eller karboksygrupper, frigjøres ifølge i og for seg kjente metoder, f.eks. solvolyse, spesielt hydrolyse med en syre eller ved reduksjon, spesielt hydrogenolyse.

- De ovennevnte reaksjoner gjennomføres ifølge i og for seg kjente metoder, i nærvær eller fravær av fortynningsmidler, fortrinnsvis slike, hvilke er inerte overfor reagensene og oppløser disse, i nærvær eller fravær av katalysatorer, kondensasjonsmidler eller andre av de ovenfor nevnte midler, og/eller i en inert atmosfære, under kjøling, ved

værelsestemperatur eller ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved kokepunktet av det anvendte oppløsningsmiddel, ved normalt eller forhøyet trykk.

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse fåes endelig enten i fri eller i form av deres salter. Hver dannet base kan omdannes i et tilsvarende syreaddisjonssalt, fortrinnsvis under anvendelse av en terapeutisk godtagbar syre eller en anionbytter. Dannede salter kan omdannes i de tilsvarende frie baser, f.eks. under anvendelse av en sterkere base, eksempelvis et metall- eller ammoniumhydroksyd eller et basisk salt, f.eks. et alkalimetallhydroksyd eller -karbonat, eller en kationbytter. Disse eller andre salter, så som pikrater, kan også anvendes for rensing av de dannede baser, idet man overfører basene i salter, avskiller disse og renser, og frigjør av saltene igjen basene. På grunn av det snevre forhold mellom de frie forbindelser og deres salter er å forstå i denne sammenheng med frie forbindelser også alltid eventuelt de tilsvarende salter. Forbindelsene og deres salter kan også fås i form av deres hydrater, eller de kan omfatte andre for krystallisasjon anvendte oppløsningsmidler.

Preparatene omhandler slike til enteral, som oral eller rektal, samt til parenteral administrering på pattedyr innbefattet mennesket. De farmasøytiske preparater i henhold til oppfinnelsen inneholder minst en forbindelse med formel I, eller et av deres terapeutisk godtagbare salter som virkestoff, eventuelt sammen med ett eller flere terapeutisk godtagbare bærestoffer.

De farmakologiske anvendte forbindelser kan anvendes til fremstilling av farmasøytiske preparater, hvilke inneholder en virksom mengde av aktivsubstans tilsammen med eller i blanding med bærestoffer, som egner seg til enteral eller parenteral administrering. Fortrinnsvis anvender man tabletter eller gelatinkapsler som inneholder virkestoffet tilsammen med fortynningsmiddel, f.eks. laktose, dekstrose, rørsukker, mannitol, sorbitol, cellulose og/eller glycin, og smøremidler, f.eks. kiseljord, talkum, stearinsyre eller salter derav, som magnesium- eller kalsiumstearat, og/eller polyetylen-glykol. Tabletter inneholder likeledes bindemidler, f.eks.

magnesiumaluminiumsilikat, stivelse-pastaer, gelatiner, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon, og, dersom ønsket, sprengmidler, f.eks. stivelser, agar, alginsyre eller et salt derav, som natrium-
5 alginat, og/eller bruseblandinger eller adsorpsjonsmidler, fargestoffer, smaksstoffer og søtningsmidler. Injiserbare preparater er fortrinnsvis isotoniske oppløsninger eller suspensjoner og suppositorier er i første rekke fettemulsjoner eller -suspensjoner. De farmakologiske preparater kan
10 være sterilisert og/eller inneholder hjelpestoffer, f.eks. konserverings-, stabiliserings-, fukte- og/eller emulgeringsmidler, oppløselighetsformidlere, salter til regulering av det osmotiske trykk og/eller buffer. De foreliggende farmasøytiske preparater, som, dersom ønsket, kan inneholde
15 ytterligere farmakologisk verdifulle stoffer fremstilles på i og for seg kjent måte, f.eks. ved hjelp av konvensjonell blande-, granulerings- eller dragéringsfremgangsmåter, og inneholder fra ca. 0,1% til ca. 75%, spesielt fra ca. 1% til ca. 50% aktivstoff.

20 Forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes til behandling av psykotropiske forstyrrelser, spesielt depresjon. Doseringen av virkestoffet avhenger av arten av det varmblodige vesen, dets kroppsvekt, alder og den individuelle tilstand samt applikasjonsmåte.
25 Enkeltdoser for pattedyr med en vekt av ca. 50-70 kg kan inneholde mellom ca. 10-100 mg av den aktive bestanddel.

De følgende eksempler tjener til illustrasjon av oppfinnelsen. Temperaturer angis i Celsiusgrader. Når ikke annet er angitt gjennomføres alle fordampnings-operasjoner
30 ved forminsket trykk, fortrinnsvis mellom ca. 15 og 100 mm Hg.

