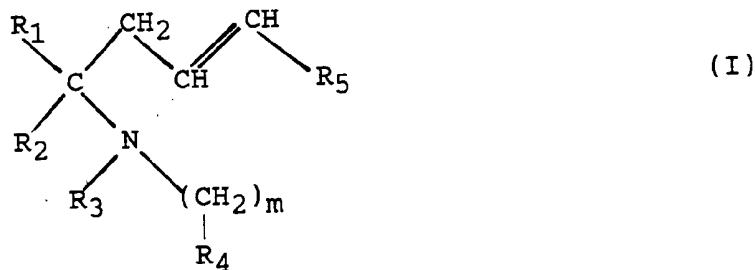


Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive N-cykloalkylalkyl-benzylaminer. Videre vedrører oppfinnelsen mellomprodukter som kan anvendes ved fremstillingen av benzylaminene.

Benzylaminene fremstilt ved analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen svarer til den generelle formel (I):



hvor:

R_1 er fenyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert med halogenatomer eller lavere alkyl-, lavere halogenalkyl- eller lavere alkoksyradikaler,

R_2 er lavere alkyl,

R_3 er hydrogen eller lavere alkyl,

R_4 er cykloalkyl med formelen $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n$, hvor n er et helt tall fra 2-5, idet det er mulig for et karbonatom i R_4 å bære et radikal R_x som er lavere alkyl eller fenyl,

R_5 er fenyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert med halogenatomer eller med lavere alkoksyradikaler, og

m er 1 eller 2,

samt syreaddisjonssalter og optisk aktive former derav.

I denne beskrivelse forstås det med lavere alkylradikal rettkjedede eller forgrenede radikaler som inneholder 1-5 karbonatomer, med halogenatom brom, fluor og fortrinnsvis klor, med halogenalkyl og lavere alkoksyradikaler hhv.

trifluormetyl- og metoksyradikalene.

Forbindelsene (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholder et asymmetrisk tetrasubstituert karbonatom ved siden av amingruppen, som gir disse forbindelsene evnen til å foreligge

i racemiske, levorotatoriske og dekstrorotatoriske former, idet fremstillingen av alle isomerene er en integrert del av oppfinnelsen. Dessuten er andre isomere strukturer mulige iht. den bestemte egenskap til radikalene R_1 - R_5 eller deres kombi-
5 nasjon, og fremstillingen av disse isomere strukturer er også en del av oppfinnelsen.

Amingruppen i forbindelsene med formel (I) er egnet for fremstilling av addisjonssalter med syrer, hvor den potensielle vannoppløselighet av saltene er til nytte for fremstil-
10 lingen av visse medikamentformer.

Fremstillingen av saltene av alle forbindelsene med formel (I) oppsummert ovenfor med terapeutisk akseptable, uorganiske eller organiske syrer er også omfattet av oppfinnelsen, noe som også gjelder for fremstillingen av de
15 mulige solvatene derav.

Som syrer som ofte brukes for fremstilling av addisjonssalter, kan det ikke-begrensede nevnes eddiksyre, benzensulfonsyre, kamfosulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, hydrobromsyre, saltsyre, melkesyre, maleinsyre,
20 eplesyre, metansulfonsyre, slimsyre, salpetersyre, embonsyre, fosforsyre, salisytsyre, stearinsyre, ravsyre, svovelsyre og vinsyre.

Når de undersøkes på dyr, viser benzylaminene med formel (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen og saltene derav seg
25 å ha en lav toksisitet, og samtidig avsløres:

- en psykotrop aktivitet demonstrert ved deres evne til å inhibere krampeangrep forårsaket av picrotoxin,
- en inhiberende aktivitet på amnesi forårsaket av administrering av scopolamin,

- 30 - en gastroduodenal aktivitet som et resultat av deres evne til å inhibere den ulcerogene aktivitet av cysteamin.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen i form av medikamenter viser seg også å ha en ufornektelig nytte, og i
35 denne henseende er foretrukne forbindelser de hvor R_1 er fenyl, R_2 er lavere alkyl som inneholder 1-3 karbonatomer, og særlig etyl, R_3 er metyl, R_4 er cykloalkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ som er usubstituert og hvor n har en verdi på 2-5, og R_5 er fenyl.

Særlig foretrukne forbindelser er:

α -cinnamyl-N-cykloheksylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzyl-amin,

5 amin,

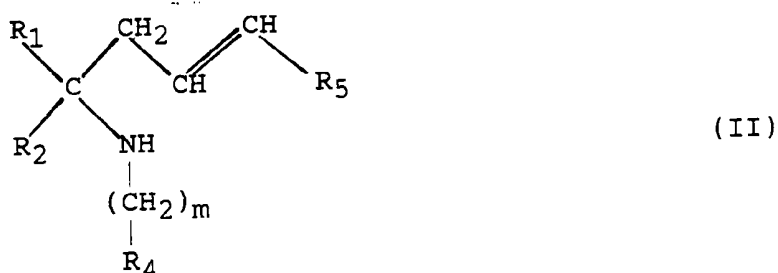
α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzyl-amin,

og særlig for aktiviteter forbundet med affinitet for sigma-reseptorer, enantiomeren hvor hydrokloridet er dekstro-rotatorisk, og α -cinnamyl-N-cyklobutylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin.

Benzylaminene med formel (I) fremstilles ved en analogifremgangsmåte som er kjennetegnet ved at:

- for å oppnå et benzylamin med formel (II)

15

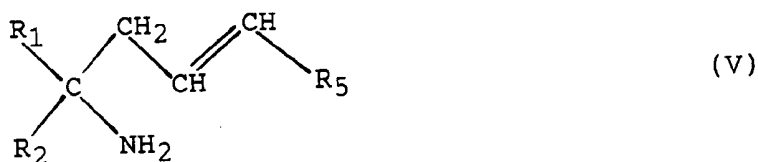


20

25 i overensstemmelse med formel (I), hvor R_3 er hydrogen:

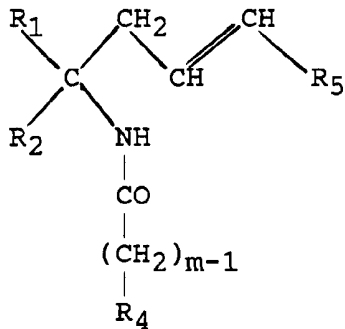
i) acyleres et benzylamin med formel (V):

30



med et acyleringsmiddel $(\text{R}_4 - [(\text{CH}_2)_{m-1}] - \text{CO})_p \text{Z}_1$ (VI) hvor Z_1 er et hydroksylradikal eller et klor- eller bromatom når $p = 1$, eller Z_1 er et oksygenatom når $p = 2$, hvorved det fås som mellomprodukt et N-karboksamid med formel (IV):

35

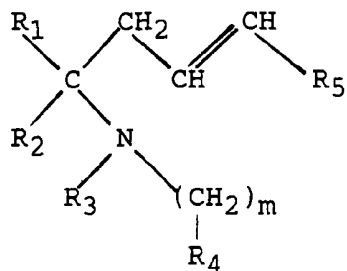


(IV)

og så reduseres det med et metallhydrid, eller

ii) alkyleres et benzylamin med formel (V) med et halogenid av cykloalkylalkyl $\text{R}_4-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}_2$, hvor Z_2 er klor, brom eller jod; eller

- for å oppnå et benzylamin med formel (III)

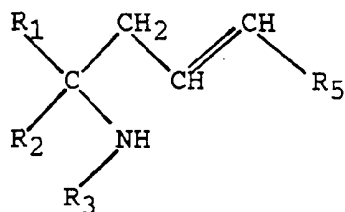


(III)

i overensstemmelse med formel (I), hvor R_3 er lavere alkyl,

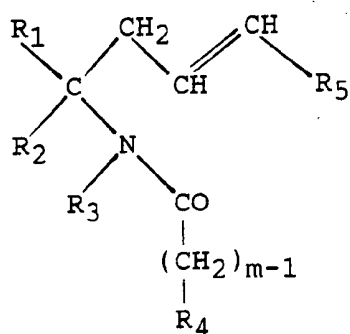
i) utføres reduktiv alkylering av et benzylamin (I) med formel (II) med et aldehyd R_6-CHO , hvor R_6 er den nærmeste, lavere homolog til radikalet R_3 ($\text{R}_3 = \text{CH}_2-\text{R}_6$), og et reduksjonsmiddel, slik som et metall- eller organometallhydrid, eller

ii) acyleres et benzylamin med formel (VII):



(VII)

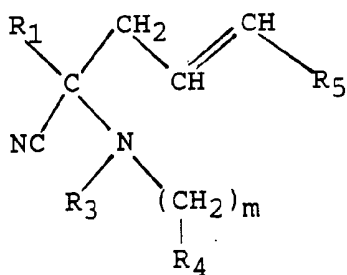
hvor R_3 er lavere alkyl, med et acylhalogenid $R_4-[(CH_2)_{m-1}]-COZ_4$, hvor Z_4 er klor eller brom, hvorved det fås som mellomprodukt et N-karboksamid med formel (VIII):



(VIII)

15 som reduseres med et metallhydrid, eller

iii) omsettes et organisk magnesiumreagens R_2MgZ_3 , hvor Z_3 er klor, brom eller jod, med et aminonitril med formel (IX), hvor R_3 er lavere alkyl:



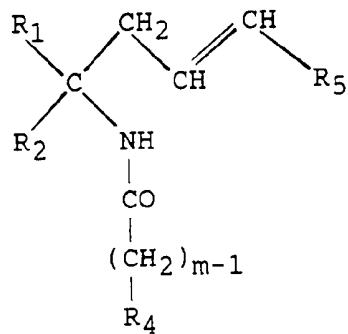
(IX)

eller

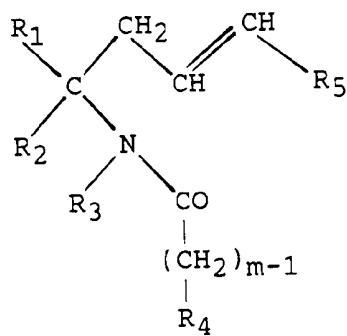
iv) alkyleres et benzylamin med formel (VII) med et alkylhalogenid $R_4-(CH_2)_n-Z_2$, som allerede er beskrevet; og

- for fremstilling av saltene derav, omsettes benzylaminene med formel (I) med en syre, og for å fremstille de optisk aktive former derav, oppløses tilsvarende racemiske former.

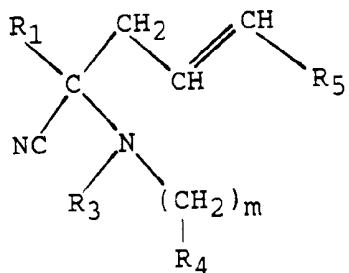
Oppfinnelsen vedrører også mellomprodukt-forbindelsene med formlene (IV), (VIII) og (IX):



(IV)



(VIII)



(IX)

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 og m har de betydninger som er definert for benzylaminene med formel (I), men idet R_3 ikke er hydrogen.

Som definert atskiller benzylaminene med formel (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen seg fra teknikkens stand ved sin kjemiske struktur og også ved sin bruk. Således rapporterer L. Miginiac og B. Mauzé i Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, (9), s. 3832-44, og Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, (5) (Pt. 2),

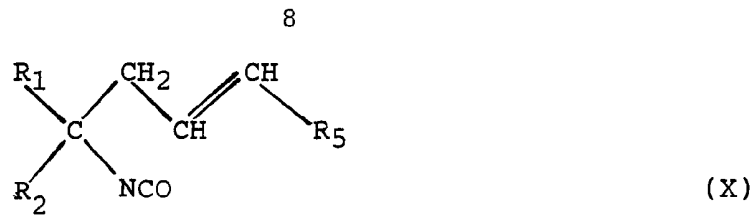
s. 1832-8 under en undersøkelse vedrørende omsetningen av substituerte α -etyleniske organometalliske derivater med aldehydminer fremstillingen av 1-N-metylamino-1,4-difenyl-but-3-en, med formel $C_6H_5-CH-(NH-CH_3)-CH_2-CH=CH-C_6H_5$, uten at det angis
5 noen bruk.

I tillegg får og beskriver R.F.W. Jamison et al. i J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1980, s. 1450-7 og 1458-61 under en undersøkelse av omordninger av strukturer som omfatter mellomprodukter av "ylid"-typen og katalyser med baser, et
10 produkt f) på side 1451 og side 1454 som er 1-N,N-dimetylamino-1-(p-nitrofenyl)-4-fenyl-but-3-en, uten å angi anvendelse.

Disse produktene atskiller seg fra benzylaminene fremstilt ifølge oppfinnelsen ved det faktum at deres karbon-
15 atom i α -stillingen i benzylaminsekvensen bare er trisubstituert, mens karbonatomet i α -stillingen til benzylaminene fremstilt ifølge oppfinnelsen også bærer et alkylradikal. I tillegg er det ikke rapportert noen farmakologisk aktivitet for disse produktene som kan brukes terapeutisk.

20 Slik det er blitt beskrevet ovenfor, er mellomprodukt-forbindelsene som muliggjør fremstilling av produktene med formel (I), fremstilt ifølge oppfinnelsen, hovedsakelig derivater med formlene (V), (VII) og (IX).

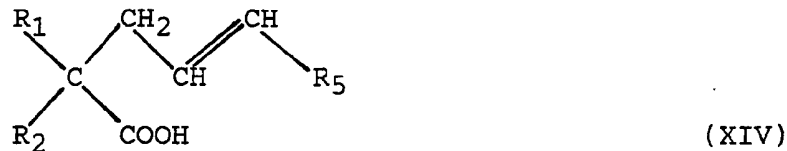
Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsene med
25 formel (V) omfatter alkylering av en forbindelse med formel (XVII), R_1-CH_2-W , hvor R_1 er som definert for (I) og W er et nitrilradikal (-CN) eller karboksylradikal (-COOH), med et alkylhalogenid med formel R_2Z_6 , idet R_2 er som definert for (I) og Z_6 er et halogenatom, hvorved man får, for $W = -COOH$, en
30 syre med formel (XV), $R_1(R_2)-CH-COOH$, og for $W = -CN$, et nitril med formel (XVI), $R_1(R_2)-CH-CN$, som hydrolyseres til syren med formel (XV), og så alkylering av syren med formel (XV) ved hjelp av et alkenylhalogenid (XIII) med formel $Z_5-CH_2-CH=CH-R_5$, idet Z_5 er et halogenatom og R_5 er som definert for (I), hvor-
35 ved man får syrene (XIV), $R_1(R_2)C(COOH)CH_2-CH=CH-R_5$, og så fremstilling ved hjelp av en Curtius-reaksjon på disse syrene av isocyanatene med formel (X):



5 hvor R_1 , R_2 og R_5 har betydningene som er angitt for (I), og endelig hydrolyse av isocyanatgruppen, hvorved man får forbindelsene med formel (V).

10 Nærmere bestemt omfatter fremstillingen av et mellomprodukt med formel (V):

i) Enten monoalkylering ved hjelp av et alkylhalogenid R_2-Z_6 , hvor Z_6 er halogen, av en fenyleddiksyre, R_1-CH_2-COOH (XVII), hvorved man får en syre med formel (XV): $R_1-(R_2)CH-COOH$, og så en andre alkylering med et alkenylhalogenid med formel (XIII), hvorved man får dialkylfenyleddiksyren med formel (XIV):



25 Alkyleringsreaksjonene utføres ved hjelp av kjente fremgangsmåter, slik som de som er beskrevet i "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. utgave (Wiley), s. 421, som omfatter alkylering av anionene av syrene erholdt ved omsetning av sterke baser på syrene eller saltene derav.

30 De sterke basene som brukes for dette formål, kan være metall- eller organometallderivater av alkalimetaller.

35 For å få syrene med formel (XV), og dersom R_1 ikke inneholder en substituent av en halogenert type, slik som kloratomer eller trifluormetylradikaler, omfatter således fremstillingen utnyttelse av fremgangsmåten beskrevet i "Journal of Organic Chemistry", 32, 9 s. 2797-2803, 1967, som omfatter fremstilling, i oppløsning i tetrahydrofuran, av dianionet av syren med formel (XVII) ved virkning av

natriumnaftalenat, og så omsetning av et halogenid som fortrinnsvis er et jodderivat, hvorved man får syren med formel (XV), og så den andre alkylering av denne syren med derivatet med formel (XIII) ifølge en fremgangsmåte tilskyndet av den som er beskrevet i "Tetrahedron Lett.", 1980, 21 (12), s. 1169-72, som hovedsakelig omfatter bruken av litiumdiisopropylamid (LDA), hvorved det reaktive dianion dannes.

Nærmere bestemt omfatter den første alkylering fremstilling først av natriumnaftalenatet i et vannfritt, eterisk medium, slik som i THF, ved tilsetning av 0,9-1,1 mol natrium pr. mol naftalen i oppløsning i 0,5-1 l THF, og så å la omsetningen fortsette i 4-24 timer, og mer fordelaktig i 12-18 timer, og tilsetning av denne oppløsning til en annen oppløsning av THF som inneholder 0,3-0,5 mol av syren med formel (XVII) for å danne det reaktive dianion ved kontakt i 1-24 timer ved en temperatur mellom 10 og 50°C. Omsetningen er vanligvis fullstendig etter mellom 3 og 5 timer ved 20°C, og 0,3-1,2 mol halogenert derivat av R₂-Z₆, og nærmere bestemt 0,45-0,75 mol av dette derivatet når halogenatomet Z₆ er jod, innføres så. Omsetningen er avsluttet etter omrøring i mellom 1 og 48 timer ved en temperatur mellom 10 og 50°C. Helst holdes blandingen ved 20-30°C i 16-20 timer før den prosesseres, hvorved man får den påtenkte rensede forbindelse med formel (XV).

Denne forbindelsen brukes så i den andre alkyleringsreaksjon som omfatter fremstilling av "in situ" av LDA fra ekvimolekylære mengder av diisopropylamin og butyllitium, og så tilsetning av 0,5-0,3 mol syre med formel (XV) pr. mol LDA fremstilt på denne måte, til THF, hvorved man får dianionet. Det halogenerte derivat med formel (XIII) innføres så ved en temperatur mellom 10 og 50°C, og blandingen får så reagere i 2-48 timer, alt etter reaktiviteten til forbindelsene.

Fortrinnsvis tilsettes således 0,95-1 mol butyllitium og så 0,4-0,5 mol syre med formel (XV) i oppløsning i ca. 250 ml THF ved ca. 20°C til 1 mol diisopropylamin i 500 ml THF. Etter omsetning i 1-2 timer ved mellom 20 og 100°C for

dannelse av dianionet avkjøles blandingen til ca. 0°C, og 0,4-0,5 mol halogenert derivat med formel (XIII) tilsettes.

Omsetningen fortsetter i 1-2 timer ved værelsestemperatur, og blandingen bearbeides så for å isolere og rense det erholdte derivat med formel (XIV).

ii) Alternativt monoalkylering av et fenylacetonitril, R_1-CH_2-CN (XVIII), ved hjelp av et alkylhalogenid R_2-Z_6 beskrevet ovenfor, hvorved man får et alkylert fenylacetonitril (XVI) med formel $R_1(R_2)-CH-CN$, hvor R_1 og R_2 har definisjonene som er beskrevet for (I), og så ved hjelp av en hydrolyserereaksjon fremstilling av syren med formel (XV) som deretter bearbeides som beskrevet ovenfor, hvorved man får syren med formel (XIV). Denne fremstillingen er foretrukket dersom R_1 er substituert med halogenatomer, særlig klor, eller med lavere halogenalkylradikaler, slik som trifluormetyl.

For dette formål foretrekkes det å anvende fremgangsmåten beskrevet i "Il Farmaco", Ed. Sci. XXV (6), 1970, s. 409-421, som omfatter omsetning av et alkylhalogenid R_2-Z_6 med et fenylacetonitril med formel (XVII), ved en reaksjon hvor det brukes en såkalt faseoverføringskatalysator ved innføring av 1 mol acetonitril i en vandig oppløsning av 2,5-3 mol av denne katalysator, slik som benzyltrietylammoniumklorid, som er foretrukket, og så 0,75-1 mol av derivatet R_2-Z_6 , hvor Z_6 er brom eller klor.

Etter omsetning i 1-48 timer, og vanligvis 3-5 timer, bearbeides blandingen, og det monoalkylerte fenylacetonitril renses, vanligvis ved destillasjon under redusert trykk. Dette nitrilet hydrolyseres, først med hydrobromsyre i et etanolisk medium, og så med en konsentrert oppløsning av natriumhydroksid som beskrevet i den nevnte artikkel, og den andre alkylering som beskrevet i i) følger, hvorved man får syren med formel (XIV).

iii) Etterfølgende fremstilling av isocyanatene med formel (X) ved hjelp av en Curtius-reaksjon på syrene med formel (XIV) fremstilt som beskrevet ovenfor under i) og ii).

Forskjellige omordningsfremgangsmåter (Hofman, Curtius

- og Lossen) muliggjør fremstilling av isocyanater fra forbindelser avledet fra syrer, som for de nevnte reaksjoner er hhv. amidene, syrene og hydroksamatene.

Ved fremgangsmåten for fremstillingen av mellom-
5 produktene med formel (X) benyttes fortrinnsvis Curtius-reaksjonen, som er gjenstand for publikasjoner som er angitt f.eks. i avsnittet "Organic Name Reactions", s. 21 i "Merck Index", 10. utgave. Den omfatter, når man starter fra en
10 syre, på hverandre følgende fremstilling av kloridet, og så det tilsvarende azid, og endelig varmedekomponering av det sistnevnte, hvorved man får det ønskede isocyanat.

Den fremgangsmåte som med fordel brukes, gjør det mulig å realisere denne sekvens av reaksjoner i en enkelt operasjon og omfatter omsetning av syren med formel (XIV)
15 med natriumazid i et halogenert, upolart oppløsningsmiddel i nærvær av et alkyl- eller aryldiklorfosfat, slik som etyl- eller fenyldiklorfosfat, og et trialkylamin, slik som trietylamin, eller et aromatisk amin, slik som pyridin, som er foretrukket, og så fjerning av oppløsningsmidlet og direkte
20 omordning av det dannede azid ved virkning av varme.

I praksis tilsettes 1-1,75 mol fenyldiklorfosfat og så 2-3,5 mol natriumazid og pyridin i ekvimolare mengder pr. mol syre i oppløsning i 3-20 l metylenklorid. Azidet dannes
25 ved en temperatur mellom 10 og 40°C ved omrøring i 4-24 timer, avhengig av reaktiviteten til produktene.

Etter behandling med vann og saltsyre fjernes metylenkloridet ved destillasjon mens det tilsettes et inert oppløsningsmiddel med et kokepunkt som er høyere enn 100°C, som
30 kan brukes som oppløsningsmiddel for varmedekomponeringsomsetningen av syren til isocyanat.

Mer fordelaktig anvendes et aromatisk oppløsningsmiddel, slik som toluen, og dekomponeringsreaksjonen utføres ved tilbakeløpstemperaturen til dette oppløsningsmidlet inntil utviklingen av gass har stanset, noe som krever et
35 tidsrom på mellom 30 min. og 8 timer.

Isocyanatet med formel (X) fås etter avdamping av oppløsningsmidlet og renses så om nødvendig.

iv) Slutthydrolyse av isocyanatet med formel (X),

- hvorved man får mellomprodukt-forbindelsene med formel (V) ifølge oppfinnelsen.

Denne hydrolyse katalyseres generelt av syrer eller baser, fortrinnsvis i organiske syrer eller baser, slik som hydrobrom-, svovel-, fosfor- og saltsyre, idet saltsyre er den foretrukne syre, eller alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksider, idet hydroksidene av natrium og kalium er foretrukket. Hydrolysen kan utføres i et vandig medium eller i nærvær av et vannblandbart oppløsningsmiddel som ikke reagerer med reaksjonsbestanddelene. Slike etere som dioksaner, og nærmere bestemt tetrahydrofuran (THF), er foretrukket som en blanding med vann.

For 1 mol av derivatet med formel (X) som skal hydrolyseres, utføres således reaksjonen ved å oppløse produktene i 0,5-10 l THF, og vann tilsettes så i forskjellige mengder, avhengig av derivatet som skal hydrolyseres, idet det er mulig for den relative sammensetning av THF-/vannblandingen (volum/volum) å variere innenfor forhold på 5-95 og 95-5.

Den sure katalysator, f.eks. saltsyre i form av en konsentrert vandig oppløsning, tilsettes i en mengde på 0,2-10,0 mol pr. mol forbindelse med formel (X), og mer vanlig i en mengde på 0,5-5 mol.

Reaksjonsmediet bringes så til en temperatur mellom 50°C og temperaturen for koking av oppløsningsmidlene med tilbakeløp, hvor det holdes i 2-72 timer for å oppnå en tilstrekkelig mengde av produktet.

Det er vanligvis nødvendig å utføre oppvarmingen i 5-24 timer, hvoretter oppløsningsmidlet fjernes ved destillasjon, den vandige rest behandles for å isolere det dannede primære amin med formel (V), og produktet renses til sist ved destillasjon, krystallisering eller kromatografi, som beskrevet i forsøksdelen av teksten.

Fremgangsmåten for fremstillingen av forbindelsene med formel (VII) omfatter:

i) Nærmere bestemt å oppnå en forbindelse hvor R_3 er metyl, reduksjon av mellomprodukt-isocyanatet med formel (X) beskrevet ovenfor. Et metallhydrid eller organometallisk hydrid brukes som reduksjonsmiddel under betingelser egnet

- for spesifikk reduksjon av isocyanatgruppen, uten å virke på forbindelsenes etylenbinding.

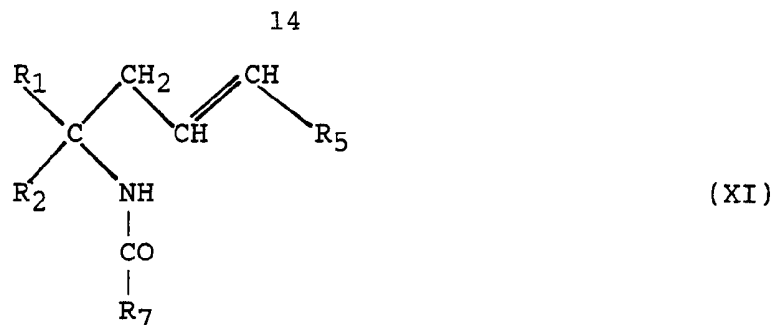
For dette formål brukes fordelaktig litiumaluminiumhydrid eller aluminiumhydrid, som er foretrukket. Reaksjonene utføres i oppløsningsmidler som er inerte mot reagensene som brukes, slik som etere, slik som f.eks. dietyleter, 1,2-dimetoksyetan eller tetrahydrofuran (THF), som er foretrukket.

Det anvendte reduksjonsmiddel, aluminiumhydridet, kan med fordel fremstilles "in situ" fra aluminiumhalogenider og metallhydrider, slik som beskrevet f.eks. i "Reduction with complex metal hydrides", N.G. Gaylord, 1956, Ed. Interscience, s. 6-8, 51-53.

Reduksjonsreaksjonen i THF på 1 mol isocyanat med formel (X) omfatter således innledende fremstilling "in situ" av aluminiumhydrid ved omsetning av 2,25-6 mol litiumaluminiumhydrid på 0,75-2 mol aluminiumklorid, idet disse reagensene brukes i et molekylært forhold på ca. 1-3, og så innføring av isocyanatet ved en temperatur mellom ± 10 og $+30^{\circ}\text{C}$, hvilket lar reduksjonsreaksjonen forløpe i 1-24 timer ved den samme temperatur, og så dekomponering av det erholdte reduserte kompleks og isolering av N-metylaminet med formel (VII) ved hjelp av de vanlige fremgangsmåtene.

Disse reduksjonene utføres generelt ved en temperatur mellom 10 og 20°C i 2-6 timer.

ii) For oppnåelse av et benzylamin med formel (III), hvor R_3 er inert, lavere alkyl som beskrevet for (I), acylering av et mellomprodukt med formel (V) med et reagens $(R_7\text{-CO})_pZ_4$, hvor R_7 er hydrogen eller et homologt lavere alkylradikal under R_3 , og Z_4 er halogen, slik som klor eller brom, eller er hydroksyl, dersom p er lik med 1, eller Z_4 også er oksygen dersom p er lik med 2, hvorved man får et mellomprodukt med formel (XI):



5
10 hvor N-karboksamidgruppen reduseres ved hjelp av et metallhydrid.

iii) Alternativt alkylering av et mellomprodukt med formel (V) ved hjelp av et alkylhalogenid R_3-Z_6 , hvor Z_6 er klor, brom eller jod.

15 Fremgangsmåten for fremstilling av aminonitriler med formel (IX) omfatter fremstilling av et aminonitril med formel (XII), $R_1(NC)CH-N(R_3)R_4$, fra et benzaldehyd med formel R_1-CHO , et sekundært amin $HN(R_3)R_4$ og et alkali-

20 metallcyanid ved en Strecker-reaksjon og en teknikk beskrevet av S.F. Dyke et al., Tetrahedron, 1975, 31, s. 1219, og så alkylering av derivatet med formel (XII) ved hjelp av et cinnamylhalogenid $Z_5-CH_2-CH=CH-R_5$ (XIII), hvor R_5 har verdiene definert for (I) og Z_5 er klor, brom eller jod.

25 Denne alkyleringen utføres ved først å fremstille anionet av aminonitrilet med formel (XII) ved virkningen av en egnet organometallisk base i et inert oppløsningsmiddel, slik som THF. Litium-N,N-diisopropylamid er foretrukket. Det fremstilles "in situ" fra ekvimolekylære mengder av isopropylamin og butyllitium.

30 Etter omsetning av forbindelsen med formel (XII) i 1-2 timer ved mellom 20 og $100^\circ C$ tilsettes cinnamylhalogenidet med formel (XIII) til anionet, og reaksjonen får forløpe i 1-2 timer ved værelsestemperatur, hvorved man får mellomproduktet med formel (IX) som renses.

35 På en måte som er mer eksplisitt enn den ovenfor beskrevne, beskrives fremstillingen av forbindelsene med formlene (II) og (III) ifølge oppfinnelsen, som tilhører den generelle formel (I), nærmere på følgende måte:

a) Når fremgangsmåten omfatter acylering av en for-

bindelse med formel (V) ved hjelp av et reagens med formel (VI), hvorved man får et mellomprodukt-N-karboksamid med formel (IV) som så reduseres.

Dersom reagentet med formel (VI) er et syrehalogenid ($p = 1$, $Z_1 = \text{halogen}$), utføres den foretrukne reaksjon i et én-fasemedium i toluen, eller fortrinnsvis i metylenklorid, og omfatter tilsetning av 1,0-1,5 mol amin, som vanligvis er trietylamin, til en oppløsning som inneholder 1 mol derivat som skal acyleres, og så tilsetning av reagentet med formel (VI) i en ekvimolar mengde til trietylamin. Oppløsningen holdes så i 3-48 timer ved en temperatur mellom 15 og 30°C for å oppnå en omsetning som er så fullstendig som mulig.

Dersom acyleringsreagentet med formel (VI) er et syreanhydrid ($p = 2$, $Z_1 = \text{oksygen}$), og dersom kokepunktet til anhydridet er lavere enn 140°C, kan reaksjonen utføres uten oppløsningsmiddel ved omsetning av forbindelsen med formel (V) i et stort overskudd og ved temperaturen for koking med tilbakeløpskjøling for reagentet med formel (VI). Den foretrukne fremgangsmåte omfatter imidlertid utførelse av reaksjonen ved å bruke pyridin som oppløsningsmiddel, og omsette 1-5 mol anhydrid pr. mol forbindelse som skal acyleres. Bruken av 1,2-1,8 mol anhydrid ved temperaturen for koking med tilbakeløpskjøling av pyridin i 1-3 timer fører vanligvis til passende resultater.

Den foretrukne fremgangsmåte for acylering av (V), dersom reagentet med formel (VI) er en karboksylsyre ($p = 1$, $m = 1$ eller 2, $Z_1 = \text{OH}$), omfatter fremstilling in situ av et anhydrid som kan være et blandet anhydrid, inneholdende karboksylsyren, og så acylering av mellomproduktet med formel (V) med dette anhydridet.

Omsetningen utføres fordelaktig i polare, vannfrie oppløsningsmidler av eteroksidklassen. Tetrahydrofuran er foretrukket, og det blandede anhydrid dannes først ved en temperatur mellom +40 og 0°C ved å tilsette 1,0-1,5 mol tertiært amin, slik som N-metylmorfolin, og så 0,9-1,2 mol isobutylklorformiat pr. mol syre med formel (VI).

Ett mol mellomprodukt med formel (V) som skal acyleres tilsettes så, og reaksjonen får forløpe i 1-48 timer ved en

temperatur mellom 0 og 60°C.

Resultatet av omsetningen er vanligvis tilfredsstillende ved en temperatur mellom 10 og 25°C etter et tidsrom på 10-20 timer.

Ved alternative fremgangsmåter kan det anvendes andre dehydratiseringsmidler som er angitt f.eks. i "Advanced Organic Chemistry", J. March, Ed. Wiley, 1985, s. 349. Omsetningen er således blitt utført med dicykloheksylkarbodiimid som dehydratiseringsmiddel i et vannfritt medium, og nærmere bestemt med maursyre, og ved å bruke N,N'-karbonyldiimidazol.

Reduksjonen av mellomprodukt-N-karboksamidene utføres med metallhydrider eller organometalliske hydrider på en måte som er egnet for spesifikk reduksjon av karboksamidgruppen uten å påvirke forbindelsenes etylenbinding.