157975

24

Eksempel 1

En blanding av 4,2 g 2-benzyl-3-dimetylaminopropanol, 4,6 g dicykloheksylkarbodiimid og 0,2 g kobber(I)klorid holdes 40 timer ved 80°C. Deretter tilsetter man 5,0 g 4-trifluor-
5 metylfenol og lar blandingen stå ytterligere 12 timer ved 130°C. Reaksjonsblandingens avkjøles og 100 ml eter tilsettes. Man avfiltrerer de uoppløselige bestanddeler og ekstraherer filtratet med 2-n. saltsyre (3 x 100 ml). De sure ekstrakter forenes og gjøres basisk ved tilsetning av konsentrert vandig
10 ammoniakkoppløsning. Den vandige oppløsning ekstraheres tre ganger med hver gang 150 ml eter, de forenede ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum, hvorved man får den ønskede eter som gul olje. Denne blir omdannet i oksalatet, idet man oppløser den i eter og tilsetter den
15 beregnede mengde oksalsyredihydrat, oppløst i eter. Ved filtrering får man N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-fenoksy)propylamin-oksalat. Smeltepunkt 147-149°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 30,0 g α -benzylakrylsyremetylester, fremstilt i henhold
20 til metoden ifølge R.B. Miller og B.F. Smith [*Synth. Commun.* 3, 359 (1973)], i 50 ml metanol tilsettes til 71,0 g dimetylamin, oppløst i 210 ml metanol, og blandingen omrøres 48 timer ved værelsestemperatur. Oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum og man får 2-benzyl-3-dimetylaminopropionsyremetylester som
25 gul olje som anvendes videre uten rensing; NMR: δ 7,14 (s, 5H), 3,52 (s, 3H), 2,82 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,63-2,17 (m, øvrige H).

En oppløsning av 60,0 g 2-benzyl-3-dimetylaminopropionsyremetylester i 300 ml eter tildryppes langsomt i en
30 nitrogenatmosfære under omrøring til en suspensjon av 28,0 g litiumaluminiumhydrid i 700 ml eter. Reaksjonsblandingens kokes 4 timer under tilbakeløp og omrøres deretter 18 timer ved værelsestemperatur. Man avkjøler blandingen til 0°C og tilsetter forsiktig, først dråpevis, 30 ml vann og deretter
35 60 ml 10%-ig vandig natronlut. De faste uorganiske bestanddeler avfiltreres og filtratet tørkes over magnesiumsulfat. Etter fordampning av oppløsningsmiddelet i vakuum får man

2-benzyl-3-dimetylaminoopropanol som olje som anvendes uten ytterligere rensing; NMR (CDCl_3): δ 7,12 (m, 5H), 5,62 (breds, 1H), 3,57 (m, 2H).

5 Eksempel 2

En blanding av 5,0 g 2-(3-klorbenzyl)-3-dimetylaminoopropanol, 3,3 g 4-metylmerkaptofenol og 4,5 g dicykloheksylkarbodiimid holdes 72 timer ved 180°C . Reaksjonsblandingen avkjøles til værelsestemperatur og tilsettes 100 ml eter samt 10 120 ml 1-n. saltsyre. Den vandige fase avskilles, vaskes ytterligere med 100 ml eter, gjøres deretter basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniakopløsning og ekstraheres med 2 x 100 ml eter. De siste eter-ekstrakter forenes, 15 tørkes over kaliumkarbonat og oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum. Ved behandling av den dannede olje med oksalsyre, oppløst i eter, får man N,N-dimetyl-2-(3-klorbenzyl)-3-(4-metylmerkaptofenoksy)-propylamin-oksalat, smeltepunkt $122-124^\circ\text{C}$.

20 Eksempel 3

På analog måte får man i henhold til de i eksemplene 1 og 2 beskrevne metoder de følgende forbindelser med formel I, som isoleres og karakteriseres i form av deres oksalater 25 (Me = metyl; Ph = fenyl):

157975

26

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

20

/(Spaltn.) = spaltning/

De nye utgangsstoffer fremstilles som følger:

a) α-(klorbenzyl)akrylsyreetyler fremstilles som følger:

25 En oppløsning av 26 g kaliumhydroksyd i 375 ml abs. etanol tilsettes i løpet av 30 minutter til en iskold oppløsning av 112 g 3-klorbenzylmalonsyredietyler i 375 ml abs. etanol. Oppløsningen omrøres 18 timer ved værelses-

30 temperatur og deretter avtrekkes oppløsningsmiddelet i vakuum. Residuet oppløses i 1200 ml vann og den således dannede oppløsning kjøles i et isbad. Man tilsetter 29 ml konsentrert saltsyre og ekstraherer oppløsningen med 2 x 350 ml eter. De forenede eterekstrakter vaskes med 250 ml vann, tørkes over

35 magnesiumsulfat og inndampes i vakuum, hvorved man får 3-klorbenzylmalonsyremonoetyler som olje; NMR (CDCl₃): δ 10,13 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 4,15 (q, 2H), 3,5 (m, 3H), 1,21

(t, 3H).