For dette formål er det fordelaktig å anvende litiumaluminiumhydrid eller aluminiumhydrid, som er foretrukket. Reaksjonene utføres i oppløsningsmidler som er inerte mot reagensene som anvendes, slik som i etere, slik som f.eks. dietyleter, 1,2-dimetoksyetan eller tetrahydrofuran (THF), som er foretrukket.

Det er også fordelaktig at det anvendte reduksjonsmiddel, dvs. aluminiumhydridet, kan fremstilles "in situ" fra aluminiumhalogenider og metallhydrider, slik som beskrevet f.eks. i "Reduction with complex metal hydrides", N.G. Gaylord, 1956, Ed. Interscience, s. 6-8, 51-53.

Reduksjonsreaksjonen i THF av 1 mol mellomprodukt med formel (IV) eller (VIII) omfatter med fordel innledende fremstilling "in situ" av aluminiumhydridet ved omsetning av 2,25-6 mol litiumaluminiumhydrid på 0,75-2 mol aluminiumklorid, idet disse reagensene brukes i et molekylært forhold på ca. 1-3, og så innføring ved en temperatur mellom +10 og +30°C av mellomprodukt-N-karboksamidet, hvilket lar reduksjonsreaksjonen forløpe i 1-24 timer ved den samme temperatur, og så dekomponering av det erholdte reduserte kompleks og isolering av forbindelsene med formel (II) eller (III) iht. oppfinnelsen ved hjelp av de vanlige metodene.

Vanligvis utføres reduksjonene ved en temperatur

mellom 10 og 20°C i 2-6 timer.

Som beskrevet ovenfor for bruken av reagenset med formel (VI), kan reaksjonen, dersom dette er et syrehalogenid, også anvendes for acylering av mellomproduktene med formel (VII) ved hjelp av reagensene $(R_4)-[(CH_2)_{m-1}]CO-Z_4$, hvor Z_4 er klor eller brom, for fremstilling av mellomprodukt-karboksamidene med formel (VIII), som, når de reduseres som beskrevet, gir benzylaminene med formel (III) ifølge oppfinnelsen.

b) Dersom fremgangsmåten omfatter N-alkylering av et mellomprodukt med formel (V) eller (VII) ved hjelp av et alkylhalogenid $R_4-(CH_2)_m-Z_2$, allerede beskrevet, og hvor Z_2 er klor, brom eller jod, utføres omsetningen i oppløsningsmidler som er inerte mot reagensene, slik som f.eks. toluen og acetonitril, ved å omsette 1 mol mellomprodukt med formel (V) eller (VII) med 0,5-1,5 mol halogenid.

Fortrinnsvis anvendes 0,80-1,20 mol derivat når halogenatomet er brom eller jod, og en organisk eller uorganisk base tilsettes eventuelt for å fremme omsetningen, som omfatter oppvarming av reaksjonsmediet ved en temperatur mellom 20 og 110°C i 2-5 timer, idet produktene så isoleres og renses ved hjelp av de vanlige fremgangsmåtene, særlig ved kromatografi.

c) Dersom fremgangsmåten omfatter utførelse av reduktiv N-alkylering for å få en forbindelse med formel (III) ifølge oppfinnelsen fra en forbindelse med formel (II) og et aldehyd R_6-CHO , kan forskjellige teknikker utføres, idet den vesentlige er beskrevet i "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. utgave, Wiley, 1985, s. 798-800.

For de forskjellige karbonylreagensene som anvendes, med unntak av formaldehyd, kan omsetningen med fordel utføres i et protisk, vannfritt oppløsningsmiddel, slik som lavere alkoholer, slik som metanol eller etanol, ved omsetning av 1 mol forbindelse med formel (II) med 1,5-10 mol karbonylforbindelse i nærvær av en vannfri syrekatalysator, slik som eddiksyre eller p-toluensulfonsyre.

Omsetningen utføres således i mellom 30 min. og 8 timer ved en temperatur mellom laboratorietemperaturen og

temperaturen for koking av oppløsningsmidlet med tilbake-
løpskjøling. Et reduserende hydrid av bor, slik som natrium-
borhydrid eller natriumcyanborhydrid, tilsettes så ved
værelsestemperatur i en mengde på 0,5-2,5 mol pr. mol
5 anvendt forbindelse med formel (II).

Dersom fremgangsmåten omfatter alkylering av en for-
bindelse med formel (II) med formaldehyd, hvorved man får et
produkt med formel (III) ifølge oppfinnelsen hvor R_3 er
metyl, utføres særlig fremgangsmåten beskrevet i J. Med.
10 Chem., 1982, 25, 4, s. 446-51, som omfatter omsetning i
acetonitril eller formaldehyd i vandig oppløsning i nærvær
av natriumcyanborhydrid.

d) Dersom fremgangsmåten for fremstilling av en for-
bindelse med formel (III) ifølge oppfinnelsen omfatter
15 omsetning av et aminonitril med formel (IX) med et organo-
magnesiumreagens R_2MgZ_3 , utføres erstatningen av nitril-
gruppen med radikalet R_2 iht. en fremgangsmåte tilskyndet av
det som er beskrevet av N.J. Leonard et al., J. Am. Chem.
Soc., 1956, 78, s. 1986 og 1957, 70, s. 5279. Den utføres i
20 etere, slik som dietyleter, metyl-t-butyleter, diisopropyl-
eller dibutyleter eller tetrahydrofuran, som er foretruk-
ket, og omfatter omsetning av 1,5-6 mol organomagnesium-
derivat pr. mol forbindelse med formel (IX) ved en tempera-
tur mellom 5 og 50°C i 30 min. til 12 timer.

Fremgangsmåten omfatter med fordel tilsetning ved en
temperatur mellom 10 og 20°C av 1 mol forbindelse med formel
(IX), om egnet i oppløsning i THF, til 4-5 mol organo-
magnesiumforbindelse som også er i oppløsning i THF. Omset-
ningen fortsettes i 2-5 timer ved den samme temperatur, og
30 det erholdte kompleks dekomponeres så ved tilsetning av en
vandig oppløsning av ammoniumklorid. Etter fremstillingen
isoleres og renses forbindelsen med formel (III) ifølge
oppfinnelsen.

Som definert vedrører oppfinnelsen fremstilling av
35 forbindelser med den generelle formel (I) i deres racemiske
form og deres optisk aktive former.

Fremstillingen av stereoisomerer utføres:

- enten ved oppløsning av racematene av forbindelsene

med formel (II) eller (III),

- eller fra optisk aktive forløpere, særlig enantio-
merformene med formel (V), som selv fremstilles ved oppløsning
av racematene derav.

5 Det er forskjellige oppløsningsmetoder som er angitt
i arbeider innen den vitenskapelige litteratur, slik som
"Optical resolution procedures for Chemical Compounds", vol.
1, Amines and related compounds, Ed. Paul Newman, 1981.

Et stort antall enantiomerer av syrer som kan la
10 disse oppløsninger utføres fra racemiske produkter fremstilt
ifølge oppfinnelsen med formel (II) eller (III), eller mellom-
produktet derav med formel (V), er foreslått.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter
med fordel dannelse av diastereoisomerer av levorotatorisk
15 vinsyre eller av dekstrorotatorisk vinsyre med de racemiske
produktene med formel (V) i vann, og som regel under separa-
sjonsbetingelser, utfelling av et salt bestående av en av en-
antiomerene med formel (V) som har en rotasjon som er motsatt
av rotasjonen til den anvendte vinsyre.

20 Produktene renses ved gjentatt krystallisasjon inntil
det er oppnådd en konstant verdi for den optiske rotasjon.

Utførelsesfremgangsmåtene som følger illustrerer
nærmere fremstillingen av mellomprodukt-derivater og for-
bindelser med formel (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen, repre-
25 sentert ved produktene med formlene (II) og (III).

Avhengig av de utførte reaksjoner oppnås forbindel-
sene enten som sådanne i en tilfredsstillende renhetstilstand,
eller renses ved hjelp av egnede teknikker som er angitt i
eksempelene, slik som krystallisasjon, destillasjon under
30 vakuum eller kolonnekromatografi. I det sistnevnte tilfelle
anvendes med fordel den såkalte "chromatoflash"-teknikken på
en silikabærer (produkt silikagel 60, partikkelstørrelse 230-
400 mesh).

Dertil er renheten, identiteten og fysikalsk-kjemiske
35 kjennetegn for de fremstilte produkter gjengitt og bestemt
ved:

- deres kokepunkt under vakuumverdien under destilla-

• sjonen,

- deres smeltepunkt, bestemt ved hjelp av kapillarrørmetoden, idet den angitte verdi er ukorrigert,

- tynnsjiktskromatografi (TLC) på silika (plater ferdige til bruk, ref.nr. 60 F 254), hvor teknikken er beskrevet i korte trekk:

Produktene som skal undersøkes, avsettes på platen i en mengde på ca. 100 µg og elueres så på en stigende måte ved hjelp av oppløsningsmidlene eller blandingene derav som er angitt nedenunder, idet de respektive mengdeforhold er angitt i volumdeler pr. volumdeler:

Ref.	S.A. - heksan	100/etylacetat	10
	S.B. - "	60/ "	10
15	S.C. - "	40/ "	10
	S.D. - "	20/ "	10
	S.E. - "	10/ "	10
	S.F. - metylenklorid	20/heksan	80
	S.G. - metylenklorid		
20	S.H. - "	90/acetone	10
	S.I. - "	85/ "	15
	S.J. - "	80/ "	20
	S.K. - "	98/metanol	2
	S.L. - "	95/ "	5
25	S.M. - "	90/ "	10
	S.N. - "	85/ "	15

Etter fremkalling undersøkes kromatogrammene under ultrafiolett lys ved 254 nm bølgelengde og/eller etter fargefremkalling ved påsprøyting med Dragendorffs reagens eller tolidinreagens. R_f-verdiene som ble funnet og referanseelueringsmidlene som ble brukt, er angitt i eksemplene.

- Hundredels elementæranalyse, hvor resultatene som er i overensstemmelse med aksepterte normer som ikke er rapportert, er vist å ha blitt utført ved angivelse av det analyserte grunnstoff.

- De protonkjernemagnetiske resonanser (NMR) er undersøkt ved 60 eller 90 MHz, idet produktene er oppløst i

deuteriumkloroform. Tilsynekomsten av signaler og deres kjemiske skift, uttrykt i ppm med hensyn til det anvendte tetrametylsilan som den interne referanse, er angitt. Protonene som er kalt "erstattbare" etter tilsetning av deuteriumoksid, er også målt.

- Måling av den optiske rotasjon er uttrykt ved den spesifikke optiske rotasjon for produktene (α) under betingelsene (konsentrasjon, oppløsningsmiddel) angitt på vanlig måte.

Endelig kan forskjellige reagenser eller oppløsningsmidler være angitt i sin vanlige forkortede form, deriblant THF for tetrahydrofuran.

EKSPERIMENTELL DEL

Fremstilling av mellomprodukter

A. Mellomprodukter med formel (XV)

A.1: 2-p-metoksyfenyl-butansyre

($R_1 = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$)

29,4 g (0,23 mol) naftalen ble innført i 200 ml THF i en reaktor i fravær av vann og under nitrogenatmosfære.

5,5 g (0,23 mol) natrium i stykker, som på forhånd var avfettet med toluen, ble tilsatt til oppløsningen. En grønnaktig oppløsning ble erholdt og omrørt over natten.

I tillegg ble 16,6 g (0,10 mol) p-metoksyfenyldiksyre oppløst i 200 ml THF i en annen reaktor. Den tidligere fremstilte natriumnaftalenatopløsning ble innført, blandingen ble holdt i 4 timer ved værelsestemperatur under omrøring, og ca. 23,4 g (0,15 mol) jodetan ble så tilsatt i løpet av ca. 1 time.

Etter at suspensjonen var blitt omrørt over natten, ble den utfelt i 150 ml av en 10 % vekt/volum oppløsning av natriumkarbonat. Vannfasen ble ekstrahert med eter, og de kombinerte organiske faser ble vasket med en N HCl-oppløsning og så med en mettet oppløsning av NaCl.

Eteren ble inndampet og resten utkrystallisert i 150 ml petroleter.

Vekt = 16,1 g, utbytte = 83 %, sm.p. = 64°C.

Mellomproduktsyrene A.2, -3 og -4 ble fremstilt ved den ovenfor angitte fremgangsmåte ved å starte fra substituerte fenyleddiksyrer og egnede alkylhalogenider.

A.2: 3-metyl-2-fenyl-butansyre

($R_1 = C_6H_5$, $R_2 = (CH_3)_2-CH$)

Utbytte = 67 %, sm.p. = 70°C.

A.3: 2-p-klorfenyl-butansyre

($R_1 = p-Cl-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$)

81,4 g (0,537 mol) p-klorfenylacetonitril ble innført i en oppløsning av 59,2 g (1,48 mol) soda i form av tabletter i 60 ml vann i en reaktor ved ca. 5°C under kraftig omrøring, og 1,2 g (52 mmol) benzyltrietylammoniumklorid ble så tilsatt. Blandingen ble holdt i 10 min. ved 5°C, og etter tilbakevending til værelsestemperatur ble så 50,3 g (0,462 mol) etylbromid innført i løpet av ca. 40 min. ved 20°C.

Den rødfargede blanding ble omrørt i 4 timer og så hensatt over natten ved 4°C.

Etter tilsetning av 560 ml vann ble blandingen ekstrahert med benzen. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet oppløsning av natriumklorid. Benzenet ble inn-dampet, og det beholdte nitril med formel (XVI) ble rensset ved destillasjon:

K.p./0,05 = 85-95°C, vekt = 84,0 g, utbytte = 87 %.

0,47 mol nitril og 21,5 ml absolutt etanol ble mettet ved +15°C med en strøm av hydrogenbromidgass under vannfri atmosfære. Etter én natt ved værelsestemperatur ble 880 ml aceton tilsatt, og blandingen ble så varmet opp og holdt ved temperaturen for koking ved tilbakeløpskjøling i 1 time. Oppløsningen ble oppkonsentrert på et vannbad under vakuum, 800 ml av en 30 % vekt/volum konsentrert oppløsning av natriumhydroksid ble så tilsatt den oljeaktige rest, og blandingen ble omrørt under koking med tilbakeløpskjøling og omrøring i 30 timer.

Blandingen ble avkjølt og ekstrahert med kloroform og

den vandige, alkaliske fase surgjort til pH 1 mens den var kald med en konsentrert oppløsning av svovelsyre fortynnet til det halve.

Etter ekstraksjon med kloroform og den vanlige bearbeidelse av de organiske fasene ble oppløsningsmidlene avdampet og den erholdte rest utkrystallisert for rensing i 300 ml petroleter.

Vekt = 60,5 g, utbytte = 65 %, sm.p. = 84°C.

A.4: 2-(m-trifluormetyl)-fenyl-butansyre

($R_1 = m-F_3C-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$)

Forbindelsen ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i det ovenfor angitte eksempel fra m-trifluormetyl-fenyl-acetonitril. De følgende produkter ble erholdt:

Nitril (XVI): utbytte = 58 %, k.p./0,06 = 75-80°C.

Syre (XV): utbytte = 77 %, sm.p. = 72°C.

B. Mellomprodukter med formel (XIV)

B.1: α -cinnamyl- α -etyl-fenyleddiksyre

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$)

En oppløsning av 339 g diisopropylamin (3,35 mol) i 2,2 l vannfritt THF ble avkjølt til $\pm 10^\circ C$ i en reaktor med 12 l i fravær av vann og under nitrogenatmosfære. 330 ml av en 10 M oppløsning av butyllitium i heksan (3,30 mol) ble sakte tilsatt ved en temperatur under $\pm 10^\circ C$. Oppløsningen ble holdt ved denne temperatur i 30 min., og en oppløsning av 250 g (1,52 mol) 2-fenyl-butansyre i 300 ml THF ble så tilsatt, temperaturen fikk øke progressivt til $15^\circ C$. Blandingen ble så varmet opp ved $55-60^\circ C$ i 3 timer og avkjølt til $5^\circ C$, og 300 g (1,52 mol) cinnamylbromid oppløst i 250 ml THF ble så innført uten at $15^\circ C$ ble overskredet.

Blandingen ble omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer, og 2 l 3 N HCl-oppløsning og så 1 l vann ble tilsatt etter hverandre uten at $30^\circ C$ ble overskredet; blandingen ble ekstrahert med to porsjoner à 1,5 l etylacetat, 4 l heksan ble tilsatt de sammenslåtte ekstraksjonsfaser og blandingen vasket med to porsjoner à 1,2 l N NaOH-oppløsning. De alkaliske vannfasene ble surgjort med en konsen-

- trert oppløsning av HCl og så ekstrahert med to porsjoner à 1,5 l etylacetat. De sammenslåtte organiske faser ble vasket med en mettet oppløsning av natriumklorid og så konsentrert ved destillasjon.

5 Det erholdte urene gjenværende produkt (428 g) ble rensert ved krystallisasjon i 2 l av en blanding av heksan/-etylacetat 3/1 v/v. Produktet ble erholdt i form av fine hvite krystaller.