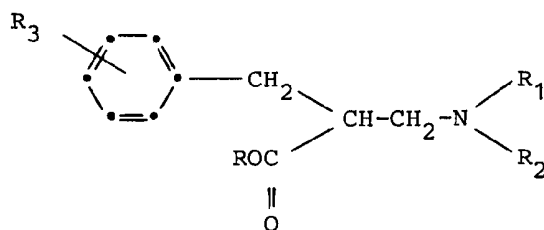
I en kolbe som blir kjølt med et vannbad, tilsettes dråpevis 27,6 g (39 ml) dietylamin under rystning til 90,0 g 3-klor-benzylmalonsyremonoetylester [Chem. Ber. 92, 203

- 5 (1959)]. Under opprettholdelse av kjølningen tilsettes 38 ml av en vandig formaldehydoppløsning (37%) likeledes forsiktig under rystning. Man iakttar en gassdannelse og fargen av reaksjonsblandingen blir lys. Blandingen omrøres 65 timer ved værelsestemperatur, deretter tilsettes 500 ml vann, hvorpå
- 10 oppløsningen ekstraheres med 2 x 350 ml eter. De forenede eter-ekstrakter vaskes først med 300 ml vann, deretter 2 ganger med hver gang 200 ml 3-n. saltsyre og ytterligere med 300 ml vann. Eteroppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og oppløsningsmiddelet avtrekkes i vakuum, hvorved man får α -(3-
- 15 klorbenzyl)akrylsyreetylester som gul olje. NMR (CDCl_3): δ 7,15 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,23 (t, 3H).

α -(4-klorbenzyl)akrylsyreetylester fremstilles ifølge en analog fremgangsmåte, hvorved man utgår fra 4-klorbenzyl-

20 malonsyredietyler (J. Med. Chem. 17, 732 (1974); NMR (CDCl_3): δ 7,15 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,20 (t, 3H).

- b) De følgende estere fremstilles ifølge den i eksempel 1 beskrevne metode ved den nedenfor angitte reaksjonsbeting-
- 25 elser:

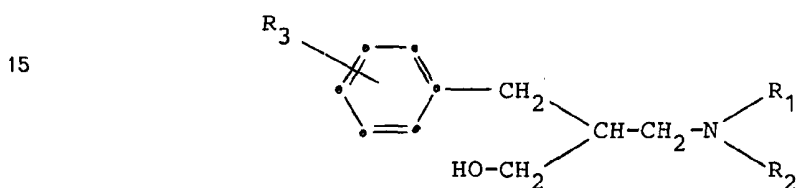


157975

28

R ₁	R ₂	R ₃	R	Reaksjonsbetingelser
-(CH ₂) ₅ -		H	Me	Metanol, tilbakesløp, 18 timer
Et	Me	H	Me	Metanol, tilbakesløp, 6 timer
PhCH ₂	Me	H	Me	Metanol, tilbakesløp, 4 uker
Me	Me	4-Cl	Et	Metanol, romtemperatur, 18 timer
Me	Me	3-Cl	Et	Metanol, romtemperatur, 24 timer
H	Me	H	Me	Metanol, romtemperatur, 48 timer

- 10 c) De følgende alkoholer fremstilles ifølge den i eksempel 1 beskrevne metode:



20

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

30 Eksempel 4

En oppløsning av 25,0 g N-karbetoksy-N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetylphenoksy)propylamin og 25,0 g kaliumhydroksyd i 200 ml isopropanol kokes 48 timer under tilbakesløp. Reaksjonsblandingen avkjøles til værelsestemperatur og oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum. Man tilsetter 250 ml vann og ekstraherer blandingen med 2 x 150 ml diklormetan. De forenede diklormetanelekstrakter vaskes med 150 ml vann, tørkes over magnesiumsulfat og oppløsningsmiddelet fordampes

i vakuum, hvorved man får en olje. Denne blir oppløst i 500 ml eter og man innleder så lenge tørr klorhydrogen inntil intet ytterligere fast stoff mer utfelles. Man avfiltrerer det faste stoff, vasker det med 250 ml eter, tørker det og får N-metyl-
5 2-benzyl-3-(4-trifluormetylfenoksy)propylamin-hydroklorid. Smeltepunkt $161-162^{\circ}\text{C}$, en forbindelse med formel I, i hvilken R_1 betyr metyl, R_2 og R_3 betyr hydrogen og Ar betyr 4-trifluor-metylfenyl. Oksalatet som fremstilles på vanlig måte har et smeltepunkt av $173-175^{\circ}\text{C}$.