10 Vekt = 320 g, utbytte = 75 %, sm.p. = 134-136°C, TLC: 0,40, S.C.

Alkyleringen av α -metyl-fenyleddiksyre og 3-metyl-2-fenyl-butansyre (fremstilling A.2) med cinnamylbromid utføres iht. fremgangsmåten i eksemplet ovenfor og fører til syrene (XIV) B.2 og B.3.

15

B.2: α -cinnamyl- α -metyl-fenyleddiksyre

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = CH_3$)

Utbytte = 83 %, sm.p. = 135°C (heksan), TLC: 0,30 1, S.H.

20

B.3: α -cinnamyl- α -isopropyl-fenyleddiksyre

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = CH_3$)

Utbytte = 55 %, sm.p. = 97°C (heksan), TLC: 0,70, S.H.

25 Fremgangsmåten ifølge eksempel B.1, anvendt på 1-(3-brom-1-propenyl)-3,4-diklorbenzen (mellomprodukt med formel (XIII) beskrevet i C.1) med mellomproduktsyrene med formel (XV) beskrevet i A.1, A.3 og A.4, gir forbindelsene B.4-B.6.

30 B.4: α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-p-metoksy-fenyleddiksyre

($R_1 = p-CH_3O-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$, $R_5 = 3,4-Cl_2-C_6H_3$)

Utbytte = 70 %, sm.p. = 135°C (petroleter), TLC: 0,60, S.J.

35 B.5: α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-p-klor-fenyleddiksyre

($R_1 = p-Cl-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$, $R_5 = 3,4-Cl_2-C_6H_3$)

Utbytte = 70 %, sm.p. = 160°C (petroleter), TLC: 0,60, S.L.

B.6: α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-(3-trifluormetyl)-
fenyleddiksyre

($R_1 = m\text{-F}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_5 = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$)

Utbytte = 62 %, sm.p. = 96°C (heksan), TLC: 0,40, S.L.

C. Mellomprodukter med formel (XIII)

C.1: 1-(3-brom-1-propenyl)-3,4-diklorbenzen

($R_5 = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$, $Z_5 = \text{Br}$)

100,6 g (0,46 mol) 3,4-diklorkaneltsyre ble oppslemmet
i 1700 ml metanol i en reaktor i fravær av vann og under
nitrogenatmosfære.

Etter tilsetning av 56,6 ml BF_3 -eterkompleks (65,3 g,
0,46 mol) ble blandingen holdt ved temperaturen for koking
med tilbakeløpskjøling i 18 timer under omrøring. Oppløs-
ningen ble inndampet, resten tatt opp i ca. 1 l metylen-
klorid og den beholdte oppløsning vasket med en mettet
oppløsning av natriumkarbonat og så med vann. Etter destil-
lasjon ble resten renset ved utkrystallisering i etanol.
99,2 g metyl-3,4-diklorcinnamat ble beholdt i form av hvite
krystaller.

Utbytte = 93 %, sm.p. = 115°C.

300 g av en 1,5 M toluenoppløsning av DIBAL-H(R) ble
tilsatt en oppløsning av 5,0 g (0,24 mol) av den ovenfor
nevnte ester i 540 ml toluen ved +40°C i løpet av ca. 1 time
under nitrogenatmosfære. Blandingens holdt i 2 timer
30 min. ved +40°C, og etter tilbakevending til en temperatur
på ca. 10°C ble 1 l omtrent 2 M svovelsyreoppløsning så
forsiktig innført. Toluenefasen ble fraseparert og syrefasen
ekstrahert med eter. De sammenslåtte organiske faser ble
vasket med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat og så
tørket over Na_2SO_4 .

Oppløsningsmidlene ble fjernet ved destillasjon og
resten renset ved kolonnekromatografi.

Eluering av en blanding av metylenklorid/acetone 80/20
og så utkrystallisering i heksan gav 47,9 g (utbytte = 97 %)
renset 3,4-diklorcinnamylalkohol, sm.p. = 64°C.

En oppløsning av 25,1 g (0,29 mol) litiumbromid i
225 ml acetonitril ble innført i en reaktor i fravær av vann

og under nitrogenatmosfære.

39,3 g (0,36 mol) klortrimetylsilan ble så tilsatt ved 40°C i løpet av 30 min. under omrøring, og deretter ble 29,45 g (0,145 mol) 3,4-diklorcinnamylalkohol oppløst i 125 ml acetonitril litt etter litt tilsatt i løpet av 20 min.

Blandingen ble holdt under koking med tilbakeløpskjøling i 16 timer under omrøring og ble så avkjølt og utfelt i 400 ml eter og 250 ml isvann. Den organiske fase ble fraskilt og vasket med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat og så med en mettet oppløsning av NaCl. Oppløsningsmidlene ble fjernet, og det urene gjenværende produkt ble rensset ved destillasjon.

Vekt = 35,1 g, utbytte = 91 %, k.p./0,1 = 115-120°C.

C.2: 1-(3-klor-1-propenyl)-3,4,5-trimetoksybenzen

(R₅ = 3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂, Z₅ = Cl)

En suspensjon av 22,0 g (0,58 mol) litiumaluminiumhydrid i 300 ml THF ble sakte innført i en suspensjon av 25,7 g (0,193 mol) aluminiumklorid i 300 ml eter ved en temperatur på ±10°C under nitrogenatmosfære. 73,0 g (0,290 mol) metyl-3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propenoat oppløst i 280 ml THF ble innført ved den samme temperatur i løpet av 10 min. Blandingen ble så omrørt i 15 min., deretter utfelt i en nediset 2,5 M oppløsning av svovelsyre og ekstrahert med vann. De sammenslåtte organiske faser ble vasket og tørket. Avdamping av oppløsningsmidlene førte til 3,4,5-trimetoksybenzen som ble brukt som sådan.

En oppløsning av 62,6 g (0,279 mol) av den ovenfor nevnte alkohol i 500 ml metylenklorid ble avkjølt i et is/vannbad. 20,4 g 4-dimetylamino-pyridin, 63,9 g p-toluensulfonfylklorid og 38,9 ml trietylamin ble tilsatt. Oppløsningen ble holdt ved værelsestemperatur i 1 time under omrøring og så fortynnet ved tilsetning av 1 l eter. Suspensjonen ble filtrert og den organiske fase ekstrahert med en 10 % (vekt/volum) oppløsning av kobbersulfat, så med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat og til sist med en mettet oppløsning av natriumklorid. Etter tørking og avdamping av

- eteren ble det erholdt 47,9 g (71 %) orange-gult, oljeaktig produkt som er ustabil og som brukes øyeblikkelig som sådant for fortsettelse av syntesene.

5 D. Mellomprodukter med formel (X)

X.1: Benzylisocyanater med formel (II.1)

Benzylisocyanatene (X) beskrevet i fremstillingene D.1-D.6 som følger, ble fremstilt ved hjelp av en Curtius-reaksjon i ett trinn fra syrene med formel (XIV) beskrevet ovenfor. Ettersom de er ustabile ble de rensset ved kromatografi. De er viskøse oljer, og renheten og identiteten ble bekreftet ved analysene som allerede er beskrevet. I tillegg og nærmere bestemt har disse forbindelsene et karakteristisk bånd for isocyanatgrupper ved $2200-2300\text{ cm}^{-1}$ i infrarød spektrografi.

Fremstillingsmåte

1,0 mol syre med formel (XIV) som skulle bearbeides, 162,5 g (2,5 mol) natriumazid og 197,75 g (202 ml, 2,5 mol) pyridin ble tilsatt 8 l metylenklorid i en reaktor i fravær av vann. 263,7 g (187 ml, 1,25 mol) fenyldiklorfosfat ble innført dråpevis i løpet av 15 min. under omrøring og ved værelsestemperatur.

Blandingen ble omrørt ved laboratorietemperaturen i 18-20 timer og så ekstrahert litt etter litt med vann og deretter med 0,1 N HCl. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og 5 l toluen ble så tilsatt filtratet; oppløsningen ble destillert under normalt trykk for å fjerne metylenklorid. Toluenresten ble oppvarmet svært progressivt og holdt under tilbakeløpskjøling i 45 min. til 2 timer inntil utviklingen av gass hadde sluttet. Etter avkjøling ble heksan tilsatt, blandingen filtrert og oppløsningsmidlene så fjernet ved destillasjon under vakuum på et vannbad. Den fargede oljerest ble rensset ved kromatografi.

• D.1: α -cinnamyl- α -etyl-benzyl-isocyanat

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$)

Utbytte = 94 %, TLC: 0,45-0,55, S.C.

NMR: 0,80 (t, 3 H), 2,00 (q, 2 H), 2,80 (d, 2 H), 6,00
5 (m, 1 H), 6,50 (m, 1 H), 7,25 (m, 5 H), 7,35 (m, 5 H).

D.2: α -cinnamyl- α -metyl-benzyl-isocyanat

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = CH_3$)

Utbytte = 72 %, TLC: 0,50, S.F.

10 NMR: 1,80 (s, 3 H), 2,60-2,85 (m, 2 H), 5,80-6,60 (m,
2 H), 7,10-7,50 (m, 2 H), 7,10-7,50 (m, 10 H).

D.3: α -cinnamyl- α -isopropyl-benzyl-isocyanat

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = CH(CH_3)_2$)

15 Utbytte = 95 %, TLC: 0,80, S.F.

NMR: 0,80 (d, 3 H), 1,20 (d, 3 H), 2,00-2,50 (m, 1 H),
3,00 (d, 2 H), 5,50-6,70 (m, 2 H), 7,00-7,70 (m, 10 H).

D.4: α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-p-metoksy-benzyl-
20 isocyanat

($R_1 = p-CH_3O-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$, $R_5 = 3,4-Cl_2-C_6H_3$)

Utbytte = 89 %, TLC: 0,30, S.F.

25 NMR: 0,80 (t, 3 H), 2,00 (l, 2 H), 2,75 (d, 2 H),
3,80 (s, 3 H), 5,70-6,45 (m, 2 H), 6,80-7,35 (m, 7 H).

D.5: α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-p-klor-benzyl-iso-
cyanat

($R_1 = p-Cl-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$, $R_5 = 3,4-Cl_2-C_6H_3$)

Utbytte = 87 %, TLC: 0,50, S.F.

30 NMR: 0,80 (t, 3 H), 1,95 (q, 2 H), 2,75 (d, 2 H),
5,70-6,45 (m, 2 H), 6,90-7,60 (m, 7 H).

D.6: α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-m-trifluormetyl-
benzyl-isocyanat

35 ($R_1 = m-F_3C-C_6H_4$, $R_2 = C_2H_5$, $R_5 = 3,4-Cl_2-C_6H_3$)

Utbytte = 86 %, TLC: 0,40, S.F.

NMR: 0,85 (t, 3 H), 2,05 (q, 2 H), 2,80 (d, 2 H),
5,70-6,45 (m, 2 H), 6,95-7,70 (m, 7 H).

• E. Mellomprodukter med formel (V)

E.1: α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$)

58,0 g (0,209 mol) av forløperen α -cinnamyl- α -etyl-benzyl-isocyanat beskrevet i D.1, ble tilsatt en blanding av 1,5 l tetrahydrofuran, 0,2 l vann og 50 ml konsentrert salt-syre ($d = 1,19$). Den omrørte oppløsning ble varmet opp og kokt under tilbakeløpskjøling i 18 timer.

Etter avkjøling ble THF fjernet ved destillasjon under vakuum på et vannbad. 200 ml vann ble tilsatt resten og blandingen gjort alkalisk til pH 10 under avkjøling ved tilsetning av konsentrert natriumhydroksidoppløsning og så ekstrahert ved tre gangers opptak med 150 ml eter. De eteriske faser ble slått sammen, vasket med vann og så dehydratisert over magnesiumsulfat.

Eteren ble fjernet ved destillasjon, og den orange-fargede, oljeaktige rest (54,8 g) ble renset ved destillasjon under vakuum. Produktet ble beholdt i form av en fargeløs, viskøs olje.

K.p./0,01 = 135-150°C, vekt = 38,0 g, utbytte = 72 %, TLC: 0,15-0,20, S.C.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,45 (s, 2 H, rep. D_2O), 1,80 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 6,00 (m, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 7,10-7,55 (m, 10 H).

E.2a: (+)- α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$)

4,0 l demineralisert vann ble innført i en 6 l reaktor og oppvarmet under tilbakeløpskjøling og omrøring. 213,0 g (0,487 mol) (+)- α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin fra det forutgående eksempel E.1 ble deretter tilsatt, etterfulgt av 139,8 g (0,932 mol) L-(-)-vinsyre. Blandingene ble holdt under tilbakeløpskjøling i 30 min. og så filtrert i varm tilstand over et Buchner-filter.

Den svakt uklare oppløsning ble hensatt over natten for utkrystallisering.

Den dannede utfelling ble frafiltrert og tørket til konstant vekt under vakuum ved 60°C. 127,0 g produkt ble

erholdt. Filtratet ble holdt for bearbeiding.

Produktet ble rekrystallisert i 1,3 l demineralisert vann under koking med tilbakeløpskjøling. Etter henstand over én natt ble utfellingen frafiltrert og så tørket under
5 vakuum. 115,7 g produkt ble erholdt. Det andre filtrat ble også beholdt.

Rekrystallisering ble utført på samme måte som ovenfor: 92,4 g produkt (0,230 mol) ble erholdt. Det tredje filtrat ble også beholdt.

10 Optisk renhet til produktene:

Prøver av det rensede, uoppløselige materiale og av det andre og tredje krystalliseringsfiltrat ble behandlet med en natriumhydroksidoppløsning og så ekstrahert med eter. Etter avdamping av eteren ble den spesifikke optiske rota-
15 sjon til restene bestemt ved polarimetri.

Resultater:

Filtrat fra den andre krystallisering:

$$[\alpha]_D^{25} = +12,3^\circ \quad (c = 6,33, \text{ MeOH}).$$

Filtrat fra den tredje krystallisering:

$$20 \quad [\alpha]_D^{25} = +36,9^\circ \quad (c = 6,40, \text{ MeOH}).$$

Utfelling fra den tredje krystallisering:

$$[\alpha]_D^{25} = +40,0^\circ \quad (c = 6,26, \text{ MeOH}).$$

Den erholdte utfelling fra den tredje krystallisering ble betraktet å være av tilfredsstillende optisk renhet:

25 Vekt = 92,4 g, sm.p. = 158°C, utbytte = 54,3 %.

Analyse: (C₁₈H₂₁N, C₄H₆O₄) C, H, N, O.

Produktet ble tilsatt 1 l vann.

Blandingen ble gjort alkalisk uten å overskride 25°C ved tilsetning av natriumhydroksid og så ekstrahert med
30 eter. De eteriske fasene ble vasket og tørket over Na₂SO₄ og inndampet. Det dekstrorotatoriske mellomprodukt med formel (V) ble erholdt i form av en lysegul olje.

Vekt = 55,5 g, utbytte = 96 %.

$$35 \quad [\alpha]_D^{25} = +40,0^\circ \quad (c = 6,26, \text{ MeOH}).$$

NMR (base): 0,70 (t, 3 H), 1,45 (s, 2 H rep. D₂O), 1,80 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 6,00 (m, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 7,10-7,55 (m, 10 H).

• E.2b: (-)- α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin

($R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = R_4 = H$)

Det erholdte filtrat i den første utkrystallisering av produktet E.2a ovenfor ble gjort alkalisk med en konsentrert natriumhydroksidoppløsning og så ekstrahert med 3 porsjoner à 500 ml eter. De sammenslåtte eteriske faser ble vasket med en mettet oppløsning av natriumklorid og så dehydratisert over Na_2SO_4 . Eteren ble fjernet ved destillasjon.

Vekt av resten: 135,0 g.

$[\alpha]_D^{25} = 20,6^\circ$ ($c = 5,7$, MeOH).

Produktet ble innført under koking med tilbakeløpskjøling i 2,3 l vann, og 88,7 g (0,59 mol) d-(+)-vinsyre ble tilsatt. Etter oppløsning og filtrering for å fjerne mekaniske urenheter ble oppløsningen hensatt over én natt.

Den dannede utfelling ble filtrert og tørket ved $60^\circ C$ under vakuum. Vekt: 149,0 g. Filtratet fra den første krystallisering ble beholdt.

Det uoppløselige materiale ble rekrystallisert i 1,5 l vann og under koking med tilbakeløpskjøling; etter henstand over én natt ble utfellingen frafiltrert og tørket. Vekt: 127,0 g. Filtratet ble beholdt.

Produktets optiske renhet:

Fremgangsmåten var den samme som beskrevet ovenfor med en prøve av filtratene fra den første og andre utkrystallisering, og også med produktet erholdt etter den andre utkrystallisering.

Resultater:

Filtrat fra den første krystallisering:

$[\alpha]_D^{25} = +18,0^\circ$ ($c = 6,30$, MeOH).

Filtrat fra den andre krystallisering:

$[\alpha]_D^{25} = \div 23,0^\circ$ ($c = 6,10$, MeOH).

Utfelling fra den andre krystallisering:

$[\alpha]_D^{25} = \div 39,3^\circ$ ($c = 5,5$, MeOH).

Dette siste produktet ble betraktet å være av tilfredsstillende optisk renhet og sammenlignbar med renheten til den dekstrorotatoriske isomer erholdt ovenfor.

Vekt = 127,0 g, sm.p. = $158^\circ C$, utbytte = 74,7 %.

Analyse: ($C_{18}H_{21}N$, $C_4H_6O_4$) C, H, N, O.

Tartratet ble tilsatt 1 l vann, og blandingen ble ved en temperatur under 25°C gjort alkalisk ved hjelp av en konsentrert natriumhydroksidoppløsning og så ekstrahert med eter. De sammenslåtte eteriske faser ble behandlet, og etter inndamping ble det levorotatoriske produkt med formel (V) 5 erholdt i form av en lysegul olje.

Vekt = 75,0 g, utbytte = 94 %.

$[\alpha]_D^{25}$ (base) = +39,3° (c = 5,5, MeOH).

NMR (base): 0,70 (t, 3 H), 1,45 (s, 2 H rep. D₂O), 10 1,80 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 6,00 (m, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 7,10-7,55 (m, 10 H).

F. Mellomprodukter med formel (VII)

F.1: (-)- α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin

15 (R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃)

182 ml vannfritt THF, 7,7 g (0,167 mol) ren maursyre og 26,6 g (0,164 mol) 1,1'-karbonyldiimidazol ble innført i en reaktor i fravær av vann og under nitrogenatmosfære.

Oppløsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 20 1 time, og 40,0 g (0,159 mol) (+)- α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin, erholdt i E.2a, ble så tilsatt i oppløsning i 430 ml vannfritt THF.

Innføringen ble utført i løpet av 15 min. ved værelsestemperatur, og omrøring ble så fortsatt i 4 timer.

25 THF ble fjernet ved destillasjon under vakuum på et vannbad og resten tatt opp i 300 ml N HCl-oppløsning. Blandingene ble ekstrahert med eter og syrefasen kastet.

Den eteriske fase ble ekstrahert med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat og så med vann og endelig 30 dehydratisert over Na₂SO₄. Eteren ble oppkonsentrert til et restvolum på 200 ml. Den gjenværende eteriske oppløsning ble holdt ved 4°C i 24 timer.

Det krystallinske, uoppløselige materiale som ble utfelt, var (+)- α -cinnamyl- α -etyl-N-formyl-benzylamin 35 (mellomprodukt (XI): R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅, R₇ = H).

Det ble frafiltrert og tørket til konstant vekt under vakuum ved 60°C.

Vekt = 41,0 g, sm.p. = 100°C, utbytte = 92,3 %.

• $[\alpha]_D^{25} = +38,5^\circ$ ($c = 4,05$, MeOH).

25,5 g (0,192 mol) aluminiumklorid ble innført i en reaktor i fravær av vann og under nitrogenatmosfære.

5 Reaktoren ble avkjølt ved hjelp av et bad av fast karbon-
dioksid/acetone, og 309 ml vannfri eter ble tilsatt i løpet
av ca. 15 min. uten at 0°C ble overskredet. Det ble erholdt
en oppløsning som ble holdt ved 0°C i 30 min.

10 Parallelt ble 22,3 g (0,587 mol) litiumaluminiumhydrid
innført i en reaktor, også i fravær av vann og under nitro-
genatmosfære, og etter avkjøling med et bad av fast karbon-
dioksid/acetone ble 309 ml vannfritt THF tilsatt i løpet av
ca. 10 min.

15 Den erholdte suspensjon ble omrørt i 15 min. ved 0°C
og så overført til den første reaktor som inneholdt en
eterisk oppløsning av aluminiumklorid.

Overføringen ble utført i løpet av 10 min. ved en
temperatur under 0°C .

20 Etter omrøring i 30 min. ble 41,0 g (0,147 mol) av det
ovenfor nevnte mellomprodukt i oppløsning i 120 ml vannfritt
THF tilsatt i løpet av 30 min. ved en temperatur på ca. 0°C .

Etter å ha vendt tilbake til 20°C ble reaksjonsbland-
ingen holdt under koking med tilbakeløpskjøling i 2 timer
under omrøring.

25 Den ble avkjølt til 0°C , og 47,8 ml av en 10 %
(vekt/volum) oppløsning av natriumhydroksid ble så innført
dråpevis, etterfulgt av 42 ml vann.

30 Blandingen ble hensatt over natten, og det uoppløse-
lige materiale ble frafiltrert over et Buchner-filter og
vasket med THF. De sammenslåtte filtrater ble inndampet
under vakuum på et vannbad. En uren oljerest ble erholdt.

Vekt = 36,1 g.

35 Produktet ble rensed ved kromatografi over en silika-
kolonne. Eluering med en blanding av metylenklorid/metanol
98/2 (volum/volum) gav det rensede produkt i form av en
fargeløs olje.

Vekt = 32,6 g, utbytte = 83,5 %, TLC: 0,45-0,55, S.L.
 $[\alpha]_D^{25} = +16,4^\circ$ ($c = 6,1$, MeOH).

NMR (base): 0,70 (t, 3 H), 1,40 (s, 1 H rep. D_2O),

1,80 (q, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,70 (d, 2 H), 5,75-6,50 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

F.2: (+)- α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin

(R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃)

En identisk fremgangsmåte med den som er beskrevet i F.1, gav fra 40,0 g (-)- α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin fremstilt i E.2b: (-)- α -cinnamyl- α -etyl-N-formyl-benzylamin (mellomprodukt (XI) - R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅, R₇ = H).

Vekt = 39,3 g, sm.p. = 101°C, utbytte = 88,5 %.

$[\alpha]_D^{25} = +37,9^\circ$ (c = 5,82, MeOH).

Etter reduksjon av 39,0 g (0,140 mol) av denne forbindelse, som beskrevet i F.1, ble 36,4 g produkt deretter erholdt i den urene tilstand og ble renset ved kromatografi over en silikakolonne.

Vekt = 31,3 g, utbytte = 84,2 %, TLC: 0,45-0,55, S.L.

$[\alpha]_D^{25} = +16,3^\circ$ (c = 5,58, MeOH).

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,40 (s, 1 H rep. D₂O), 1,80 (q, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,70 (d, 2 H), 5,75-6,50 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

F.3: (+/-)- α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin

(R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃)

145,0 g (1,09 mol) aluminiumklorid ble innført i en 12 l reaktor avkjølt i et isbad.

900 ml vannfritt THF ble sakte og forsiktig tilsatt.

3,2 l av en 1 M oppløsning av litiumaluminiumhydrid (3,2 mol) i THF ble tilsatt den erholdte dyprøde oppløsning. Blandingen ble omrørt i 15 min., og 233,0 g (0,84 mol) α -cinnamyl- α -etyl-benzyl-isocyanat oppløst i 200 ml THF ble så tilsatt dråpevis uten at 5°C ble overskredet.

Etter innføringen ble blandingen omrørt i 4 timer ved laboratorietemperatur og så avkjølt til ca. 5°C med et isbad.

1,8 l metyl-t-butyleter ble tilsatt, og 195 ml av en 10 % (vekt/volum) oppløsning av NaOH ble så forsiktig tilsatt dråpevis. 240 ml vann ble så tilsatt og blandingen omrørt i 16 timer ved værelsestemperatur.

Suspensjonen ble filtrert over en Buchner-trakt under vakuu. Det uoppløselige materiale ble kastet og filtratet oppkonsentrert ved destillasjon under vakuu på et vannbad. Det urene restprodukt var en gul, viskøs olje som ble rensset ved destillasjon. Rensset produkt: k.p./0,02 = 135-150°C, som krystalliserer i heksan.

Vekt = 183,2 g, sm.p. = 54-56°C, utbytte = 82 %, TLC: 0,45-0,55, S.C.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,40 (s, 1 H rep. D₂O), 1,80 (q, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,70 (d, 2 H), 6,00-6,45 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

N-metyl-benzylaminene F.4-F.8 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten ved denne fremstilling F.3 fra benzyl-isocyanat eller substituert på en passende måte:

F.4: (+/-)- α -cinnamyl- α -metyl-N-metyl-benzylamin

(R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = R₃ = CH₃)

Fra α -cinnamyl- α -metyl-benzyl-isocyanat:

Utbytte = 78 % (kromatografi), TLC: 0,40-0,50, S.M.

NMR: 1,45 (s, 3 H), 1,55 (s, 1 H rep. D₂O), 2,20 (s, 3 H), 2,60 (d, 2 H), 5,75-6,50 (m, 2 H), 7,15-7,45 (m, 10 H).

F.5: (+/-)- α -cinnamyl- α -isopropyl-N-metyl-benzylamin

(R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = CH(CH₃)₂, R₃ = CH₃)

Fra α -cinnamyl- α -isopropyl-benzyl-isocyanat:

Utbytte = 65 % (kromatografi), sm.p. = 62°C (petrol-eter), TLC: 0,70, S.M.

NMR: 0,75 (d, 3 H), 0,85 (d, 3 H), 1,45 (s, 1 H rep. D₂O), 1,70-2,10 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,85-3,05 (m, 2 H), 6,05-6,70 (m, 2 H), 7,20-7,60 (m, 10 H).

F.6: (+/-)- α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-N-metyl-p-metoksy-benzylamin

(R₁ = p-CH₃O-C₆H₄, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃, R₅ = 3,4-Cl₂-C₆H₃)

Fra α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-p-metoksy-benzyl-isocyanat:

Utbytte = 40 % (kromatografi), TLC: 0,55, S.M.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,40 (s, 1 H rep. D₂O), 1,60-1,90 (q, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,60 (d, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 5,70-6,40 (m, 2 H), 6,70-7,40 (m, 7 H).

5 F.7: (+/-)- α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-N-metyl-p-klor-benzylamin

(R₁ = p-Cl-C₆H₄, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃, R₅ = 3,4-Cl₂-C₆H₃)

Fra α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-p-klor-benzylisocyanat:

10 Utbytte = 86 % (urent), TLC: 0,50, S.L.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,35 (s, 1 H rep. D₂O), 1,80 (q, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,65 (d, 2 H), 5,70-6,50 (m, 2 H), 6,90-7,50 (m, 7 H).

15 F.8: (+/-)- α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-N-metyl-m-trifluormetyl-benzylamin

(R₁ = m-F₃C-C₆H₄, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃, R₅ = 3,4-Cl₂-C₆H₃)

Fra α -(3',4'-diklor)cinnamyl- α -etyl-m-trifluormetylbenzylisocyanat:

20 Utbytte = 88 % (urent), TLC: 0,70, S.L.

NMR: 0,75 (t, 3 H), 1,40 (s, 1 H rep. D₂O), 1,85 (q, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,70 (d, 2 H), 5,70-6,45 (m, 2 H), 6,95-7,85 (m, 7 H).

25 G. Mellomprodukt med formel (IX)

G.1: α -amino-N-cyklopropylmetyl-N-metyl- α -(3',4',5'-trimetoksy)cinnamyl-fenylacetonitril

(R₁ = C₆H₅, R₃ = CH₃, m = 1, R₄ = (CH₂)₂CH, R₅ = 3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂)

30 1,025 mol n-butyllitium (10 M oppløsning/heksan) ble dråpevis tilsatt ved 20°C til en oppløsning av 1,025 mol diisopropylamin i 1 l vannfritt tetrahydrofuran i en reaktor i fravær av vann og under nitrogenatmosfære.

35 Blandingen ble holdt ved 20°C i 15 min. 200,3 g (1,0 mol) α -amino-N-cyklopropylmetyl-N-metyl-fenylacetonitril oppløst i 200 ml THF ble innført ved \pm 72°C, omrøring ble fortsatt i 1 time 30 min. ved denne temperatur, og 113,0 g (1,025 mol) 3',4',5'-trimetoksy-cinnamylklorid opp-

løst i 500 ml THF ble så tilsatt. Etter 20 min. ved $\pm 72^{\circ}\text{C}$ ble blandingen omrørt i 1 time ved værelsestemperatur.

1,5 l av en 10 % (vekt/volum) oppløsning av NH_4Cl og 750 ml av en blanding av heksan/etylacetat 1/1 (volum/volum) ble så tilsatt.

Den organiske fase ble fraskilt og vannfasen ekstrahert på nytt med blandingen av oppløsningsmidler. De sammenlattede organiske faser ble vasket ved ekstraksjon med en mettet oppløsning av natriumklorid og så tørket over MgSO_4 . Oppløsningsmidlene ble fjernet ved destillasjon under vakuum på et vannbad. Det urene oljeaktige produkt (330,0 g) ble rensset ved utkrystallisering.

Vekt = 22,7 g, sm.p. = 67°C (heksan), utbytte = 55 %.

NMR: 2,10-2,35 (m, 4 H), 2,45-2,60 (m, 5 H), 2,65-3,05 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,80 (s, 9 H), 5,15-5,65 (m, 2 H), 6,10-6,40 (m, 2 H), 7,20-7,65 (m, 5 H).

PRODUKTER FREMSTILT IFØLGE OPPFINNELSEN:

EKSEMPLER

Eksempel 1

α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -etyl-benzylamin

(II: $R_1 = R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $m = 1$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$)

a) 160 ml metylenklorid, 10,0 g (40 mmol) α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin (mellomprodukt med formel (V) beskrevet i fremstilling E.1) og 5,6 ml (4 g, 40 mmol) trietylamin ble innført i rask rekkefølge i en reaksjonsbeholder i fravær av vann.

3,6 ml (4,16 g, 40 mmol) syklopropankarbonylklorid ble innført i løpet av 20 min. under nitrogenatmosfære ved en temperatur under 20°C .

Blandingens ble holdt i 2 timer 30 min. ved 20°C under omrøring og så ekstrahert i rask rekkefølge med en 10 % oppløsning av ammoniakk, etterfulgt av vann, og så med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat og endelig med vann igjen og ble så tørket over Na_2SO_4 .

Oppløsningsmidlet ble avdampet, og mellomproduktet N-cyklopropylkarboksamid svarende til formel (IV) ble rensset

• ved krystallisering i eter.

Vekt = 10,2 g, utbytte = 80 %, sm.p. = 130°C, TLC:
0,80, S.H.

NMR: 0,40-1,00 (m, 7 H), 1,00-1,50 (m, 1 H), 1,90-2,30
5 (m, 2 H), 2,80-3,20 (m, 2 H), 5,80-6,50 (m, 3 H, hvorav 1 H
rep. D₂O), 7,00-8,00 (m, 10 H).

b) 4,42 g (33 mmol) vannfritt aluminiumklorid ble
innført i en reaktor "a" i fravær av vann, og 56 ml eter
dehydratisert over en molekylsikt ble så tilsatt i løpet av
10 ca. 5 min. mens det ble avkjølt med et bad av fast karbon-
dioksid/acetone. Oppløsningen ble omrørt ved 0°C i 30 min.

På den annen side ble 3,8 g (100 mmol) LAH innført i
en reaktor "b", også i fravær av vann og under nitrogenat-
mosfære, og etter avkjøling med et bad av fast karbon-
15 dioksid/acetone ble så 50 ml THF, som var dehydratisert over
en sikt, tilsatt i løpet av ca. 10 min. uten at 0°C ble
overskredet. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 15 min.

Suspensjonen fremstilt i "b" ble innført ved 0°C i
løpet av ca. 30 min. i den eteriske oppløsning av aluminium-
20 klorid i reaktor "a".

10,1 g (32 mmol) mellomprodukt N-cyklopropylkarboks-
amid oppløst i 56 ml THF ble så tilsatt ved værelsestempera-
tur. Blandingen ble holdt under koking med tilbakeløpskjøl-
ing i 1 time, og etter avkjøling til 20°C ble 6,0 ml av en
25 10 % oppløsning av NaOH og så 7,5 ml vann forsiktig tilsatt.

Etter omrøring over natten ble det uoppløselige
materiale frafiltrert og filtratet inndampet under vakuum.
Det urene produkt ble beholdt i viskøs form (8,8 g). Det
ble rensset ved kromatografi.

30 Vekt = 5,0 g, utbytte = 51 %, TLC: 0,45, S.L.

NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-1,00
(m, 4 H), 1,60-2,00 (m, 3 H), 2,20 (d, 2 H), 2,65 (d, 2 H),
5,80-6,60 (m, 2 H), 7,00-7,70 (m, 10 H, hvorav 1 H rep.
D₂O).

35 Hydroklorid: utbytte = 82 %, sm.p. = 200°C (eter).

Analyse: (C₂₂H₂₇N, HCl) C, H, Cl, N.

• Eksempel 2

α -cinnamyl- α -etyl-N-(1-metylcyklopropyl)-metyl-benzylamin

(II: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $m = 1$, $R_4 = C(CH_2)_2-CH_3$)

a) 5,0 g (20 mmol) α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin

5 (fremstilling E.1) ble oppløst i 40,0 ml dimetylformamid, dehydratisert over en molekylsikt i en reaktor i fravær av vann.