10 Utgangsstoffet fremstilles som følger:

En oppløsning av 22,0 g N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetylfenoksy)propylamin og 34,1 g (30,0 ml) klor-maursyreetyler i 200 ml tørr toluol koker 72 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles til værelsestempera-
15 tur og oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum. 200 ml vann tilsettes og blandingen ekstraheres med 2 x 150 ml diklor-metan. De forenede diklormetaneekstrakter vaskes med 200 ml 2-n. saltsyre og 200 ml vann og tørkes deretter over magnesium-sulfat. Oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum og man får N-
20 karbetoksy-N-metyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetylfenoksy)propyl-amin som olje, som videre anvendes uten rensing.

Eksempel 5

En oppløsning av 7,0 g N-benzyl-N-metyl-2-benzyl-3-
25 (3-metoksyfenoksy)propylamin i 100 ml etanol hydreres ved værelsestemperatur og ved atmosfærisk trykk inntil opphør av hydrogenopptaket, hvorved som katalysator anvendes 2,0 g 10%-ig palladium-på-kull-katalysator. Katalysatoren avfiltreres og oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum, hvorved man får
30 N-metyl-2-benzyl-3-(3-metoksyfenoksy)propylamin som olje som omsettes med oksalsyre, oppløst i eter, til N-metyl-2-benzyl-3-(3-metoksyfenoksy)propylamin-oksalat, smeltepunkt $127-129^{\circ}\text{C}$.

Utgangsstoffet har som oksalat som fremstilles ifølge fremgangsmåten i eksempel 2, et smeltepunkt på $79-81^{\circ}\text{C}$.

157975

30

Eksempel 6

De følgende forbindelser med formel I, i hvilken R_2 er hydrogen og X er oksygen, og som isoleres og karakteriseres som oksalater, fremstilles på lignende måte som forbindelsene i eksemplene 4 og 5 analogt de der beskrevne fremgangsmåter (Me = metyl, Ph = fenyl):

Eks.	R_1	$(R_3)_n$	Ar	Sm.p. ($^{\circ}\text{C}$) til oksalatet
6/1	Me	H	4-OMe-Ph	142-144
6/2	Me	H	4-SMe-Ph	172-174
6/3	Me	3-Cl	4-SMe-Ph	177-179

Et utgangsstoff for eksempelet 6/1 er N,2-dibenzyl-N-metyl-3-(4-metoksyfenoksy)propylamin-oksalat, smeltepunkt $147-149^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 7

4,2 g av en 50%-ig natriumhydrid-dispersjon i mineralolje vaskes med 3 ganger med hver gang 100 ml petroleter og tørkes i en tørr nitrogenstrøm. 65 ml dimetylformamid som er tørket med molekylsikt (4Å), tilsettes. Dessuten tilsettes en oppløsning av 14 g 2-benzyl-3-dimetylaminopropanol i 30 ml tørr dimetylformamid under omrøring. Omrøringen fortsettes 10 minutter ved værelsestemperatur og deretter ytterligere 1 time ved 55°C . Deretter tildryppes forsiktig en oppløsning av 12,0 g 4-fluorbenzotrifluorid i 25 ml tørr dimetylformamid, reaksjonsblandingen omrøres 6 timer ved 60°C og deretter ytterligere 18 timer ved værelsestemperatur. Det tilsettes 300 ml vann og oppløsningen ekstraheres med 2 x 200 ml eter. De forenede eterekstrakter ekstraheres med 2 x 150 ml 3-n. saltsyre. De forenede sure ekstrakter vaskes med 200 ml eter og gjøres basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniakopløsning. Den vandige oppløsning ekstraheres med 2 x 250 ml eter, de forenede eterekstrakter vaskes med 100 ml vann og tørkes over magnesiumsulfat. Oppløsningsmiddelet fordampes

i vakuum og man får N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-trifluormetyl-
fenoksy)propylamin som er identisk med forbindelsen fra
eksempel 1 og som kan omsettes til N,N-dimetyl-2-benzyl-3-
(4-trifluormetylphenoksy)propylamin-oksalat som beskrevet i
5 eksempel 1.