Det følgende ble tilsatt i rask rekkefølge til oppløsningen under nitrogenatmosfære:

- 10
- 2,1 g (21 mmol) 1-metylcyklopropankarboksytsyre,
 - 2,8 g (21 mmol) hydroksybenzotriazol,
 - 4,3 g (20 mmol) dicykloheksylkarbodiimid og
 - 11,2 ml vannfritt trietylamin.

15 Oppløsningen ble omrørt i 24 timer ved laboratorietemperatur og så inndampet under vakuum på et vannbad.

Resten ble oppløst i 150 ml etylacetat, oppløsningen ble ekstrahert med 150 ml av en 10 % (vekt/volum) oppløsning av sitronsyre, og den dannede utfelling ble frafiltrert. Vannfasen ble kastet. Den organiske fase ble bearbeidet og

20 tørket over Na_2SO_4 , og etylacetat ble fjernet ved destillasjon. Resten ble krystallisert i heksan, og uoppløselig materiale, som er det tilsvarende N-karboksamid med formel (IV), ble frafiltrert og tørket.

25 Vekt = 4,7 g, utbytte = 70 %, sm.p. = 100°C, TLC: 0,45, S.L.

NMR: 0,40-0,60 (m, 2 H), 0,75 (t, 3 H), 1,00-1,30 (m, 2 H), 1,30 (s, 3 H), 1,90-2,30 (m, 2 H), 2,70-3,20 (m, 2 H), 5,60-6,60 (m, 3 H, hvorav 1 H rep. D_2O), 6,90-7,50 (m, 10 H).

30 b) 4,5 g (13,5 mmol) av det ovenfor nevnte N-karboksamid ble redusert som beskrevet under b) i eksempel 1.

Utbytte = 93 % (kromatografi), TLC: 0,80, S.L.

35 NMR: 0,20 (s, 4 H), 0,70 (t, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,30 (s, 1 H rep. D_2O), 1,50-1,90 (m, 2 H), 2,00-2,30 (m, 2 H), 2,65 (d, 2 H), 5,70-6,50 (m, 2 H), 6,90-7,60 (m, 10 H).

Hydroklorid: utbytte = 85 %, sm.p. = 212-214°C (eter).

Analyse: ($C_{23}HOCl \cdot N \cdot HCl$) C, H, Cl, N.

Eksempel 3 α -cinnamyl- α -etyl-N-(trans-2-fenyl-cyklopropyl)-metylbenzylamin

(II: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $m = 1$, $R_4 = C_6H_5-CH(CH_2)CH$)

Forbindelsen ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1 fra mellomproduktet med formel (V), beskrevet i fremstilling E.1, og trans-2-fenyl-1-cyklopropankarbonyl-klorid.

a) Mellomprodukt (IV) ($m = 1$, $R_4 = C_6H_5-CH(CH_2)CH$):

Utbytte = 95 %, sm.p. = 163°C (heksan/metylenklorid).

TLC: 0,30-0,40, S.G.

b) Forbindelse (II) i eksemplet:

Utbytte = 83 % (urent), TLC: 0,50-0,60, S.K.

NMR: 0,60-1,00 (m, 5 H), 1,00-1,95 (m, 5 H, hvorav 1 H rep. D_2O), 2,20-2,50 (m, 2 H), 2,70 (d, 2 H), 5,80-6,60 (m, 2 H), 6,90-7,55 (m, 15 H).

Hydroklorid: utbytte = 72 %, sm.p. = 217°C (eter).

Analyse: ($C_{28}H_{31}$, HC_1) C, H, Cl, N.

Eksempel 4 α -cinnamyl-N-cykloheksylmetyl- α -etylbenzylamin

(II: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $m = 1$, $R_4 = CH(CH_2)_5$)

a) 340 ml THF dehydratisert over en molekylsikt og 7,7 g (60 mmol) cykloheksankarboksytsyre ble innført i en reaktor i fravær av vann. 7,3 ml (6,7 g, 66 mmol) N-metylmorfolin ble så tilsatt denne oppløsning.

Etter omrøring i 5 min. ble oppløsningen avkjølt til $\pm 20^\circ C$, og 7,8 ml (8,2 g, 60 mmol) isobutylklorformiat og 15,0 g (60 mmol) benzylamin, fremstilt i E.1, ble så tilsatt i løpet av ca. 30 min. ved $\pm 20^\circ C$.

Suspensjonen ble omrørt i 30 min. ved $\pm 20^\circ C$ og så ved værelsestemperatur i 16 timer. Etter oppkonsentrering ved destillasjon under vakuum inntil det var erholdt et konsentrat på ca. 250 ml, ble 300 ml eter tilsatt og blandingen ekstrahert i rekkefølge med en 2 N oppløsning av HCl, en mettet oppløsning av $NaHCO_3$ og så en mettet oppløsning av NaCl. Den organiske fase ble tørket og inndampet under vakuum.

Resten av urent produkt (12,4 g) ble rensset ved kromatografi, hvorved man fikk det tilsvarende mellomprodukt med formel (IV) ($m = 1$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_5$).

Vekt = 10,3 g, utbytte = 48 %, TLC: 0,30, S.G.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,00-2,30 (m, 13 H), 2,70-3,20 (m, 2 H), 5,50-6,60 (m, 3 H, hvorav 1 H rep. D_2O), 7,00-7,60 (m, 10 H).

b) Det ovenfor nevnte N-cykloheksylkarboksamid ble redusert som beskrevet i trinn b) i eksempel 1:

Utbytte = 70 % (kromatografi), TLC: 0,70, S.H.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,00-2,00 (m, 14 H, hvorav 1 H rep. D_2O), 2,20 (d, 2 H), 2,70 (d, 2 H), 5,80-6,50 (m, 2 H), 7,00-7,60 (m, 10 H).

Eksempel 5

α -cinnamyl-N-cyklopropyletyl- α -etyl-benzylamin

(II: $R_1 = R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $m = 2$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$)

a) Det tilsvarende mellomprodukt N-karboksamid ((IV), $m = (2)$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$) ble fremstilt iht. trinn a) i eksempel 4 ovenfor fra α -cinnamyl- α -etyl-benzylamin (fremstilling E.1) og 2-cyklopropaneddiksyre.

Utbytte = 75 % (urent), TLC: 0,80, S.H.

NMR: 0,00-0,30 (m, 2 H), 0,40-1,00 (m, 6 H), 2,00-2,40 (m, 4 H), 2,80-3,10 (m, 2 H), 5,70-6,60 (m, 3 H, hvorav 1 H rep. D_2O), 7,10-7,60 (m, 10 H).

b) Det ovenfor nevnte N-karboksamid ble redusert iht. fremstillingsmåte b) i eksempel 1.

Utbytte = 83 %, TLC: 0,70, S.H.

NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,20-0,50 (m, 2 H), 0,50-0,90 (m, 4 H), 1,10-1,50 (m, 2 H), 1,50-2,00 (m, 3 H, hvorav 1 H rep. D_2O), 2,30-2,80 (m, 4 H), 5,80-6,60 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

Eksempel 6

 α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-N-(trans-2-fenyl-cyklopropyl)-metyl-benzylamin

(III: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = C_6H_5-CH(CH_2)CH$)

150 ml acetonitril og 8,5 g (22 mmol) forbindelse (II), erholdt i eksempel 3, ble innført i en reaktor. 28,0 ml av en 37 % (vekt/volum) oppløsning av formaldehyd (10,36 g, 518 mmol) ble deretter tilsatt, og blandingen ble så avkjølt til 0°C.

4,2 g (67 mmol) natriumcyanborhydrid ble så tilsatt ved denne temperatur, blandingen ble omrørt i 5 min., og 4,2 ml (4,41 g, 73 mmol) iseddik ble så tilsatt dråpevis i løpet av ca. 10 min.

Blandingen ble omrørt i 1 time ved værelsestemperatur, og 1,4 g (24 mmol) eddiksyre ble så tilsatt litt etter litt ved den samme temperatur. Disse reagensene fikk virke i 1 time, og identiske mengder ble så på nytt tilsatt.

Etter en siste periode med omrøring på 3 timer ved værelsestemperatur ble 300 ml eter tilsatt, vannfasen ble fjernet og den organiske fase vasket ved på hverandre følgende ekstraksjoner med 100 ml 10 % NaOH-oppløsning, to porsjoner med 100 ml vann og så to porsjoner med 200 ml av en mettet oppløsning av NaCl. Den organiske fase ble tørket over Na_2SO_4 og oppløsningsmidlene fjernet ved destillasjon under vakuum.

Det erholdte urene produkt (8,0 g) ble rensert ved kromatografi (6,08 g) og endelig ved destillasjon under vakuum: k.p./0,08 = 225-230°C.

Vekt = 4,5 g, utbytte = 52 %, TLC: 0,80, S.K.

NMR: 0,50-0,90 (m, 5 H), 1,00-1,70 (m, 2 H), 1,90 (q, 2 H), 2,20-2,60 (m, 5 H), 6,00-6,60 (m, 2 H), 6,90-7,55 (m, 15 H).

Eksempel 7 α -cinnamyl-N-cykloheksylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin

(II: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = CH-(CH_2)_5$)

Forbindelsen ble fremstilt fra produktet ifølge eksempel 4 ved reduktiv metylering med formaldehyd og natriumcyanborhydrid som beskrevet i eksempel 6 ovenfor.

Utbytte = 80 % (kromatografi), TLC: 0,60, S.H.

NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,00-2,00 (m, 13 H), 2,20-2,50 (m, 2 H), 2,70-3,00 (m, 2 H), 6,00-6,60 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

Eksempel 8 α -cinnamyl-N-cyklopropyletyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin

(II: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 2$, $R_4 = CH-(CH_2)_2$)

Produktet ble fremstilt fra forbindelsen ifølge eksempel 5 i overensstemmelse med fremstillingsmåten beskrevet i eksempel 6.

Utbytte = 76 % (kromatografi), TLC: 0,70, S.H.

NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,20-0,50 (m, 2 H), 0,50-0,90 (m, 4 H), 1,30 (q, 2 H), 1,70-2,00 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,40-2,70 (m, 2 H), 2,80 (d, 2 H), 6,00-6,60 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

Eksempel 9 α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin

(III.3: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = (CH_2)_2CH$)

13,52 g (0,051 mol) α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin (beskrevet i fremstilling F.3) og 8,5 ml (61 mmol) trietylamin ble oppløst i 200 ml metylenklorid i en reaktor i fravær av vann og under nitrogenatmosfære. 5,5 ml (0,061 mol) cyklopropankarbonylklorid ble tilsatt ved værelsestemperatur under omrøring.

Blandingene ble omrørt i 24 timer ved værelsestemperatur og så ekstrahert suksessivt med fortynnet ammoniakkeopløsning og en saltsyreopløsning, og så vasket med vann

og tørket over $MgSO_4$. Etter inndamping ble derivatet med formel (IV) ($R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = CH(CH_2)_2$) erholdt i form av en viskøs olje med en orange farge og ble redusert i det etterfølgende trinn uten å være blitt rensset.

En oppløsning av aluminiumhydrid i en blanding av THF/eter ble fremstilt fra 6,80 g (0,051 mol) aluminiumklorid og 5,80 g (0,015 mol) litiumaluminiumhydrid i en reaktor i fravær av vann og under nitrogenatmosfære.

Amidet erholdt ovenfor oppløst i 100 ml THF ble tilsatt den erholdte blanding. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved laboratorietemperatur og så fortynnet ved tilsetning av 250 ml eter. 9,2 ml av en 10 % (vekt/volum) oppløsning av NaOH og så 10,0 ml vann ble forsiktig tilsatt dråpevis og blandingen omrørt i 16 timer. Den ble filtrert, filtratet inndampet under vakuum på et vannbad og resten rensset ved destillasjon.

Vekt = 13,52 g, k.p./0,02 = 150-190°C, utbytte = 83 %, TLC: 0,70-0,75, S.E.

NMR: 0,10 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-1,00 (m, 4 H), 1,90 (q, 2 H), 2,35 (d, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,80 (d, 2 H), 6,00-6,50 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

Hemimaleat:

1,86 g (16 mmol) maleinsyre i etanoloppløsning ble tilsatt en eteroppløsning av 4,88 g (15,3 mmol) av det ovenfor nevnte produkt. Utfellingen som ble dannet under avkjøling og omrøring, ble frafiltrert og tørket.

Vekt = 5,36 g, utbytte = 80 %, sm.p. = 99-102°C.

Analyse: ($C_{23}H_{29} \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N, O.

Eksempel 10

(+)- α -cinnamyl-N-cyklopropyl-metyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin-hydroklorid

(III: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = (CH_2)_2CH$)

18,9 g (utbytte 97,7 %) av mellomproduktet N-metyl-N-cyklopropylkarboksamid ble erholdt i overensstemmelse med fremstillingsfremgangsmåten ifølge eksempel 9 fra 15,4 g (0,058 mol) (-)- α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin (frem-

- stilling F.1) og 7,28 g (0,070 mol) cyklopropankarbonyl-klorid.

$$[\alpha]_D^{25} = +92,6^\circ \quad (c = 5,94, \text{MeOH}).$$

Produktet redusert iht. teknikken ifølge eksempel 9
5 gav produktet som ble renset ved kolonnekromatografi.

Vekt = 14,7 g, utbytte = 81 %, TLC: 0,70-0,80, S.E.

Analyse: (C₂₃H₁₉N) C, H, N.

NMR: 0,10 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-1,00 (m,
4 H), 1,90 (q, 2 H), 2,35 (d, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,80 (d,
10 2 H), 6,00-6,50 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

Hydroklorid:

Utbytte = 83 %, sm.p. = 177°C (etylacetat).

$$[\alpha]_D^{25} = +49,7^\circ \quad (c = 3, \text{metanol}).$$

Analyse: (C₂₃H₂₉N, HCl) C, H, Cl, N.

15

Eksempel 11

(-)- α -cinnamyl-N-cyklopropyl-metyl- α -etyl-N-metyl-benzyl-amin-hydroklorid

(III: R₁ = R₅ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅, R₃ = CH₃, m = 1, R₄ =
20 (CH₂)₂CH)

Ved fremstilling iht. eksempel 9 ovenfor ble, fra mellomproduktet fremstilt i F.2, det tilsvarende N-metyl-N-cyklopropylkarboksamid erholdt:

Utbytte = 94,3 %.

25 $[\alpha]_D^{25} = -91,4^\circ$ (c = 5,6 % MeOH), som, når det ble redusert iht. teknikken ifølge eksempel 9, etter rensing ved kolonnekromatografi gav produktet i form av en fargeløs, viskøs olje.

Utbytte = 75 %, TLC: 0,70-0,80, S.E.

30

Analyse: (C₂₃H₁₉N) C, H, N.

NMR: identisk med produktet ifølge eksempel 10.

Hydroklorid:

Utbytte = 78 %, sm.p. = 177°C (etylacetat).

$$[\alpha]_D^{25} = +49,5^\circ \quad (c = 3,2, \text{metanol}).$$

35

Analyse: (C₂₃H₂₉N, HCl) C, H, Cl, N.

Eksempel 12

α -cinnamyl-N-cyklobutylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin
(III: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 =$
(CH_2)₃CH)

Etter fremstilling iht. fremgangsmåten ifølge eksempel 9 ovenfor, fra 15,0 g (0,056 mol) α -cinnamyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin (mellomprodukt F.3) og 8,05 g (0,068 mol) cyklobutankarbonylklorid, gav rensing ved kolonnekromatografi 18,0 g (utbytte 92,5 %) av det tilsvarende mellomprodukt N-metyl-N-cyklobutyl-karboksamid i form av en viskøs olje (TLC: 0,25-0,35, S.G.).

Produktet på 16,5 g (0,0475 mol) ble redusert som beskrevet i eksempel 9. Rensing ved kolonnekromatografi gav produktet i form av en viskøs olje.

Vekt = 8,5 g, utbytte = 53,7 %, TLC: 0,40-0,60, S.H.
NMR: 0,70 (t, 3 H), 1,40-2,10 (m, 9 H), 2,25 (s, 3 H), 2,50 (s, 2 H), 2,85 (d, 2 H), 6,10-6,60 (m, 2 H), 7,10-7,60 (m, 10 H).

Eksempel 13

α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl-N- α -dimetyl-benzylamin

(I.3: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = CH(CH_2)_2$)

Som beskrevet i eksempel 9, ble forbindelsen fremstilt fra mellomproduktet beskrevet i F.4 og syklopropan-karbonylklorid.

Utbytte = 56 % (kromatografi), TLC: 0,40, S.C.
NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,20-0,55 (m, 2 H), 0,55-1,00 (m, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,85-2,25 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,50-2,80 (m, 2 H), 5,50-6,35 (m, 2 H), 7,10-7,70 (m, 10 H).