Eksempel 8

En blanding av 2,0 g 10%-ig palladium-på-kull-kata-
lyikator og N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(2-metoksyfenoksy)propyl-
10 amin - det anvendes 2 g av oksalatet som smelter ved 76-79°C
under spaltning - i 300 ml metanol blir omrørt 18 timer i en
åpen kolbe ved værelsestemperatur. Katalysatoren avfiltreres
og oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum. Den gjenværende
olje omsettes med en ekvivalent mengde oksalsyre, oppløst i
15 eter, til N-metyl-2-benzyl-3-(2-metoksyfenoksy)propylamin-
oksalat, smeltepunkt 135-139°C.

Eksempel 9

En oppløsning av 12,6 g N-metyl-N-acetyl-2-benzyl-3-
20 (4-metyltiofenoksy)propylamin i 100 ml tørr eter tildryppes
forsiktig til en omrørt suspensjon av 4,0 g litiumaluminium-
hydrid i 250 ml tørr eter. Reaksjonsblandingen kokes 18 timer
under tilbakeløp og avkjøles deretter til 0°C. Man tilsetter
25 forsiktig 3 ml vann, deretter 3 ml 15%-ig natronlut og flere
ganger 9 ml vann. De uorganiske salter avfiltreres, vaskes
med 150 ml eter og de forenede eterekstrakter tørkes over
magnesiumsulfat. Oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum og
man får N-metyl-N-etyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)propyl-
30 amin. Smeltepunkt 98-100°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: Ved omsetning
av N-metyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)propylamin med acetyl-
klorid i diklormetan ved værelsestemperatur i nærvær av tre-
etylamin får man N-metyl-N-acetyl-2-benzyl-3-(4-metyltio-
35 fenoksy)propylamin.

157975

32

Eksempel 10

- En oppløsning av 3,0 g N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metyltiofenoksy)propylamin i 350 ml metanol tildryppes under nitrogen i løpet av 30 minutter til en oppløsning av 4,8 g natriumperjodat i 160 ml vann. Etter fullstendig tilsetning omrøres reaksjonsblandingen 4 timer ved værelsestemperatur, gis i 500 ml vann og ekstraheres med 2 x 250 ml eter. De forenede eterekstrakter tørkes over kaliumkarbonat og oppløsningsmiddelet fordampes i vakuum, hvorved man får en olje. Etter omsetning med en ekvivalent mengde av oksalsyre, oppløst i eter, og 3 ganger krystallisasjon av det dannede salt av metanol/eter får man N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metylsulfinylfenoksy)-propylamin-oksalat, smeltepunkt 112-115°C.

15 Eksempel 11

De følgende forbindelser med formel I fremstilles i det vesentlige i henhold til fremgangsmåtene i de ovenfor angitte eksempler:

20

Forbindelse	NR ₁ R ₂	X	(R ₃) _n	Ar	Salt	Sm.p. °C
11/1	N(CH ₃) ₂	O	H	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	Oksalat	76-79 spaltn.
25 11/2	N(CH ₃) ₂	O	H	C ₆ H ₅	Oksalat	120-122
11/3	N(CH ₃) ₂	O	H	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	Oksalat	118-120
11/4	N(CH ₃) ₂	O	H	3-CH ₃ SC ₆ H ₄	Oksalat	125-127
11/5	N(CH ₃)C ₂ H ₅ O	O	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	Oksalat	56-58
11/6	N(CH ₃) ₂	O	3-Cl	4-CH ₃ -S-C ₆ H ₄ O	Oksalat	106-108
30 11/7	NHCH ₃	O	H	C ₆ H ₅	HCl	136-138
11/8	N(CH ₃) ₂	N-CH ₃	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Oksalat	118-120
11/9	N(C ₂ H ₅) ₂	O	H	C ₆ H ₅	HCl	122-124

- 35 Utgangsstoffene fremstilles i henhold til de ovenfor angitte eksempler:

2-benzyl-3-dimetylamino-propionsyre-metylesteren

(se eksempel 1) fremstilles fordelaktig også som følger:

Man avkjøler 1800 ml metanol til -35° og tilsetter den med 500 g flytende dimetylamin. Det blir deretter tilsatt en oppløsning av 500 g akrylsyremetylester i 850 ml metanol, 5 hvorved man holder temperaturen mellom -50° og -60° . Reaksjonsblandingen holdes $2\frac{1}{2}$ time ved -50 til -60° og deretter over natt ved værelsestemperatur. Oppløsningsmiddelet avdampes i vakuum og residuet destilleres under forminskert trykk. Man får 3-dimetylaminopropionsyre-metylesteren som koker ved 60- 10 $70^{\circ}/16$ mm Hg.