Eksempel 14

α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -isopropyl-N-metyl-benzylamin
(III: $R_1 = R_5 = C_6H_5$, $R_2 = (CH_3)_2CH$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 =$
CH(CH_2)₂)

I overensstemmelse med eksempel 9 og fremstilt fra mellomproduktet beskrevet i F.5 og syklopropankarbonylklorid:

Utbytte = 78 % (kromatografi), TLC: 50,35, S.C.

NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,30-0,55 (m, 2 H), 0,60-0,90 (m, 7 H), 2,10-2,60 (m, 6 H), 2,90-3,20 (m, 2 H), 6,30-6,70 (m, 2 H), 7,10-7,70 (m, 10 H).

5 Eksempel 15

α -(3',4'-diklor)cinnamyl-N-cyklopropyl-metyl- α -etyl-N-metyl-p-metoksy-benzylamin

(II: $R_1 = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{CH}_3$, $m = 1$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $R_5 = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$)

10 I overensstemmelse med eksempel 9 og fra mellomproduktet F.6 og cyklopropankarbonylchlorid:

Utbytte = 91 % (kromatografi), TLC: 0,60, S.L.

NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-1,00 (m, 4 H), 1,60-2,00 (m, 2 H), 2,20-2,50 (m, 5 H), 2,80 (d, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 6,00-6,50 (m, 2 H), 6,70-7,50 (m, 7 H).

Eksempel 16

α -(3',4'-diklor)cinnamyl-N-cyklopropyl-metyl- α -etyl-N-metyl-p-klor-benzylamin

20 (II: $R_1 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{CH}_3$, $m = 1$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $R_5 = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$)

I overensstemmelse med eksempel 9 og fra mellomproduktet F.7 og cyklopropankarbonylchlorid:

Utbytte = 57 % (kromatografi), TLC: 0,45, S.K.

25 NMR: 0,00-0,15 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-1,00 (m, 4 H), 1,55-2,05 (m, 2 H), 2,20-2,50 (m, 5 H), 2,80 (d, 2 H), 5,90-6,50 (m, 2 H), 6,90-7,50 (m, 7 H).

Eksempel 17

30 α -(3',4'-diklor)cinnamyl-N-cyklopropyl-metyl- α -etyl-N-metyl-m-trifluormetyl-benzylamin

(III: $R_1 = m\text{-F}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{CH}_3$, $m = 1$, $R_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $R_5 = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$)

35 I overensstemmelse med eksempel 9 og fra mellomproduktet F.8 og cyklopropankarbonylchlorid:

Utbytte = 64 %, sm.p. = 66°C (heksan), TLC: 0,70, S.K.

NMR: 0,00-0,15 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-0,90 (m, 4 H), 1,70-2,10 (m, 2 H), 2,35 (d, 2 H), 2,50 (s, 3 H),

2,85 (d, 2 H), 5,90-6,50 (m, 2 H), 7,00-7,90 (m, 7 H).

Eksempel 18

N-cyklopropylmetyl- α -etyl-N-metyl- α -(3',4',5'-trimetoksy)-
cinnamyl-benzylamin

(III: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$, $R_4 = CH(CH_2)_2$,
 $R_5 = 3,4,5-(CH_3O)_3-C_6H_2$)

76,0 ml av en 3 M eteropløsning av etylmagnesium-
bromid (227 mmol) ble innført i en reaktor i fravær av vann
og under nitrogenatmosfære.

20,5 g (50,4 mmol) aminonitril med formel (IX) be-
skrevet i fremstilling G.1, oppløst i 65 ml THF dehydrati-
sert over en molekylsikt, ble så tilsatt ved en temperatur
mellom 20 og 30°C.

Blandingen ble omrørt i 3 timer ved værelsestemperatur
og så innført i 260 ml av en mettett, vandig oppløsning av
ammoniumklorid uten at 10°C ble overskredet.

Vannfasen ble kastet og den organiske fase ekstrahert
tre ganger med en 2 N oppløsning av saltsyre.

De sammenslåtte saltsyrefaser ble gjort alkaliske med
en konsentrert oppløsning av natriumhydroksid og så ekstra-
hert med eter. Eterfasene ble slått sammen, vasket med vann
og så dehydratisert over Na_2SO_4 .

Etter fjerning av eteren ved destillasjon ble produk-
tet renset ved kromatografi.

Vekt = 11,0 g, utbytte = 53 %, TLC: 0,40, S.L.

NMR: 0,00-0,10 (m, 2 H), 0,30-0,60 (m, 2 H), 0,60-0,90
(m, 4 H), 1,70-2,10 (m, 2 H), 2,30-2,50 (m, 5 H), 2,85 (d,
2 H), 4,85 (s, 9 H), 5,90-6,55 (m, 2 H), 6,60 (t, 2 H),
7,10-7,60 (m, 5 H).

Eksempel 19

α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -etyl-N-metyl- α -3,4,5-tri-
metoksy)benzylamin

(III: $R_1 = 3,4,5-(CH_3O)_3-C_6H_2$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $m = 1$,
 $R_4 = CH(CH_2)_2$, $R_5 = C_6H_5$)

Forbindelsen ble fremstilt i overensstemmelse med
fremstillingsmåten ifølge eksemplet ovenfor ved omsetning av

etyl­magnesiumbromid med α -amino- α -cinnamyl-N-cyklopropyl-metyl-N-metyl-(3,4,5-trimetoksy)fenylacet­onitril.

Utbytte = 47 %, k.p./0,025 = 175°C, TLC: 0,30, S.S.

NMR: 0,20-0,60 (m, 4 H), 0,90 (m, 4 H), 1,90 (q, 2 H),
2,40 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,80 (d, 2 H), 3,90-4,00 (m,
9 H), 6,30-6,70 (m, 2 H), 6,85 (s, 2 H), 7,20-7,40 (m, 5 H).

De toksikologiske og farmakologiske testene som ble utført med forbindelsene ifølge eksemplene 1-19 ovenfor, viser deres lave toksisitet og likeledes deres evne til å inhibere krampetrekninger induisert med picrotoxin hos mus.

Denne egenskap antyder nytte av produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen som psykotrope midler ved behandlingen av neuropsykiske tilstander.

I tillegg, og med det mål å fortsette undersøkelsen av de farmakologiske egenskaper, er bindingsaffiniteter til my-, delta- og kappa-reseptorer blitt undersøkt in vitro, noe som også gjelder for bindingsaffiniteten til sigma-reseptorer.

Resultatene av de utførte undersøkelser avslører for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen en særlig bindingsaffinitet for sigma-reseptorer, noe som er mer åpenbart når R₁ og R₅ i forbindelsene er fenyl.

Denne egenskap tyder på en antipsykotisk aktivitet for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, idet korrelasjonen nylig er blitt foreslått av Brian L. Largent et al. (Eur. J. of Pharmacol. 155 (1988) s. 345-347), som finner at forbindelser som varierer i sin struktur, men alle er potensielle antipsykotiske midler, har en felles egenskap som omfatter en in vitro-affinitet for sigma-reseptorer.

Likeledes, men in vivo i rotter, antagoniserer benzylaminene med formel (I) amnesifomenet forårsaket av scopolamin og inhiberer på det gastroduodenale nivå magesår forårsaket av administrering av cysteamin. Denne aktivitet er forbundet med egenskapen til produktene når det gjelder å øke alkalisk duodenal sekresjon i bedøvde dyr. Alle disse egenskapene er blitt konkretisert ved hjelp av de utførte undersøkelser, og resultatene presentert i denne rapporten gjør forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen anvendbare

for forhindring og behandling av astenier og sykdommer av en neurologisk og/eller mental type, samt behandlingen av forskjellige dysfunksjoner i mage- og tarmkanalen.

Undersøkelsene, som viser egenskapene til produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen og de oppnådde resultater, er rapportert nedenunder:

a) Toksisiteten til produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble undersøkt i mus ved omtrentlig bestemmelse av deres LD₅₀, som er den dødelige dose som forårsaker 50 % død i dyrene under betingelsene for forsøkene. Undersøkelsen ble utført på grupper av fire "sveitsiske" mus av hannkjønn som veide ca. 20 g og var blitt fastet dagen før undersøkelsen.

Hver bestemmelse ble utført med fire doser svarende hhv. til oral administrering av 100, 300, 600 og 1000 mg produkt, uttrykt i form av basen, pr. kg dyr.

Det ble funnet ved denne undersøkelse at produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en akutt toksisitet som svarer til en LD₅₀ som er større enn eller lik med 1000 mg/kg. I eksepsjonelle tilfeller kan denne toksisiteten være ca. 600 mg/kg.

b) De psykotropiske egenskaper til forbindelsene ble bestemt ved hjelp av beskyttelsen mot krampetrekningsindusert ved hjelp av picrotoxin i mus, som ble realisert i overensstemmelse med en fremgangsmåte avledet fra fremgangsmåten til Krall et al., "Epilepsia", 1978, 19, s. 409-428.

Administreringen av picrotoxin til dyr forårsaker et krampeangrep som er kjennetegnet ved et utstrekkingssyndrom med muskeltreknings, etterfulgt av utstrekking av lemmene, noe som fører til døden for dyrene. Visse stoffer, særlig de som virker på GABA-/benzodiazepin-/Cl-ionoforkomplekset, gir beskyttelse for dyrene mot disse krampeangrepene.

I praksis ble undersøkelsen utført på grupper med 10 "sveitsiske" mus av hannkjønn som veide ca. 20 g og som fikk administrert produktet som skulle undersøkes i vandig oppløsning, enten intraperitonealt (i.p.) eller oralt (p.o.).

En intraperitoneal injeksjon av en oppløsning av picrotoxin i en mengde på 24 mg/kg i et volum på 0,2 ml pr. dyr ble så utført, enten 30 min. etter intraperitoneal

- administrering av produktet eller 60 min. etter oral administrering av produktet, idet dosen av produktet injisert på denne måte forårsaket et støtvis angrep som førte til døden for de ubehandlede dyrene. Under testbetingelsene ble undertrykkelse av den toniske utstrekingsfase funnet hos dyrene som var behandlet.

Resultatene uttrykkes:

- enten som den prosentvise andel av dyr beskyttet mot denne fase under virkningen av 50 mg/kg forbindelse som ble undersøkt, administrert i.p., eller 100 mg/kg p.o.,

- eller ved ED₅₀ for hver av disse gruppene, som er den effektive dose av forbindelsen som undersøkes, uttrykt i mg/kg som beskytter 50 % av dyrene mot denne utstrekingsfase, idet signifikansverdien for resultatene generelt er angitt på følgende måte:

* resultat som er signifikant ved $p < 0,05$

** resultat som er signifikant ved $p < 0,01$

*** resultat som er høysignifikant ved $p < 0,001$.

Resultatene av undersøkelsen er rapportert for produktene (II) og (III) med den generelle formel (I), fremstilt ifølge oppfinnelsen, i tabell 1 nedenunder og viser den beskyttende aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen undersøkt for de to administreringsveiene.

Tabell 1: Inhibering av krampetrekninger induisert ved hjelp av picrotoxin

Eksempel	i.p.: % beskyttelse eller ED ₅₀	p.o.: % beskyttelse eller ED ₅₀
2	N.T.	90 % ***
8	N.T.	ED ₅₀ = 53,6
9	90 % ***	N.T.
10	50 % *	N.T.
13	ED ₅₀ = 32,5	ED ₅₀ = 64,4
16	N.T.	60 % **

N.T.: ikke testet

c) "In vitro"-undersøkelse av affiniteten av forbindelsene for sigma-reseptorer ble utført i overensstemmelse med teknikken beskrevet av Largent, B.L. et al. i J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 1986, s. 739-748, hvor prinsippet er konkurranse mellom de respektive affiniteter til produktet under undersøkelse og affinitetene til (+)[3H]SKF10,047, som er den radioaktive ligandkarakteristikk av sigma-reseptorer i hjernehinne til marsvin brukt ved denne undersøkelse.

Testen ble utført ved å inkubere oppløsninger av egnede konsentrasjoner av produktene med standardprøver av hinner og bestemme, etter filtrering, den gjenværende radioaktivitet i oppløsningen.

Resultatene ble bearbeidet ved hjelp av et databehandlingssystem utstyrt med passende software for å beregne IC_{50} til produktet som ble undersøkt, som i dette tilfelle er den nanomolare konsentrasjon av oppløsning som er i stand til å inhibere 50 % av bindingene mellom den radioaktive ligand og sigma-reseptorene til de anvendte hinner.

Resultatene er vist i tabell 2 nedenunder, og for sammenligning er det også vist resultatene oppnådd med ditolylguanidin (DTG), som anses som en selektiv ligand med stor affinitet for sigma-reseptorer (Stephen G. Holtzman, J. Pharm. Exp. Ther., vol. 248, nr. 3, 1989, s. 1054-1062). Denne forbindelsen, for hvilken den høye toksisiteten er blitt demonstrert på dyr, brukes imidlertid bare som et farmakologisk reagens.

Tabell 2: Bindingsaffinitet for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen til sigma-reseptorer

Forbindelser som undersøkes Eksempel	IC ₅₀ (nmol)
3	368
6	246
7	32
8	21
9	24
10	13
11	102
12	50
DTG	103

Disse resultatene viser at benzylaminene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en affinitet for sigma-reseptorer som er av samme størrelsesorden og noen ganger nesten 10 ganger større enn affiniteten til DTG på de samme reseptorene.

Disse affinitetene viser, sammen med lave toksisiteter for benzylaminene med formel (I), deres overlegenhet sammenlignet med DTG.

Spesifisiteten av affiniteten til forbindelsene for sigma-reseptorer er blitt vist ved en sammenlignende undersøkelse av affiniteten til produktene for my-, delta- og kappa-opiumreseptorer, og også for fencylcylidin (PCP)-reseptorer, som er reseptorer som er anerkjent å være involvert som mediatorer i virkningen av psykomimetiske legemidler (Eric J. Simon, "Opiates receptor binding in Drug Research", s. 183-199 i "Receptor Binding in Drug Research", Ed. Robert A. O'Brien-Marcel Dekker, 1986, og også Brian L. Largent et al. i Eur. J. of Pharmacol. 155 (1988) s. 345-347.

Den in vitro-undersøkelse av affiniteten til forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen for de tre opiumresep-

torene ble utført iht. teknikken beskrevet av F. Roman et al. i J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, s. 404-407, og undersøkelsen av affiniteten for PCP-reseptorer ble utført iht. teknikken beskrevet av Vignon J. et al. i "Brain Res.", 1983, 280, s. 194-7 og 1986, 378, s. 133-41.

Resultatene vist i tabell 3 er, for hver undersøkt reseptor, uttrykt i IC_{50} , som er de nanomolare konsentrasjoner av de oppløste produkter som er i stand til å inhibere 50 % av bindingene mellom den spesifikke radioaktive ligand og den undersøkte reseptor.

Tabell 3: Affinitet av produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen til sigma-reseptorer sammenlignet med deres affinitet til my-, delta-, kappa- og PCP-reseptorer

Undersøkte forbindelser Eksempel	my-reseptor	delta-reseptor	kappa-reseptor	sigma-reseptor
7	>99999	51750	72800	32
8	2040	7550	1520	21
9	15800	83800	6200	24
10	6320	67900	23800	13
11	6580	41600	5140	210
12	7180	85600	6280	50
13	10200	9370	8680	337
14	34200	>99999	76000	669
DTG	3970	33200	6490	103

N.T.: ikke testet

Det er åpenbart at de foretrukne forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen har en sigma-affinitetsspesifisitet.

Dersom således verdien 1 gis til IC_{50} for sigma-affinitet, beregnes de relative verdier for IC_{50} for andre reseptorer for forbindelsene ifølge eksemplene 7, 8, 9, 10 og 12, hvorav sigma-affiniteten er den største. Disse

- verdiene ble sammenlignet med verdiene oppnådd med DTG brukt som referanseforbindelse.

5	Undersøkte forbindelser Eksempel	my- reseptor	delta- reseptor	kappa- reseptor	sigma- reseptor
	7	6	1617	2275	1
	8	97	359	72	1
10	9	658	3491	258	1
	10	486	5223	1830	1
	12	143	1712	125	1
	DTG	38	322	63	1

15

Denne uttrykningsmetode viser at under de beskrevne fremgangsmåtebetingelser har de foretrukne forbindelser, fremstilt ifølge oppfinnelsen, en affinitet for sigma-reseptorene som er ca. 100 ganger større enn den affinitet som ble bestemt for de andre undersøkte reseptorer, og i flere tilfeller mer enn 1000 ganger større.

20

Sammenlignet med produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen, oppviser ditolylguanidin (DTG), den angitte referanseforbindelse med selektivitet for sigma-reseptorer, verdier som noen ganger er nært opptil, men alltid mindre enn verdiene beregnet for de foretrukne produkter fremstilt ifølge oppfinnelsen, uansett reseptor.

25

Denne bestemte tilkjenneivelse av undersøkelsen illustrerer den bemerkelsesverdige selektivitet av affiniteten til produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen for sigma-reseptorer.