En oppløsning av 101 g diisopropylamin i 200 ml tetrahydrofuran kjøles under nitrogen til -78° og tilsettes ved denne temperatur dråpevis med 2,1 M n-butyllitium i tetrahydrofuran (470 ml). Reaksjonsblandingen omrøres ved denne 15 temperatur $\frac{1}{2}$ time, tilsettes med en oppløsning av 179 g hekсамetylfosforamid i 200 ml tetrahydrofuran og omrøres videre ved -78° $\frac{1}{2}$ time.

Ved den samme temperatur blir den tilsatt dråpevis med en oppløsning av 125 g N,N-dimetylamino-propionsyre- 20 metylester i 200 ml tetrahydrofuran og omrørt videre 20 minutter. Ved -78°C tilsettes deretter en oppløsning av 171 g benzylbromid i 300 ml tetrahydrofuran. Oppløsningen omrøres ved denne temperatur 2 timer, deretter tilsettes først med 250 ml mettet vandig ammoniumkloridoppløsning og deretter med 25 250 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning. Blandingen tilsettes med 1500 ml eter. Sjiktene adskilles og det vandige sjikt ekstraheres med 4 x 200 ml eter. Eterekstraktene tørkes over magnesiumsulfat og inndampes til tørrhet. Den dannede olje oppløses igjen i 300 ml eter, eteroppløsningen vaskes 30 med 100 ml vann og det vandige sjikt ekstraheres igjen med 3 x 100 ml eter. De forenede eteroppløsninger tørkes over magnesiumsulfat og inndampes til tørrhet. Man får en olje som renses ved fraksjonert destillasjon. Man får 2-benzyl-3-dimetylaminopropionsyre-metylesteren, som koker ved $104^{\circ}/0,2-$ 35 $0,4$ mm Hg.

157975

34

Eksempel 12

Forbindelsene i de ovenfor angitte eksempler blir
testet med hensyn til deres evne å blokkere in vitro opptaket
av tritium-markert serotonin på de synaptosomale nerveender
5 ved rottehelhjerne, hvorved det i det vesentlige arbeides i
henhold til den av Thornburg og Moore i Res. Comm. Chem.
Pathol. Pharmacol. 5, 81 (1973) beskrevne metode. Preinkuba-
sjonsperioden av testforbindelsen (som anvendes i etanolisk
oppløsning) med storhjerne-synaptosomer-suspensjon i en
10 Krebs-bufferoppløsning er 5 minutter. Inkubasjonstiden etter
tilsetningen av tritium-markert serotonin (^3H -5-HT) inntil
en sluttkonsentrasjon av ca. 1×10^{-7} M er 4 minutter. Kon-
sentrasjonen av testforbindelsen som er nødvendig, for å
redusere serotoninopptaket på 50% av en kontrollverdi, dvs.
15 IC_{50} -verdien, blir bestemt grafisk og angitt i mikromolar
konsentrasjon. Konsentrasjonen av testforbindelse som er nød-
vendig, for å redusere norepinefrin-(NE)-opptaket om 50% av
en kontrollverdi, dvs. IC_{50} -verdien, blir bestemt på lignende
måte, idet man anvender tritium-markert norepinefrin (^3H -NE)
20 og uttrykker verdien likeledes i mikromolar konsentrasjon.

25

30

35

157975

35

Forbindelser fra eksempel		Hemming av 5-HT-opptak IC ₅₀ (μM)	Hemming av NE- opptak - IC ₅₀ (μM)
5	1	0,49	15,25
	2	0,03	5,0
	3/1	0,43	4,3
	3/2	0,27	10,8
	3/3	1,3	5,3
10	3/4	1,49	12,0
	3/5	6,1	39,5
	3/6	2,7	16,1
	3/7	1,22	12,5
	3/8	1,25	3,25
15	3/9	1,53	8,1
	3/10	2,25	6,9
	3/11	1,95	7,6
	3/12	1,52	4,3
	3/13	0,59	1,44
20	3/14	0,67	7,1
	3/15	6,0	32,0
	3/16	0,56	0,57
	4	0,39	12,6
	5	0,94	1,39
25	6/1	0,44	1,25
	6/2	0,14	2,5
	6/3	2,7	11,0
	8	5,4	8,9

30

35

157975

36

Eksempel 13

N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propylamin-oksalat

En oppløsning av dimetylamin (2,7 g) og 2-benzyl-
3-(4-metoksyfenyltio)-propionaldehyd (5,52 g) i etanol hydro-
generes fullstendig ved hjelp av 10% palladium på kull (0,5 g)
som katalysator. Katalysatoren frafiltreres, og oppløsnings-
midlet fjernes under nedsatt trykk for å gi 2-benzyl-3-(4-
metoksyfenyltio)-N,N-dimetylpropylamin, renset som oksalat-
salt, smeltepunkt 124-127°C.