30

d) Evnen til benzylaminene med formel (I) når det gjelder å antagonisere amnesi forårsaket hos dyr ved hjelp av scopolamin, ble vist ved hjelp av den passive unngåelses-test utført på mus i overensstemmelse med en fremgangsmåte beskrevet av Lenègre et al. I prinsipp omfatter den bruk av en boks med to avdelinger, hvorav den minste er belyst og den største er mørk og utstyrt med et system som gir en

35

• elektrisk strøm med lav styrke gjennom apparatets gulv.

Dyret innføres i den belyste avdeling, og når det beveger seg mot den mørke avdeling, får det en elektrisk strøm (0,35 mA) gjennom underlaget inntil det vender tilbake til den belyste avdeling, hvorfra det så fjernes.

Etter 24 timer ble operasjonen gjentatt. Musen ble plassert i apparatet, og den unngikk å komme inn i den mørke avdeling. Tiden som forløp før passering inn i denne avdeling ble målt. Under forsøksbetingelsene kunne virkningsfullheten av forbindelsene, som ble undersøkt når det gjelder å antagonisere amneseeffekten av scopolamin, som administreres intraperitonealt i en mengde på 1 mg/kg 30 min. før dyret først innføres i apparatet, evalueres.

Hos kontrollmus som bare hadde fått scopolamin, er tiden som forløp før passering etter 24 timer bemerkelsesverdig lavere enn den som ble observert for ubehandlede dyr. For dyrene som hadde mottatt både scopolamin og produktet som ble undersøkt, var denne tiden bemerkelsesverdig lengre under antiamnesevirkningen av de aktive forbindelsene.

Undersøkelsen av produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen ved hjelp av denne metode, ble utført på grupper med 18 mus, og produktene ble administrert oralt den første dagen i en mengde på 0,25 mg/kg 30 min. før administrering av scopolamin i.p.

Resultatene er vist i tabell 4 og er uttrykt som den prosentvise antagonistiske effekt på amnesi forårsaket av scopolamin, idet antagonismen ble bestemt ut fra latensperioden som ble oppvist av dyrene i den andre testen etter 24 timer når det gjelder å komme inn i den mørke avdeling.

- Tabell 4: Aktivitet av produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen på amnesien forårsaket hos mus ved hjelp av scopolamin

5	Undersøkte forbindelser (0,25 mg/kg)	% antagonisme av amnesien
	7	56 %
	9	76 %
10	10	76 %
	11	38 %
	12	98 %
	Piracetam (2048 mg/kg)	109 %

15

Disse resultatene gir som konklusjon at produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en virkning ved en lav dose, og særlig forbindelsene ifølge eksemplene 9, 10 og 12.

20

I denne testen er standardreferansetoffet som gir bevis for at testen forløper korrekt, piracetam. I en mengde på 2048 mg/kg p.o., som er en betydelig farmakologisk dose og ikke anvendelig for farmasøytiske formål, forårsaker den amnesiantagonisme med en verdi på ca. 100 %.

25

e) Aktiviteten av forbindelsene, fremstilt ifølge oppfinnelsen, på mage- og tarmkanalen ble demonstrert hos rotter ved deres evne til å inhibere gastroduodenale sår forårsaket av administrering av cysteamin. Denne aktiviteten ble satt i forhold til evnen til produktene når det gjelder å forårsake en økning i den alkaliske sekresjon i tolvfingertarmen hos bedøvde dyr.

30

Inhibitoraktiviteten på mage- og tolvfingertarmsår forårsaket hos rotter ved hjelp av cysteamin, ble demonstrert iht. en teknikk beskrevet av Robert et al. i "Digestion", 1974, 11, s. 199-211.

35

Ved denne testen ble grupper på 6 Wistar-rotter av hunnkjønn med en gjennomsnittlig vekt på 200 g tilført en subkutan injeksjon av cysteamin-hydroklorid i en mengde på

- 400 mg/kg. De undersøkte produkter ble administrert oralt eller subkutant hhv. 1 time eller 30 min. før det ulcerogene middel.

Ti timer deretter ble rottene avlivet ved forlengelse og magen og tolvfingertarmen fjernet, skyllet med fysiologisk oppløsning og montert på en kartong. Tilstedeværelsen av sår i den antro-pyloriske duodenalsone ble undersøkt og området uttrykt i mm² evaluert ved å multiplisere sårets to hovedakser som står vinkelrett på hverandre. Statistisk analyse av resultatene ble utført ved hjelp av Student's test for sårområdene sammenlignet med en kontrollgruppe som bare fikk eksipiens.

Resultatene, som er vist i tabell 5, er uttrykt i ED₅₀ for sårdannelsepoeng, som er de effektive doser uttrykt i mg/kg produkt som forårsaker inhibering av 50 % av sårdannelsene forårsaket av cysteamin.

Tabell 5: Inhibitoraktivitet på mage- og tolvfingertarmsår forårsaket av cysteamin

Undersøkt produkt Eksempel	ED ₅₀ - sårdannelsepoeng mg/kg
7	10,5
9	26,2
10	5,0
12	12,2

Virkingen av produktene på alkalisk tolvfingertarmsekresjon hos rotter ble undersøkt iht. en teknikk beskrevet av Flemstrom et al., Gastroenterology, 1983, 84, s. 787-794.

Testen omfattet bestemmelse hvert 10. minutt i 3 timer og in situ av den alkaliske sekresjon fra et tolvfingertarmsegment som var 12 mm langt, uten noen Brunner-kjertler og som befant seg 2 cm fra mageporten.

Undersøkelsen ble utført på hannrotter som veide ca. 350 g og som var bedøvet på forhånd, hvor det i det utvalgte

tolvfingertarmsegment ble innsatt to glasskanyler i overensstemmelse med teknikken beskrevet av forfatteren, og hvor et lumnalt perfusat bestående av 5 ml isotonisk NaCl-oppløsning ble holdt ved 37°C.

Variasjonene i den intraluminale alkaliske sekresjon ble målt ved pH-metri hvert 10. minutt ved hjelp av et automatisert system som opprettholdt en konstant pH på 7,4 ved in situ-tilsetning av en 0,04 N oppløsning av saltsyre. 50 min. etter forsøksstart ble produktene som skulle undersøkes, administrert intravenøst eller intraarterielt i en mengde på 1 mg/kg, og det innførte saltsyrevolum, som gjen-speiler den in situ økning i alkalisk sekresjon, ble målt hvert 10. minutt i 3 timer etter starten av forsøket, dvs. i 130 min. etter injeksjon av produktet som skulle undersøkes.

For hvert produkt ble følgende bestemt:

a) den maksimale økning i sekresjon i μ -ekv./cm/t under virkningen av legemidlet, idet grunnsekresjonen til de samme dyrene observert i 50 min. før administrering av produktet ble tatt i betraktning,

b) økningen i området under kurven (AUC) i tidsrommet fra 1-2 timer av forsøket over den alkaliske strømnings-hastighet til de behandlede dyrene, sammenlignet med kontrolldyrenes.

Disse økningene er representative for økningsaktiviteten på alkalisk sekresjon.

Resultatene er vist i tabell 6 nedenunder for produktene med formel (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen, administrert intravenøst i en mengde på 1 mg/kg.

Tabell 6: Aktivitet av produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen på alkalisk tolvfingertarmsekresjon i bedøvde rotter

Undersøkt produkt Eksempel	Økning i sekresjon μ -ekv./cm/t	Økning AUC 1-2 t
7	6,0	52,8
9	10,0	97,6
10	7,5	66,2
12	7,0	41,6

Disse testene utført på det gastroduodenale nivå hos rotter viser at produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en overbevisende inhibitoraktivitet på sår, slik som de forårsaket av cysteamin. Et sannsynlig forhold mellom denne inhibitoraktivitet og evnen til de samme produktene fremstilt ifølge oppfinnelsen når det gjelder å øke alkalisk duodenal sekresjon, ble bekreftet.

Disse farmakologiske egenskapene, sammen med den lave toksisitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, antyder deres anvendbarhet i form av medikamenter for forebyggende og kurative behandlinger av tilstander av en generell neurologisk og/eller mental type, slik som f.eks. depressive tilstander, hukommelses- og/eller oppførselsmessige forstyrrelser, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og senil demens.

Benzylaminene med formel (I) er likeledes egnet for behandling av dysfunksjoner i mage- og tarmkanalen generelt, slik som f.eks. peristaltiske forstyrrelser og forstyrrelser i evnen til bevegelse, gastro-øsofageale og gastroduodenale tilbakeløpsfenomener og også sår dannelser i mage- og tolvfingertarm.

De anvendte enhetsdoser er vanligvis mellom 1 og 500 mg, og nærmere bestemt mellom 5 og 200 mg produkt, avhengig av typen og alvorligheten av tilstanden som skal behandles. Den daglige terapeutiske dose kan deles opp i

R_4 er cykloalkyl med formelen $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n$, hvor n er et helt tall fra 2-5, idet det er mulig for et karbonatom i R_4 å bære et radikal R_x som er lavere alkyl eller fenyl,

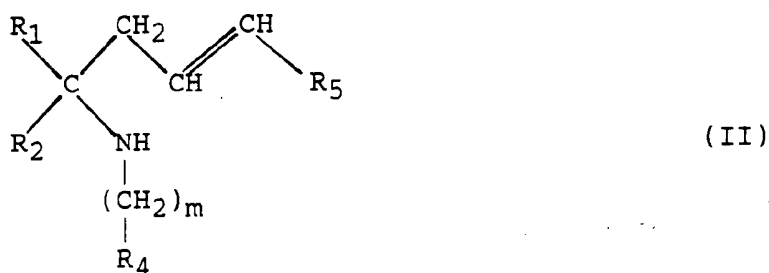
R_5 er fenyl som eventuelt er mono-, di- eller trisubstituert med halogenatomer eller med lavere alkoksyradikaler, og

m er 1 eller 2,

samt syreaddisjonssalter og optisk aktive former derav,

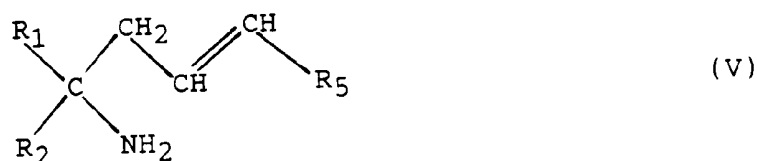
10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

- for å oppnå et benzylamin med formel (II)

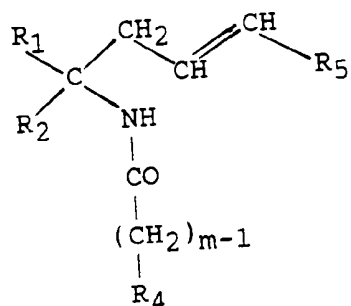


i overensstemmelse med formel (I), hvor R_3 er hydrogen:

i) acyleres et benzylamin med formel (V):



med et acyleringsmiddel $(R_4-[(\text{CH}_2)_{m-1}]-\text{CO})_p\text{Z}_1$ (VI) hvor Z_1 er et hydroksylradikal eller et klor- eller bromatom når $p = 1$, eller Z_1 er et oksygenatom når $p = 2$, hvorved det fås som mellomprodukt et N-karboksamid med formel (IV):

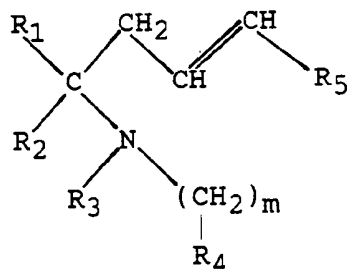


(IV)

og så reduseres det med et metallhydrid, eller

ii) alkyleres et benzylamin med formel (V) med et halogenid av cykloalkylalkyl $\text{R}_4-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}_2$, hvor Z_2 er klor, brom eller jod; eller

- for å oppnå et benzylamin med formel (III)

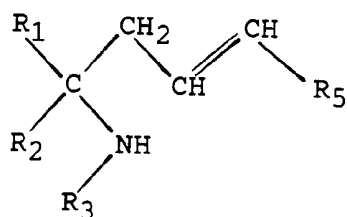


(III)

i overensstemmelse med formel (I), hvor R_3 er lavere alkyl,

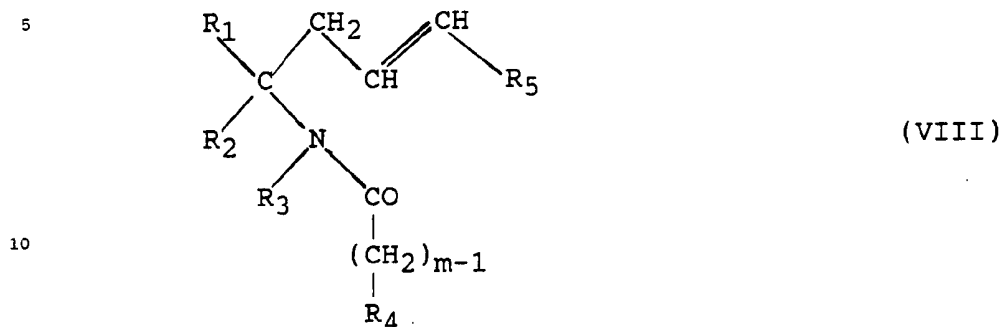
i) utføres reduktiv alkylering av et benzylamin (I) med formel (II) med et aldehyd R_6-CHO , hvor R_6 er den nærmeste, lavere homolog til radikalet R_3 ($\text{R}_3 = \text{CH}_2-\text{R}_6$), og et reduksjonsmiddel, slik som et metall- eller organometallhydrid, eller

ii) acyleres et benzylamin med formel (VII):



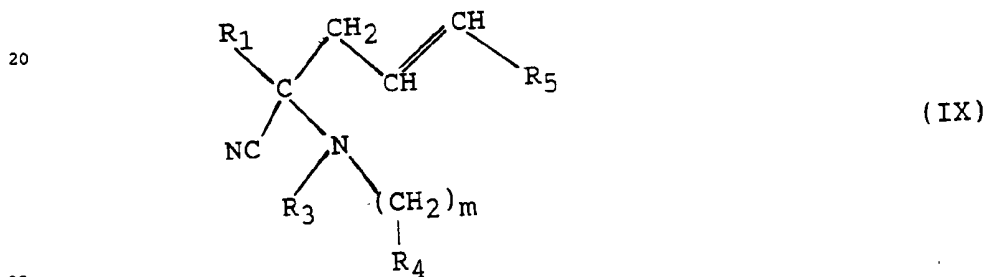
(VII)

hvor R_3 er lavere alkyl, med et acylhalogenid $R_4-[(CH_2)_{m-1}]-COZ_4$, hvor Z_4 er klor eller brom, hvorved det fås som mellomprodukt et N-karboksamid med formel (VIII):



som reduseres med et metallhydrid, eller

15 iii) omsettes et organisk magnesiumreagens R_2MgZ_3 , hvor Z_3 er klor, brom eller jod, med et aminonitril med formel (IX), hvor R_3 er lavere alkyl:



eller

iv) alkyleres et benzylamin med formel (VII) med et alkylhalogenid $R_4-(CH_2)_m-Z_2$, som allerede er beskrevet; og - for fremstilling av saltene derav, omsettes benzyl-

30 aminene med formel (I) med en syre, og for å fremstille de optisk aktive former derav, oppløses tilsvarende racemiske former.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av α -

35 cinnamyl-N-cykloheksylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av α -cinnamyl-N-cyklobutylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

5

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

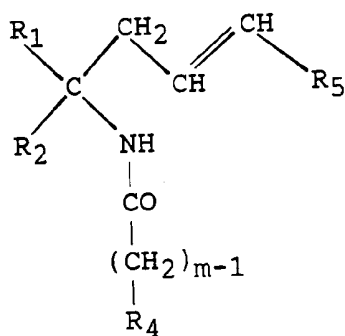
10

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av (+)- α -cinnamyl-N-cyklopropylmetyl- α -etyl-N-metyl-benzylamin-hydroklorid, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

15

6. Mellomprodukt-forbindelser, karakterisert ved at de har formlene:

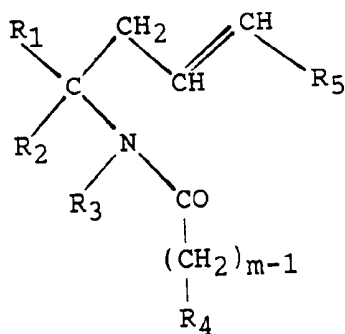
20



(IV)

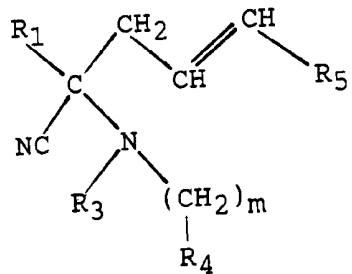
25

30



(VIII)

35



(IX)

5

10 hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ og m har de betydninger som er defineret
for benzylaminene med formel (I), men idet R₃ ikke er hydrogen.

15

20

25

30

35