Utgangsmaterialet fremstilles som følger:

En blanding av p-metoksytiofenol (14,0 g), 2-
benzylprop-2-enal (M. Brink and E. Schanberg, J. Prakt. Chem.
323, 836 (1981)) (15,0 g) og trietylamin (1 g) holdes ved
80°C i 24 timer under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsbland-
ingen fordeles mellom vann (300 ml) og eter (300 ml). Den
organiske fase vaskes med mettet vandig natriumbikarbonat
(200 ml) og vann (200 ml), tørkes over natriumsulfat og for-
dampes under nedsatt trykk for å gi 2-benzyl-3-(4-metoksy-
fenyltio)-propionaldehyd som en olje, som benyttes uten
ytterligere rensing for overføring til propylaminderivatet.

Forbindelser med den generelle formel I (X = O)
kan fåes på tilsvarende måte, men Michael-addisjonen utføres
i nærvær av en 1 molar ekvivalent natriummetoksyd.

Eksempel 14

N-metyl-2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propylamin-oksalat

En oppløsning av metylamin (2,2 g), 2-benzyl-3-
(4-metoksyfenoksy)-propionaldehyd (5,4 g) og di-n-butylin-
diklorid (0,1 g) i diklorometan (75 ml) tilbakeløpskokes i
18 timer under bruk av en vannutskiller. Oppløsningsmidlet
fjernes under nedsatt trykk for å gi det rå imin, som redu-
seres til det mettede derivat uten ytterligere rensing.
En oppløsning av iminet (6,2 g) i etanol (75 ml) hydrogeneres
fullstendig ved værelsestemperatur og atmosfærisk trykk,

idet det benyttes 5% palladium på kull som katalysator. Katalysatoren frafiltreres og oppløsningsmidlet fjernes for å gi produkter som en olje. Stoffet overføres til oksalatsaltet på i og for seg kjent måte, smeltepunkt 142-144°C.

5

Utgangsmaterialet fremstilles som følger:

En blanding av p-metoksyfenol (12,4 g), 2-benzyl-prop-2-enal (M. Brink and E. Schanberg, J. Prak. Chem. 323, 136 (1981)) (15,0 g) og natriummetoksyd (5,4 g) holdes ved 80°C i 24 timer under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen fordeles mellom vann (300 ml) og eter (300 ml). Den organiske fase vaskes med mettet vandig natriumbikarbonat (200 ml) og vann (200 ml), tørkes over natriumsulfat og fordampes under nedsatt trykk for å gi 2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propionaldehyd som en olje, som benyttes uten ytterligere rensing for overføring til propylaminderivat.

Eksempel 15

20

N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propylamin-oksalat

En oppløsning av N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propionamid (3,1 g) i eter (240 ml) tilsettes dråpevis under omrøring i løpet av 30 minutter til litium-aluminiumhydrid (1,2 g) i eter (150 ml) under en tørr nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen tilbakeløpskokes i 6 timer og avkjøles deretter til 0°C. Reaksjonsblandingen opparbeides og oppløsningsmidlet fjernes under nedsatt trykk for å gi 2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-N,N-dimetyl-propylamin, renset som oksalatsalt, smeltepunkt 120-121°C.

30

Utgangsmaterialet fremstilles som følger:

En oppløsning av 2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propionaldehyd (12,0 g), fremstilt som omtalt i eksempel 3) i aceton (200 ml) og svovelsyre (25 ml) behandles med kromtrioksyd (7 g) med omrøring ved værelsestemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen helles på is (500 g) og eter (500 ml)

35

157975

38

og eterlaget vaskes med mettet vandig natriumbikarbonat (2 x 200 ml) og vann (200 ml). Eteroppløsningen fordampes under nedsatt trykk og residuet overføres direkte til syrekloridet.

5 En oppløsning av 2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propionsyre (7 g) i tionylklorid (100 ml) tilbakeløpskokes i 4 timer. Reaksjonsblandingen fordampes under nedsatt trykk og syrekloridet anvendes uten rensing.

10 En oppløsning av dimetylamin (3,0 g) og 2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propionylklorid (6,1 g) i diklorometan (350 ml) omrøres ved værelsestemperatur i 18 timer og helles derpå i mettet vandig natriumbikarbonat (350 ml). Den organiske fase vaskes med vann (150 ml), tørkes over magnesiumsulfat og oppløsningsmidlet fjernes under nedsatt trykk
15 for å gi N,N-dimetyl-2-benzyl-3-(4-metoksyfenoksy)-propionamid som fåes krystallinsk etter trituering med eter.

20

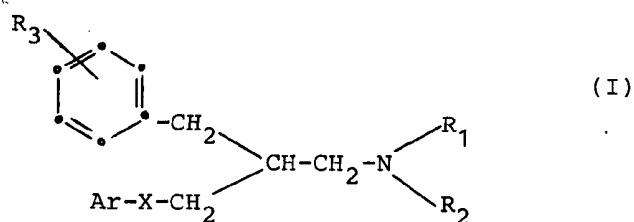
25

30

35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk aktive propylaminderivater med den generelle formel I



hvor i hvert av symbolene R_1 og R_2 betyr hydrogen eller laverealkyl, eller R_1 og R_2 betyr sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet, piperidino, R_3 betyr hydrogen eller halogen, Ar betyr eventuelt med en eller to substituenten av gruppen laverealkyl, laverealkoksy, laverealkenyloksy, laverealkylmerkapt, laverealkylsulfenyl, halogen, trifluormetyl eller laverealkylendioksy substituert fenyl, X betyr et oksygenatom eller svovelatom,

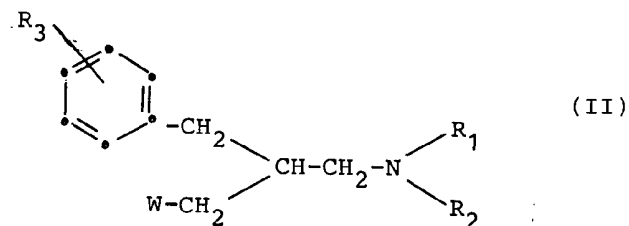
15

deres syreaddisjonssalter og deres N-laverealkyl- eller N-benzyl kvaternære salter,

20

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med formel II



eller et syreaddisjonssalt herav, kondenseres med en forbindelse med formel III



35 hvor i R_1 , R_2 , R_3 og Ar har ovennevnte betydning, et av symbolene W og Y betyr gruppen -XH, hvor i X har ovennevnte betydning, og den andre betyr gruppen XH i reaksjonsdyktig

157975

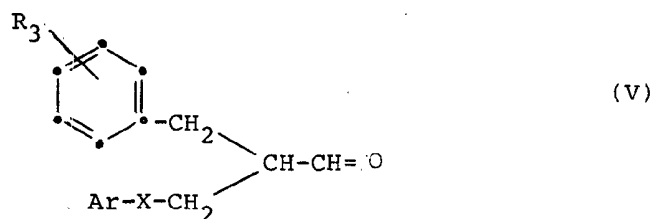
40

forestret form, fortrinnsvis som et N,N'-disubstituert isourinstoff- eller isotiourinstoff-derivat, eller

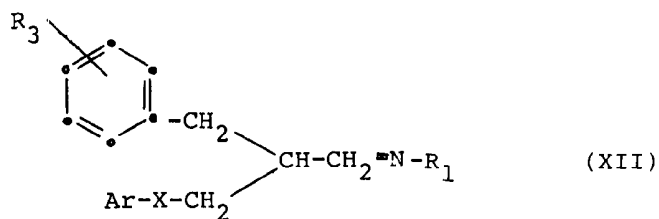
b) et amin med formel IV



eller et syreaddisjonssalt herav, kondenseres under reduserende betingelser med en forbindelse med formel V

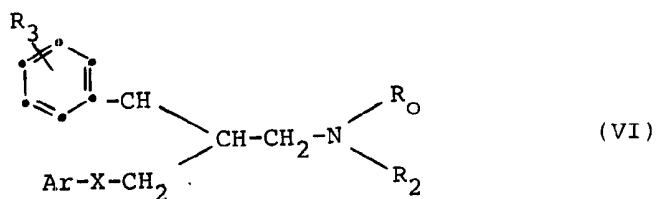


hvor i Ar, X og R₃ har ovennevnte betydninger, eller
c) en forbindelse med formel XII



hvor i R₁, R₃, Ar og X har ovennevnte betydning, reduseres eller

d) i en forbindelse med formel VI



hvor R_2 , R_3 , X og Ar har ovennevnte betydning, og R_0 betyr en aminobeskyttelsesgruppe, avspaltes gruppen R_0 , og det dannes en forbindelse med formel I, hvor R_1 betyr hydrogen, og de dannede forbindelser med formel I isoleres, og/eller

5 hvis ønsket, omdannes en dannet forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I, og/eller hvis ønsket, overføres en dannet fri forbindelse til et salt eller et dannet salt til den frie forbindelse eller til et annet salt.

10

15

20

25

30

35